



MOZIONE

Insostenibile illegittima applicazione in modo pericoloso, e in parte persino “off label”, di vaccini pediatrici mai confermati nella loro efficacia e sicurezza in studi clinici con veri gruppi di controllo, da parte dell’Azienda Sanitaria e, dunque, della Provincia Autonoma di Bolzano
Sviamento ed eccesso di potere da parte della Provincia Autonoma di Bolzano consistente nell’esclusione dalle strutture di assistenza alla prima infanzia e dalla scuola dell’infanzia di bambini, perché non trattati con queste sostanze

L’Azienda Sanitaria dell’Alto Adige - e dunque la Provincia Autonoma dell’Alto Adige - applica a tappeto sui minori di ogni età, i due vaccini pediatrici multivalenti HEXYON di Sanofi Pasteur France e PROQUAD di Merck Sharp & Dohme ai fini dell’adempimento dell’obbligo vaccinale di cui D.L. 07.06.2017 n. 73 convertito in Legge 31 Luglio 2017 n. 119 (cosiddetta legge Lorenzin).

Questi due prodotti vaccinali vengono applicati dall’Azienda Sanitaria dell’Alto Adige – e dunque dalla Provincia Autonoma di Bolzano – in netta violazione di tutta una serie di obblighi imposti dalla Legge del Farmaco euro-unionale e nazionale, avente efficacia di supremazia anche per materia su ogni altra legge nazionale, per tutelare la vita e la salute dei bambini.

L'Azienda Sanitaria dell'Alto Adige – e dunque la Provincia Autonoma di Bolzano – applica questi due prodotti vaccinali nell'esecuzione dell'obbligo vaccinale pediatrico con la minaccia e conseguente effettiva esclusione dei bambini, perché non trattati con questi vaccini, dalle strutture di assistenza alla prima infanzia e dalla scuola dell'infanzia:

- in violazione dell'obbligo della prescrizione medica prevista inderogabilmente dal Legislatore e dalla Commissione Europea ai fini dell'applicazione di questi vaccini
- in violazione del divieto dell'applicazione in massa (oltre a singoli casi) di medicinali in modo *off label*, cioè al di fuori dell'indicazione terapeutica, perché applicati su bambini d'età per la quale il vaccino (HEXYON) non è stato autorizzato
- e ciò nonostante che per questi due prodotti vaccinali non sia stata accertata, né l'efficacia (immunogenicità) e tantomeno la sicurezza in studi clinici con veri gruppi di controllo.

E i bambini, i cui genitori non hanno acconsentito, per i motivi sopra indicati, all'Azienda Sanitaria il trattamento dei loro figli con questi due prodotti vaccinali (HEXYON e PROQUAD), vengono esclusi dalle strutture di assistenza alla prima infanzia e dalla scuola dell'infanzia della Provincia Autonoma di Bolzano.

1. Sistemática violazione da parte dell'Azienda Sanitaria dell'Alto Adige/Provincia Autonoma di Bolzano dell'obbligo della prescrizione medica imposta dalla Commissione Europea per l'applicazione legittima dei vaccini pediatrici

Per entrambi i vaccini pediatrici, come per tutti i vaccini pediatrici autorizzati dalla Commissione Europea in via centralizzata con efficacia in tutta l'Unione Europea, è prevista, ai fini dell'applicazione, la prescrizione medica quale condizione indispensabile.

1.1. Prescrizione medica dello specifico prodotto vaccinale quale presupposto inderogabile ai fini dell'applicazione legittima

Per entrambi i vaccini pediatrici applicati dall'Azienda Sanitaria dell'Alto Adige è prevista quale condizione indispensabile nell'allegato II alla Decisione di esecuzione di immissione centralizzata sul mercato da parte della Commissione Europea, al punto B) *Condizioni e limiti dell'applicazione*, la prescrizione medica, testualmente come segue: (doc. 1.1. doc. 1.2., doc. 2.1. doc. 2.2.):

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO
Medicinale soggetto a prescrizione medica.

Nella rispettiva Decisione della Commissione Europea di autorizzazione centralizzata per l'immissione sul mercato è previsto espressamente che l'autorizzazione è concessa solo a condizione della sussistenza di una prescrizione medica.

Vedi DECISIONE DI ESECUZIONE DELLA COMMISSIONE del 17.4.2013 che accorda a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio l'autorizzazione ad immettere in commercio il "**Hexyon** - Vaccino coniugato (adsorbito) contro difterite, tetano, pertosse (componente acellulare), epatite B (rDNA), poliomielite (inattivato) ed *Haemophilus influenzae* di tipo b.", un medicinale per uso umano (doc. 1.1.), che recita testualmente:

Articolo 2

L'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di cui all'articolo 1 è subordinata al rispetto delle condizioni, segnatamente in tema di fabbricazione e d'importazione, di controllo e di fornitura, riportate nell'allegato II.

Vedi DECISIONE DELLA COMMISSIONE del 06-04-2006 che accorda a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio l'autorizzazione ad immettere in commercio il "**ProQuad** - Vaccino del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella (vivo)", un medicinale per uso umano (**doc. 2.1.**) che recita testualmente:

Articolo 2

L'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di cui all'articolo 1 è subordinata al rispetto delle condizioni, segnatamente in tema di fabbricazione e d'importazione, di controllo e di fornitura, riportate nell'allegato II.

Infatti, **tutti i vaccini possono essere applicati solo dietro una prescrizione medica!**

Vista la rispettiva decisione di autorizzazione centralizzata da parte della Commissione Europea, l'AIFA con le sue rispettive Determine non ha fatto altro che recepire le condizioni stabilite dalla Commissione Europea per l'applicazione dei due vaccini. Vedi la Determina dell'AIFA del 15.09.2015 per HEXYON (**doc. 3.1.**) e la Determina dell'AIFA del 16.06.2006 per PROQUAD (**doc. 3.2.**).

1.2. Un medicinale, che può essere applicato solo a condizione di una prescrizione medica, non può essere usato ai fini dell'esecuzione di un obbligo vaccinale

Ovviamente l'obbligo alla prescrizione medica urta frontalmente con l'obbligo vaccinale imposto con il D.L. 07.06.2017 n. 73 convertito in Legge 31 Luglio 2017 n. 119 (legge Lorenzin).

Infatti, **ai fini della prescrizione medica, il medico in totale libertà da condizionamenti politici, deve valutare l'efficacia (cioè l'immunogenicità nel caso di un vaccino), l'indicazione terapeutica (vedi al seguente punto 3 il fatto**

che il vaccino esavalente HEXYON non è stato autorizzato per i bambini di età oltre i 24 mesi) e i rischi connessi all'uso del medicinale (vedi al seguente punto 2 che per il vaccino quadrivalente PROQUAD non esiste alcuno studio ufficiale sull'efficacia-immunogenicità, che per entrambi i vaccini non esistono studi clinici con veri gruppi di controllo e non esistono – neanche con non veri gruppi di controllo – studi clinici per bambini di oltre 24 mesi d'età) e, dunque, l'opportunità/legittimità di applicare il vaccino sul/la bambino/a vaccinando/a, il/la quale deve essere considerato/a e valutato/a rigorosamente nella sua individualità personale!

Vedi a tal riguardo l'**art. 13 Codice di Deontologia dei Medici**, laddove in modo molto chiaro è previsto testualmente che (doc. 4):

“Art. 13 Prescrizione a fini di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione

La prescrizione a fini di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione è una diretta, specifica, esclusiva e non delegabile competenza del medico, impegna la sua autonomia e responsabilità e deve far seguito a una diagnosi circostanziata o a un fondato sospetto diagnostico.

La prescrizione deve fondarsi sulle evidenze scientifiche disponibili, sull'uso ottimale delle risorse e sul rispetto dei principi di efficacia clinica, di sicurezza e di appropriatezza.

*Il medico tiene conto delle linee guida diagnostico-terapeutiche accreditate da fonti autorevoli e **indipendenti** quali raccomandazioni e ne valuta l'applicabilità al caso specifico.*

L'adozione di protocolli diagnostico-terapeutici o di percorsi clinico-assistenziali impegna la diretta responsabilità del medico nella verifica della tollerabilità e dell'efficacia sui soggetti coinvolti.

Il medico è tenuto a un'adequata conoscenza della natura e degli effetti dei farmaci prescritti, delle loro indicazioni, controindicazioni, interazioni e reazioni individuali prevedibili e delle modalità di impiego appropriato, efficace e sicuro dei mezzi diagnostico-terapeutici.

Il medico segnala tempestivamente all'Autorità competente le reazioni avverse o sospette da farmaci e gli eventi sfavorevoli o sospetti derivanti dall'utilizzo di presidi biomedicali.

Il medico può prescrivere farmaci non ancora registrati o non autorizzati al commercio oppure per indicazioni o a dosaggi non previsti dalla scheda tecnica, se la loro tollerabilità ed efficacia è scientificamente fondata e i rischi sono proporzionati ai benefici attesi; in tali casi motiva l'attività, acquisisce il consenso informato scritto del paziente e valuta nel tempo gli effetti.

Il medico può prescrivere, sotto la sua diretta responsabilità e per singoli casi, farmaci che abbiano superato esclusivamente le fasi di sperimentazione relative alla sicurezza e alla tollerabilità, nel rigoroso rispetto dell'ordinamento.

Il medico non acconsente alla richiesta di una prescrizione da parte dell'assistito al solo scopo di compiacerlo.

Il medico non adotta né diffonde pratiche diagnostiche o terapeutiche delle quali non è resa disponibile idonea documentazione scientifica e clinica valutabile dalla comunità professionale e dall'Autorità competente.

Il medico non deve adottare né diffondere terapie segrete”.

La politica e l'amministrazione (Provincia Autonoma di Bolzano e Azienda Sanitaria dell'Alto Adige) non possono costringere, con la minaccia dell'esclusione dalle strutture per la prima infanzia e dalle scuole dell'infanzia,

i genitori a far inoculare ai propri figli sostanze per le quali è prevista la prescrizione medica e, dunque, la rigorosa libera (non politicamente condizionata) valutazione del singolo ed individuale caso del bambino da parte di un medico.

In generale vale che i genitori altoatesini non vengono informati dall'Azienda Sanitaria dell'Alto Adige – e, dunque, dalla Provincia Autonoma di Bolzano - del fatto che non è mai stata studiata e confermata in veri studi clinici (cioè con veri gruppi di controllo, vedi *infra*) l'efficacia e la sicurezza dei vaccini pediatrici applicati, e i genitori non ricevono mai una prescrizione medica, né quella specifica ai fini dell'*off label use* (vedi il seguente punto 3) e tantomeno quella ordinaria.

Anzi, ai genitori che si presentano per l'inoculazione ai loro figli di queste sostanze si chiede la firma di un consenso “libero” e “informato”.

In seguito si dimostrerà che il “consenso” chiesto ai genitori innanzitutto non è un consenso “informato”, e dunque, già per questo, risulta essere “non libero”.

Una decisione “libera” può essere presa solo da genitori correttamente informati!

Considerato l'obbligo vaccinale prevede la minaccia, a cui segue l'effettiva esclusione dei bambini non trattati con queste due sostanze dalle strutture di assistenza alla prima infanzia e dalle scuole dell'infanzia, a maggior ragione il consenso chiesto ai genitori è tutt'altro che libero!

Il Legislatore Italiano, sulla base di quanto disposto dal Legislatore euro-unionale nella Direttiva 2001/83 (Ce) del Parlamento Europeo e del Consiglio, ha previsto all'**art. 1 lett. u) D.Lgs. 24/04/2006 n. 219** in modo inequivocabile che ***“Ai fini del presente decreto¹, valgono le seguenti definizioni ... u) prescrizione medica: ogni***

¹ D.Lgs. del 24/04/2006 n. 219

ricetta medica rilasciata da un professionista autorizzato a prescrivere medicinali.

Tale disposizione nazionale rispecchia perfettamente quanto previsto dalla **Direttiva 2001/83 (CE) del Parlamento Europeo e del Consiglio nel suo art. 1 n. 19**), laddove il Legislatore Eurounionale ha disposto che il termine prescrizione medica usato nella Direttiva (artt. 70 e segg.) significa “*ogni ricetta medica rilasciata da un professionista autorizzato a prescrivere medicinali*”

Dunque, ai fini di una prescrizione medica di un prodotto vaccinale ci vuole sempre un atto di valutazione da parte di un medico dello specifico prodotto vaccinale per la specifica situazione del bambino e l'applicazione secondo la scheda tecnica dello specifico prodotto vaccinale.

Inoltre, ai sensi dell'art. 3 D.L. 23/1998 (Osservanza delle indicazioni terapeutiche autorizzate) per l'uso *off label* (cioè al di fuori dell'indicazione terapeutica autorizzata) ci vuole una specifica prescrizione medica e uno specifico consenso informato e libero dei genitori del vaccinando bambino; vedi *infra* al seguente punto 3.

Dato che l'indicazione terapeutica del vaccino esavalente HEXYON è limitata solo ai bambini dalle sei settimane fino ai 24 mesi di età, per l'applicazione su bambini di oltre 24 mesi d'età, è necessaria un'ulteriore specifica prescrizione medica ai fini dell'*off label use* di cui all'art. 3 D.L. 23/1998.

L'obbligo della prescrizione medica (vedi art. 1 lett. u) D.Lgs. 219/2006 e Direttiva 2001/83 CE art. 1 n. 19) prevede sempre l'obbligo da parte del medico di valutare specificamente, riferito alla persona interessata

dall'inoculazione, l'opportunità e la legittimità dell'impiego del medicinale con l'assunzione della rispettiva responsabilità da parte del medico!

E ciò a maggior ragione se si intende impiegare un medicinale *off label* – che peraltro è possibile solo dietro un'ulteriore specifica prescrizione medica e dietro uno specifico consenso del genitore informato dell'uso *off label* del medicinale e, comunque, **mai per un uso generalizzato in una campagna vaccinale** (vedi al seguente punto 3 per il vaccino esavalente HEXYON).

La prescrizione medica imposta ai sensi dell'art. 88 e segg. del D.Lgs. 24/04/2006 n. 219 - ai fini dell'implementazione di quanto previsto dal Legislatore euro-unionale nella Direttiva (CE) 2001/83 del Parlamento Europeo e del Consiglio art. 71 e segg. - consiste SEMPRE in un atto di uno specifico medico autorizzato a prescrivere medicinali in ottemperanza a quanto indicato dall'art. 13 Codice Deontologico dei Medici!

Nonostante che i responsabili dell'Azienda Sanitaria siano stati avvertiti dell'inderogabile necessità di una prescrizione medica ai fini dell'inoculo dei vaccini pediatrici (come, peraltro, di ogni vaccino!), l'Azienda Sanitaria dell'Alto Adige, nella persona della Direttrice del Dipartimento Prevenzione e Sanità Pubblica, Dott.ssa Silvia Spertini ha risposto al riguardo letteralmente (qui la traduzione in lingua italiana del testo originale in lingua tedesca²) come segue (**doc. 5**):

“La necessaria prescrizione medica viene data dal Ministero della Salute con la raccomandazione nel “Piano Nazionale Vaccini”.

Questa posizione dell'Azienda Sanitaria dell'Alto Adige è espressione di una gravissima violazione del Diritto dei Medicinali che prevale su altre discipline

² Il testo originale in lingua tedesca: „Die notwendige ärztliche Verschreibung wird durch die Empfehlung im "Piano Nazionale Vaccini" seitens des Gesundheitsministeriums gegeben.“

giuridiche come evidenziato nel titolo dell'art. 2 D.Lgs. 219/2006 e con il quale è stato attuato in Italia il Codice Comunitario dei Medicinali (Direttiva 2001/83/CE):

Articolo 2 D.Lgs. – 24/04/2006 n. 219: Campo di applicazione; prevalenza della disciplina dei medicinali su altre discipline

Il Piano Nazionale Vaccini, la corretta definizione è “*Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2023-2025*”, sul quale ha trovato l'intesa la Conferenza Permanente di Stato Regioni e Province Autonome il 20.03.2023 (doc. 6) non può in alcun modo sostituire la prescrizione medica per i seguenti motivi:

- 1) la prescrizione medica deve essere riferita ad un preciso vaccino individuato esattamente con marchio, nome e produttore, dato che i diversi vaccini autorizzati ai fini della prevenzione di una specifica malattia, sono differenti nella loro composizione, effetti collaterali ed efficacia e la prescrizione medica si riferisce sempre ad uno specifico prodotto vaccinale!**

Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale e il Calendario Vaccinale Nazionale non indicano i diversi prodotti vaccinali, ma solo le generiche categorie, nell'ambito delle quali si trovano diversi prodotti vaccinali.

Nel PNPV e nel Calendario Vaccinale Nazionale non sono indicati prodotti vaccinali, come HEXYON di Sanofi Pasteur France e PROQUAD di Merck & Sharp, ma solo la rispettiva categoria di

- vaccini esavalenti DTaP-IPV-HepB-Hib “Vaccino esavalente contro difterite, tetano, pertosse poliomielite, Epatite B, Haemophilus influenzae di tipo b
- vaccini quadrivalenti MMRV (o MPRV) Vaccino contro morbillo parotite rosolia varicella

e, dunque, non è indicato il singolo specifico medicinale individuato che, invece, individuato con nome marchio e produttore deve essere prescritto da un medico!

La categoria generica di vaccini non si riferisce ad uno specifico prodotto vaccinale esavalente o quadrivalente individuato con il suo nome, marchio e produttore!

- 2) La prescrizione medica si deve riferire ad uno specifico bambino, mentre il PNPV e il piano nazionale vaccinale non considerano in alcun modo la situazione individuale del bambino.
- 3) La prescrizione medica deve essere rilasciata da un medico, mentre il Piano Nazionale Prevenzione PNPV e il Calendario Vaccinale Nazionale sono un atto politico, frutto d'intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano.

Il Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale e il Calendario Vaccinale Nazionale sono frutto di una mera decisione politica che non considera la situazione del singolo bambino, non si riferisce ad uno specifico vaccino individuato con nome, marchio e produttore, ma si riferisce ad una popolazione anonima e ad una categoria intera di vaccini, e pertanto nulla ha a che fare con la prescrizione medica di cui all'art. 71 Direttiva 2001/83/CE e all'art. 88 D.Lgs. 219/2006, come imposta quale condizione

inderogabile per la legittima applicazione del prodotto vaccinale nella rispettiva Decisione di autorizzazione per l'immissione sul mercato dello specifico prodotto vaccinale da parte della Commissione Europea (vedi doc. 1.1., 1.2., 2.1. e 2.2.)

La prescrizione medica, invece, costituisce un atto giuridico specifico ed esplicito di natura autorizzatoria, da cui non è possibile prescindere e che deve essere conseguente ad una valutazione individuale da parte del medico prescrivente, sia dello specifico prodotto vaccinale in merito a efficacia/sicurezza e componenti, sia in merito allo specifico bambino, i cui genitori richiedono la vaccinazione, potendo essere eventualmente anche necessarie specifiche analisi preliminari a tal fine.

Il medico vaccinatore che non sia il proprio pediatra di libera scelta o MMG (che dunque dovrebbero rilasciare la prescrizione medica se a loro richiesto dai genitori) è obbligato ad acquisire la prescrizione medica prima dell'iniezione, dovendosi rifiutare di procedere alla vaccinazione in assenza di essa.

Qualora il medico vaccinatore ritenga di dover procedere comunque alla somministrazione in assenza di prescrizione di altro medico, è tenuto ad emettere lui stesso la relativa prescrizione, effettuando personalmente l'attività di ricognizione clinica sul/la piccolo/a vaccinando/a ai sensi dell'art. 22 del Codice Deontologico adottato dal Consiglio Nazionale della Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri.

Conferma dell'esclusiva competenza del medico rispetto alla prescrizione medica arriva dalla Corte di Cassazione (Cass.Pen.Sez.VI sentenza 31/03/2011 n. 13315): Secondo la Corte di Cassazione:

“È essenziale .. che ciascuna prescrizione risponda ... a valutazioni diagnostiche che il medico stesso abbia obiettivamente ed accuratamente

*maturato (il codice di deontologia stabilisce all'art. 13 che la prescrizione di una terapia impegna la “diretta responsabilità” professionale ed etica del medico e non può che far seguito a una “diagnosi circostanziata ...).
Deve essere dunque il medico – e solo il medico -, acquisiti tutti gli elementi necessari per una esauriente valutazione clinica del caso, a decidere se prescrivere o meno il farmaco ... la prescrizione di medicinali rientra nella esclusiva responsabilità del medico.”*

Non può essere un governo, una Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome, e tantomeno il Parlamento (e, dunque, il Legislatore) a sostituirsi al medico nella prescrizione dello specifico prodotto vaccinale!

Il medico riguardo al singolo specifico caso del vaccinando bambino deve – senza alcun condizionamento politico – valutare se l'inoculo di uno specifico prodotto vaccinale individuato con nome, marchio e produttore, sulla base della documentazione di autorizzazione e delle risultanze della farmacovigilanza, è indicato o meno per uno specifico bambino, prendendo in considerazione le indicazioni contenute nella documentazione di autorizzazione

- **in merito all'indicazione terapeutica:** il vaccino HEXYON non è autorizzato dalla Commissione Europea per l'applicazione su bambini di oltre 24 mesi d'età!
- **in merito all'efficacia e sicurezza, con particolare riguardo alla natura degli indicati studi clinici:** non esistono veri studi clinici con veri gruppi di controllo, non esistono per nulla studi clinici condotti con bambini di oltre 24 mesi d'età, neanche con non veri gruppi di controllo e l'efficacia del vaccino

PROQUAD non è stato per nulla studiato, per nessun sottogruppo pediatrico e neanche con non veri gruppi di controllo!

Dunque, non possono certo essere il Calendario Nazionale Vaccinale e il Piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV) (entrambi in doc. 6) – due documenti decisi dalla POLITICA (Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato le Regioni e le Province autonome) – senza alcuno specifico riferimento ad uno specifico prodotto vaccinale autorizzato con una precisa indicazione terapeutica sulla base della rispettiva documentazione presentata dal produttore e accettata dall’EMA/Commissione Europea, a sostituire la PRESCRIZIONE MEDICA indicata dalla Commissione Europea, sulla base della normativa cogente (art. 71 Direttiva 2001/83/CE) nella rispettiva decisione di autorizzazione centralizzata del rispettivo prodotto vaccinale pediatrico quale *condicio sine qua non* per l’applicazione (doc. 1.1., 1.2., 2.1., 2.2.)

Non può un Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale, definito da POLITICI su intese POLITICHE e dipendenze di natura oscura, sostituire la PRESCRIZIONE MEDICA che presuppone la valutazione da parte del MEDICO del singolo specifico caso del bambino e dello specifico prodotto vaccinale individuato per l’applicazione!

Le direzioni dei Circoli delle scuole dell’infanzia altoatesine, sulla base dei dati a loro comunicati dall’Azienda Sanitaria dell’Alto Adige sullo “stato vaccinale” dei bambini, nel caso di un bambino in toto o in parte non soggetto al trattamento con questi due prodotti vaccinali, e che non risulta esentato dalla vaccinazione per essersi immunizzato con malattia oppure perché rientrante nei ristrettissimi politicamente decisi casi di esenzione, con riferimento all’art. 3-bis del decreto-legge 7 giugno 2017 n. 73 (cosiddetta Legge Lorenzin) e la Delibera della Giunta

Provinciale n. 532 del 14 Luglio 2020 dichiarano il/la bambino/a essere “*non in regola con lo stato vaccinale*” e lo/la escludono dalla scuola dell’infanzia.

Ovviamente è illegittimo considerare un bambino essere “*non in regola con lo stato vaccinale*”, se è la stessa amministrazione (nel caso concreto l’Azienda Sanitaria dell’Alto Adige e, dunque, la Provincia Autonoma di Bolzano) a violare gravemente un obbligo imposto ai fini dell’applicazione legittima dei vaccini pediatrici dalla normativa che prevale sullo stesso D.L. 7 giugno 2017 n. 73, e che è la normativa comunitaria sull’autorizzazione per l’immissione sul mercato e applicazione di medicinali (tra cui i vaccini), correttamente implementato nelle Decisioni di autorizzazione centralizzata dei prodotti vaccinali da parte della Commissione Europea con efficacia per tutta l’Unione Europea.

Dunque, **nella Provincia Autonoma di Bolzano l’accertamento dell’asserito inadempimento dell’obbligo vaccinale pediatrico di cui al D.L. 73/2017 avviene in grave violazione di un presupposto indispensabile ai fini della legittima applicazione dei vaccini pediatrici da parte dell’Azienda Sanitaria, e cioè dell’obbligo della prescrizione medica, e, di conseguenza l’accertamento dell’asserito *status non regolare* dei bambini non trattati con questi due prodotti vaccinali, in merito al piano nazionale prevenzione vaccinale, è illegittimo, in quanto affetto a monte da grave violazione di legge da parte dell’Azienda Sanitaria dell’Alto Adige – e, dunque, da parte della Provincia Autonoma di Bolzano - nella procedura della vaccinazione pediatrica.**

Ad essere “non in regola” sono, dunque, l’Azienda Sanitaria dell’Alto Adige e la Provincia Autonoma di Bolzano, ma certo non i genitori e i bambini altoatesini.

Un’autorità amministrativa che – violando un obbligo di natura sovraordinata, come è quello del rispetto della necessità di una prescrizione

medica imposta ai fini della legittima applicazione del rispettivo specifico prodotto vaccinale pediatrico - viola i diritti ed interessi legittimi del cittadino ed opera in un eccesso e sviamento di potere.

1.3. Assoluta inderogabilità delle precauzioni imposte dalla normativa medicinale della Comunità Europea ai fini della tutela della salute e vita dei cittadini

Supremazia del Diritto del Farmaco e del contenuto delle rispettive Decisioni di Autorizzazione dei prodotti vaccinali da parte della Commissione Europea

Oltre al fatto che la normativa nazionale mai potrebbe derogare alle precauzioni imposte dalla normativa medicinale della Comunità Europea ai fini della tutela della salute e vita dei cittadini, l'obbligo della prescrizione medica dello specifico prodotto vaccinale con riferimento allo specifico bambino vaccinando, è previsto anche dalla normativa italiana, che ha recepito la normativa sovra-ordinata comunitaria in tema di autorizzazione centralizzata di farmaci (artt. 88 D.Lgs. 219/2006).

L'Obbligo vaccinale di cui al D.L. 73/2017 va disapplicato per evidente contrasto con inderogabile normativa sovraordinata.

1.4. Contrasto del D.L. 73/2017 artt. 1, 2, 3, 3bis, 4, 4bis, 5, 7bis, della Circolare Ministero della Salute n. 25233-16/08/2017 e della Deliberazione della Giunta Provinciale n. 532 del 14 Luglio 2020 con l'art. 71 Direttiva 2001/83/CE come recepito negli artt. 88 e segg. D.Lgs. 219/2016 - necessità di disapplicazione del D.L. 73/2017, e di conseguenza della Circolare n. 25233-16/08/2017 del Ministero della Salute e della Deliberazione della Giunta Provinciale n. 532 del 14.07.2020

L'obbligo vaccinale pediatrico di cui all'art.1 e segg. D.L. 73/2017, la Circolare Ministeriale n. 25233 del 16.08.2017 e la Deliberazione della Giunta Provinciale n. 532 del 14 Luglio 2020 contrastano con la necessità inderogabile di una prescrizione medica per ogni prodotto vaccinale pediatrico ex art. 71 Direttiva 2001/83/CE ,così come recepito negli artt. 88 D.Lgs. 219/2006, nonché con la rispettiva specifica Decisione di autorizzazione, per l'immissione sul mercato del prodotto vaccinale HEXYON e del prodotto vaccinale PROQUAD, da parte della Commissione Europea in esecuzione dell'art. 71 Direttiva 2001/83/CE.

Visto che il Legislazione Comunitario prevede inderogabilmente ai fini dell'inoculo dei prodotti vaccinali una prescrizione medica – che ovviamente deve essere rilasciata da un medico (e non da politici – funzionari amministrativi) con riferimento ad uno specifico prodotto vaccinale e ad una specifica persona/bambino – l'obbligo vaccinale introdotto con il D.L. 73/2017 e che urta frontalmente con la prescrizione medica – si trova in netto contrasto con la normativa comunitaria e la rispettiva normativa nazionale di recepimento.

Nel caso concreto ci troviamo di fronte ad una **duplice violazione della gerarchia delle fonti.**

In generale, **la normativa farmaceutica che impone cautele a favore della tutela della vita e salute del cittadino trova applicazione prioritaria rispetto ad altre norme.**

Il titolo dell'**art. 2 del D.Lgs. 219/2006** con cui l'Italia ha recepito il Codice Comunitario dei Medicinali (Direttiva 2001/83/CE) è esplicito al riguardo: **Campo di applicazione: prevalenza della disciplina dei medicinali su altre discipline.**

Dunque, la necessità della prescrizione medica ai fini dell'inoculo dei vaccini pediatrici, ex art. 71 Direttiva 2001/83/CE e art. 88 D.Lgs. 219/2006, trova

applicazione prioritaria rispetto alla disposizione sull'obbligo vaccinale di cui al D.L. 73/2017.

Nel caso concreto, **la normativa comunitaria (art. 71 Direttiva 2001/83/CE) e la rispettiva decisione di autorizzazione per l'immissione sul mercato dei due prodotti vaccinali multivalenti da parte della Commissione Europea** (Decisione di esecuzione per l'autorizzazione di immissione sul mercato del vaccino esavalente HEXYON doc. 1.2. e 1.2. e Decisione di esecuzione per l'autorizzazione di immissione sul mercato del vaccino quadrivalente PROQUAD doc. 2.1. e 2.2.), **si qualificano per primazia rispetto agli atti amministrativi interni che con essi contrastano.**

Dunque, l'esclusione dalle strutture per la prima infanzia e dalla scuola dell'infanzia di bambini non sottoposti al trattamento con i due prodotti vaccinali, da parte della Provincia Autonoma di Bolzano, costituisce un eccesso e sviamento di potere nonché una grave violazione di legge con valore di supremazia.

Lo stesso vale per gli atti e le omissioni, con le quali l'Azienda Sanitaria dell'Alto Adige insiste nella richiesta di trattamento dei bambini con questi due prodotti vaccinali.

L'inoculazione di questi prodotti vaccinali senza la dovuta prescrizione medica costituisce una **violazione:**

- **della rispettiva Decisione di esecuzione della Commissione Europea per l'immissione sul mercato del vaccino esavalente HEXYON e del vaccino quadrivalente PROQUAD e delle rispettive Determinazioni dell'AIFA,**
- **con specifico riferimento agli artt. 1, 6, 11, 59, 63, 70, 71, 73 Direttiva 2001/83/CE, agli artt. 2, 3, 6, 13 Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio, agli artt. 1, 2, 7, 15, 28, 30 e 31**

Regolamento ((CE) n. 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio, agli artt. 1, 2, 8, 14, 77, 87, 88 D.Lgs. 24/04/2006 n. 219, all'art. 13 Codice di Deontologia dei Medici, nonché all'art. 32 Costituzione.

L'Azienda Sanitaria dell'Alto Adige e, dunque, la Provincia Autonoma di Bolzano, commettono un eccesso di potere e sviamento per illegittima disapplicazione della procedura/presupposto imposta/o dal Legislatore e dall'Autorità preposta all'autorizzazione centralizzata a livello UE dei farmaci.

- 2. Imposta applicazione di sostanze, la cui efficacia e sicurezza non è mai stata provata in studi clinici con veri gruppi di controllo**
Violazione e falsa applicazione del D.L. 7 giugno 2017 n. 73 (convertito in Legge 31 luglio 2017 n. 119 c.d. legge Lorenzin) - con specifico riferimento agli artt. 2, 10, 32 Costituzione, all'art. 3 Carta dei Diritti Fondamentali dell'Unione Europea proclamata a Nizza il 7 dicembre 2000, anche in relazione agli artt. 5 e 26 della Convenzione di Oviedo, eccesso di potere e sviamento

A prescindere dalla necessità di disapplicare il D.L. 7 giugno 2017 n. 73 e la Circolare del Ministero della Salute n. 25233 del 16.08.2017 per contrasto con il diritto dell'Unione Europea e rispettivi atti della Commissione Europea, va comunque evidenziato, come l'esclusione dei bambini non trattati con questi prodotti vaccinali dalle strutture per la prima infanzia e dalla scuola dell'infanzia, perché i loro genitori non hanno consentito l'inoculo del prodotto vaccinale esavalente HEXYON e/o del prodotto vaccinale quadrivalente PROQUAD, costituisce, comunque, una violazione e falsa applicazione pure del D.L. 7 giugno 2017 n. 73 (legge Lorenzin).

Il D.L. 7 giugno 2017 n. 73 recita testualmente: *“al fine di assicurare la tutela della salute pubblica e il mantenimento di condizioni di sicurezza epidemiologica in termini di profilassi e di copertura vaccinale ...”*. Questo scopo **presuppone però l’applicazione di sostanze efficaci e sicure!**

Sostanze, di cui non è stata provata l’efficacia e/o sicurezza (come è il caso dei due prodotti vaccinali HEXYON e PROQUAD) sono comunque **totalmente inadeguate al raggiungimento dello scopo di cui al D.L. 73/2017.**

2.1.Immunogenicità e sicurezza mai accertate – radicale difetto di studi clinici oppure di studi clinici con un vero gruppo di controllo

Dalla documentazione di autorizzazione centralizzata dei due prodotti vaccinali multivalenti pubblicata nel registro dei farmaci europeo

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm

risulta che **quei pochi studi clinici** effettuati su bambini di età inferiore ai 24 mesi **“rigorosamente”** fuori dal continente europeo (per i bambini più grandi – e, dunque anche per i bambini che vanno nella scuola dell’infanzia - non sono stati fatti proprio studi clinici per accertare l’efficacia e la sicurezza), riguardo l’efficacia e la sicurezza di HEXYON e PROQUAD, **non sono stati effettuati con un vero gruppo di controllo,** e **non sono stati effettuati studi sulla farmacocinetica.**

È un dato di fatto che l’efficacia e la sicurezza dei prodotti vaccinali pediatrici usati nella Provincia Autonoma di Bolzano non sono mai stati studiati con veri gruppi di controllo.

Ai membri del (cosiddetto ... perché nel caso di questi prodotti vaccinali pediatrici non è un vero) **gruppo di controllo vengono iniettati prodotti vaccinali**

comparabili (che a loro volta non sono stati testati in punto efficacia e sicurezza nell'ambito di studi clinici con veri gruppi di controllo), oppure sostanze che quantomeno contengono gli adiuvanti (come l'alluminio e altre sostanze già di per sé problematiche e rischiose per la salute) del prodotto vaccinale "studiato".

Questo è un dato di fatto che risulta dalla documentazione istituzionale dell'EMA (Autorità Europea del Farmaco) che per ogni medicinale immesso sul mercato in via centralizzata, per legge pubblica un Assessment Report (rapporto di valutazione), nel quale indica quali studi sono stati effettuati.

Vedi, p.e. l'Assessment Report dell'EMA del 5 marzo 2013 riferito al vaccino esavalente HEXYON (**doc. 7**), dal quale

- al punto 2.4.1. risulta che **tutti gli studi clinici sono stati effettuati al di fuori dell'Europa e sempre in assenza di un vero gruppo di controllo: è sempre stato fatto il paragone con altri vaccini, che a loro volta erano stati "testati" in questo modo,**
- al punto 2.4.2. e 2.4.3. risulta che **per HEXYON non sono stati fatti studi di farmacocinetica e di farmacodinamica,**
- al punto 2.5. risulta che **non sono stati effettuati studi formali di efficacia in quanto sono stati usati come paragone sempre altri vaccini (a loro volta "testati" nella stessa maniera),**
- al punto 2.6. in merito alla sicurezza risulta che **le reazioni registrate dopo l'inoculazione di HEXYON rispetto ad altri prodotti vaccinali esavalenti o combinazione di vaccini erano più intense e che per il 5,3 per cento dei probandi sono stati segnalati degli eventi avversi gravi (cioè significa che tra ogni 5.-6. bambino su 100 che hanno partecipato a quello studio ha subito un evento avverso grave!)**
- al punto 4 risulta che **per l'autorizzazione l'EMA ha raccomandato di prevedere la necessità di una prescrizione medica, raccomandazione poi,**

in applicazione dell'art. 71 Direttiva 2001/83/CE applicata dalla Commissione Europea nella Decisione di autorizzazione per l'immissione sul mercato (doc. 1.1. e 1.2.).

Il vaccino PROQUAD è stato autorizzato nel 2006 e per esso all'atto di autorizzazione non risulta disponibile un *Assessment Report*, ma soltanto un documento definito “*scientific discussion*” (doc. 8) dal quale risulta quanto segue:

- al punto 3 che **non sono stati condotti studi di farmacocinetica e tossicità e che in generale non è stato fornito alcun dato pre-clinico** (cioè da studi sugli animali)
- al punto 4 che **non è stato condotto un formale studio di efficacia** perché è stato fatto **semplicemente il paragone con altri prodotti vaccinali che a loro volta sono stati “testati” in questo modo**, e che la richiedente l'autorizzazione ha dichiarato di aver applicato lo standard di **good clinical trials** (ma non risulta la conferma da un indipendente controllore) ed infine che, nonostante non sia stato fornito alcun dato sulla immunogenicità (dato comunque sempre riferito a studi clinici con non veri gruppi di controllo, vedi sopra) **per i bambini tra i 24 e 47 mesi di età e per i bambini tra i 7 e 12 anni, si presume che valgano gli stessi dati** - ricavati sempre da **studi clinici con non veri gruppi di controllo** e dunque da studi sull'efficacia non formali – **come per i bambini dell'età di 12 mesi.**

Il fatto che non esistono studi clinici con veri gruppi di controllo (e cioè gruppo di controllo al quale viene iniettato un vero placebo e non un altro vaccino), **è stato peraltro confermato in data 4 giugno 2024 in Aula del Consiglio della Provincia Autonoma di Bolzano dall'Assessore alla Salute Hubert Messner, in risposta ad una interrogazione della Consiglieria Renate Holzeisen e poi successivamente confermato dall'Assessore ai media** (vedi

Neue Südtiroler Tageszeitung, Abschaffung ist ein Muss del 10 Luglio 2024 **doc. 9)**

Un vero studio clinico richiede però ovviamente **un vero gruppo di controllo**, altrimenti non è possibile determinare e confermare né l'efficacia (l'immunogenicità), né la sicurezza di un determinato prodotto vaccinale.

Dunque, per i due vaccini multivalenti non è mai stata dimostrata l'efficacia e la sicurezza.

2.2. Immunogenicità mai studiata e accertata in modo particolare per il prodotto vaccinale quadrivalente PROQUAD – radicale difetto di studio clinico

Per il **prodotto vaccinale quadrivalente PROQUAD** risulta testualmente dagli allegati alla decisione di autorizzazione centralizzata da parte della Commissione UE (**doc. 2.2.**):

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220413155523/anx_155523_it.pdf

quanto segue:

“5.1. Proprietà farmacodinamiche

Efficacia

Non sono stati effettuati studi ufficiali per valutare l'efficacia di ProQuad”.

È ovvio che **non può essere imposto il trattamento con una sostanza, la cui efficacia (e dunque immunogenicità nel caso di prodotto vaccinale) non è mai stata studiata e accertata nell'ambito di uno studio ufficiale.**

L'obbligo vaccinale pediatrico è imposto con l'asserito scopo di tutelare la salute sia del singolo bambino, sia della collettività.

L'applicazione di sostanze - ai fini della vaccinazione pediatrica obbligatoria - per le quali non è stato fatto alcuno studio ufficiale sull'efficacia (immunogenicità) e dunque sul presunto ma non provato effetto positivo per il singolo bambino e la collettività (è il caso del prodotto vaccinale quadrivalente PROQUAD), nonché l'applicazione di sostanze per le quali non sono mai stati fatti studi clinici con veri gruppi di controllo per accertare l'efficacia (immunogenicità) e la sicurezza (questo è il caso sia del prodotto vaccinale esavalente HEXYON, sia del prodotto vaccinale quadrivalente PROQUAD), non è certamente legittima.

2.3. Radicale difetto di studi sulla farmacocinetica

Per entrambi i prodotti vaccinali multivalenti, applicati dall'Azienda Sanitaria dell'Alto Adige – e, dunque, dalla Provincia Autonoma di Bolzano - ai fini dell'adempimento dell'obbligo vaccinale pediatrico di tutti i minorenni, **non sono stati effettuati studi sulla farmacocinetica, e cioè sulla distribuzione della sostanza iniettata nel corpo, e sulla sua destinazione e il suo assorbimento.**

Per il **prodotto vaccinale esavalente HEXYON** è confermato testualmente negli allegati alla decisione di autorizzazione centralizzata da parte della Commissione UE (**doc. 1.2.**)

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240201161691/anx_161691_it.pdf

quanto segue:

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati effettuati studi farmacocinetici.

Per il **prodotto vaccinale quadrivalente PROQUAD** risulta testualmente dagli allegati alla decisione di autorizzazione centralizzata da parte della Commissione UE (**doc. 2.2.**):

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220413155523/anx_155523_it.pdf

quanto segue:

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Non è indicato nulla al riguardo, perché **non sono stati fatti gli studi!** Dunque, nulla si sa sulla distribuzione nel corpo e sull'assorbimento del vaccino, inclusi gli adiuvanti.

La farmacocinetica è lo studio della distribuzione dei farmaci nell'organismo e il loro destino.

2.4. Radicale difetto di studi clinici per i bambini di età superiore ai 24 mesi

Per il **prodotto vaccinale esavalente HEXYON** è confermato testualmente negli allegati alla decisione di autorizzazione centralizzata da parte della Commissione UE (**doc. 1.2.**)

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240201161691/anx_161691_it.pdf

quanto segue:

5.1. Proprietà farmacodinamiche

L'immunogenicità³ di Hexyon in bambini di età superiore ai 24 mesi non è stata studiata in studi clinici.

4.8. Effetti indesiderati

³ Immunogenicità = capacità di indurre una risposta immunitaria

La sicurezza di Hexyon nei bambini di età superiore ai 24 mesi non è stata studiata in studi clinici.

Per il **prodotto vaccinale quadrivalente PROQUAD** risulta testualmente dagli allegati alla decisione di autorizzazione centralizzata da parte della Commissione UE (**doc. 2.2.**):

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220413155523/anx_155523_it.pdf

quanto segue:

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Efficacia

Non sono stati effettuati studi ufficiali per valutare l'efficacia di ProQuad.

Per i bambini di età superiore ai 24 mesi non esistono studi clinici di alcun tipo – neanche con non veri gruppi di controllo – per la determinazione e conferma dell'efficacia e sicurezza

In Alto Adige si applicano ai fini dell'adempimento dell'obbligo vaccinale pediatrico - introdotto con il D.L. 7 giugno 2017 n. 73 conv. in L. 31 luglio 2017 n. 119 (c.d. legge Lorenzin) - sostanze, per le quali non è mai stata confermata né sicurezza e tantomeno l'efficacia!

In più non sono stati fatti studi sulla proprietà farmacocinetica, e cioè sulla distribuzione dello specifico prodotto vaccinale nell'organismo e il suo destino.

Pertanto, l'esclusione di una correlazione tra il continuo aumento di vaccini iniettati sin dalla più tenera età e il numero (in drammatico aumento) di

bambini autistici, nonché di problemi autoimmuni e oncologici tra i più giovani, è logicamente impossibile!

Chi non studia con veri gruppi di controllo in studi clinici la sicurezza, mentre si schiera dietro un algoritmo inventato dall'OMS (finanziata e controllata in modo determinante dai produttori dei vaccini) che esclude il nesso di causalità tra un danno post vaccino e l'applicato prodotto vaccinale per il solo fatto di un'altra possibile causa del danno, non può sostenere la sicurezza dello specifico prodotto vaccinale!

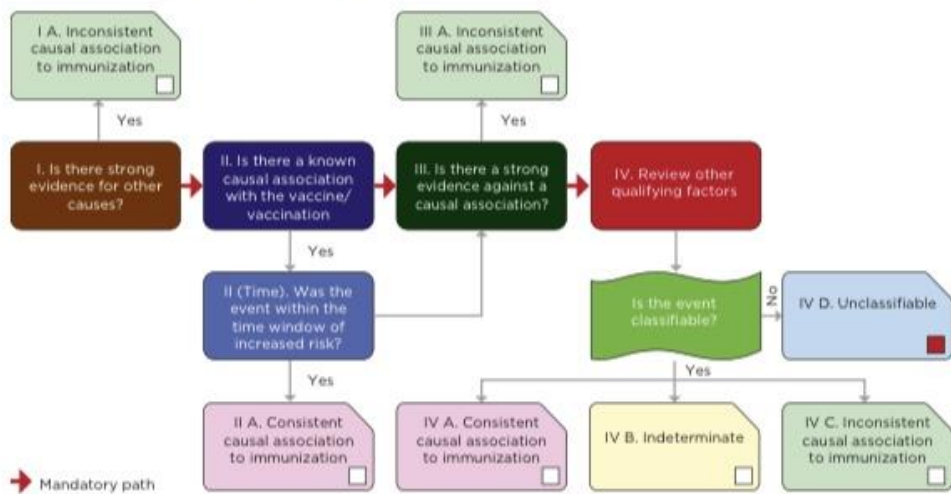
È noto che **per i medicinali in generale, ma in particolare per i vaccini, vengono segnalati solo tra l'1 e il 5 per cento delle reazioni avverse**, perché manca una farmacovigilanza attiva:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16689555/> (doc. 10).

(Lorna Hazell, Saad A W Shakir, *Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review*)

E a causa di un algoritmo definito dall'OMS (*OMS Causality assessment of an adverse event following immunization* – doc. 11) decisamente a favore dei produttori dei vaccini, si esclude a priori il nesso di causalità con l'applicato prodotto vaccinale in presenza di un'altra possibile causa della reazione avversa:

Fig. 3. Causality assessment algorithm



Dunque, a maggior ragione risulta essere assolutamente **inaccettabile l'iniezione in bambini di sostanze** – la cui efficacia e sicurezza nonché proprietà farmacocinetica non è stata studiata, accertata e confermata - e che possa portare quantomeno alle reazioni avverse ufficialmente ammesse e indicate nel foglietto illustrativo dello specifico prodotto vaccinale (vedi doc. 1.2. e 2.2.), ma che per i motivi qui spiegati esprimono solo una minima parte della realtà degli effetti collaterali.

Va ribadito che per tutte le fasce d'età non esistono studi clinici sulla sicurezza con veri gruppi di controllo e che per la fascia di età oltre i 24 mesi non esiste alcun tipo di studio clinico!

E per tutti, a prescindere dall'età, non esiste alcuno studio sulle proprietà farmacodinamiche.

In altre parole: non è stato studiato dove queste sostanze vanno a finire (cervello, midollo spinale ecc.) e che cosa possono provocare nel corpo dei bambini.

Non ci sono studi sugli effetti a lungo termine.

Dall'allegato I nella versione attuale della decisione di autorizzazione per l'immissione sul mercato del prodotto vaccinale esavalente HEXYON (**doc. 1.2.**) risultano i seguenti effetti indesiderati:

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici condotti su individui che hanno ricevuto Hexyon, le reazioni riportate con maggiore frequenza comprendono dolore al sito di iniezione, irritabilità, pianto ed eritema al sito di iniezione. È stata osservata reattogenicità sollecitata lievemente più alta dopo la prima dose rispetto alle dosi successive.

La sicurezza di Hexyon nei bambini di età superiore ai 24 mesi non è stata studiata in studi clinici.

Tabella delle reazioni avverse

È stata utilizzata la seguente convenzione per la classificazione delle reazioni avverse:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Molto raro ($< 1/10\,000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Reazioni avverse da studi clinici e sorveglianza post marketing

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Evento avverso
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità
	Raro	Reazione anafilattica*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Inappetenza (diminuzione dell'appetito)
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Pianto, sonnolenza
	Comune	Pianto anomalo (prolungato)
	Raro	Convulsioni con o senza febbre*
	Molto raro	Reazioni ipotoniche o episodi di ipotonia-iporesponsività (HHE)

Patologie gastrointestinali	Molto comune	Vomito
	Comune	Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Rash cutaneo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Piressia (temperatura corporea $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) Irritabilità Dolore al sito di iniezione, eritema al sito di iniezione, gonfiore al sito di iniezione
		Indurimento al sito di iniezione
	Non comune	Piressia (temperatura corporea $\geq 39,6^{\circ}\text{C}$) Nodulo al sito di iniezione
	Raro	Gonfiore esteso degli arti†

* Reazioni avverse derivanti da segnalazioni spontanee.

† Vedere paragrafo Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Dall'allegato I nella versione attuale della decisione di autorizzazione per l'immissione sul mercato del prodotto vaccinale quadrivalente PROQUAD (**doc. 2.2.**) risultano i seguenti effetti indesiderati:

b. Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate come correlate al vaccino dallo sperimentatore in individui vaccinati con una singola dose di ProQuad. Diversi eventi avversi sono stati riportati negli studi clinici e sono segnalati con il simbolo ([†]). Inoltre, sono stati riportati altri eventi avversi durante la sorveglianza post-marketing di ProQuad e/o durante gli studi clinici e la sorveglianza post-marketing del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc., o i vaccini monovalenti del morbillo, della parotite e della rosolia prodotti da Merck & Co., Inc., o il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck). La frequenza di queste reazioni avverse è descritta come “non nota” quando non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Reazioni avverse	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	
Infezione dell'orecchio, gastroenterite, otite media, faringite, infezione virale, eruzione cutanea virale	Non comune
Cellulite, infezione delle vie respiratorie, infezione della cute, tonsillite, varicella [†] , congiuntivite virale	Raro
Meningite asettica*, encefalite*, epididimite, herpes zoster*, infezione, morbillo, orchite, parotite	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Leucocitosi, linfadenopatia	Raro
Linfadenite, trombocitopenia	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	
Ipersensibilità	Raro
Reazione anafilattoide, reazione anafilattica, angioedema, edema della faccia ed edema periferico	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Riduzione dell'appetito	Non comune
Disidratazione	Raro
Disturbi psichiatrici	
Irritabilità	Comune
Pianto, disturbi del sonno	Non comune
Apatia, dipendenza, irrequietezza	Raro
Patologie del sistema nervoso	
Crisi convulsiva febbrile*, sonnolenza	Non comune
Atassia, crisi convulsiva, cefalea, ipercinesia, ipersonnia, letargia, tremore	Raro
Paralisi di Bell, accidente cerebrovascolare, capogiro, encefalopatia*, sindrome di Guillain-Barré, encefaliti da morbillo con corpi inclusi (vedere paragrafo 4.3), paralisi oculare, parestesia, polineuropatia, panencefalite sclerosante subacuta*, sincope, mielite trasversa	Non nota
Patologie dell'occhio	
Congiuntivite, secrezione oculare, blefarite, irritazione dell'occhio, tumefazione degli occhi, iperemia oculare, lacrimazione aumentata, fastidio oculare	Raro
Edema delle palpebre, neurite ottica, retinite, neurite retrobulbare	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Dolore all'orecchio	Raro
Sordità neurosensoriale	Non nota
Patologie vascolari	
Rossore, pallore	Raro
Stravaso	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Tosse, congestione delle vie respiratorie, rinorrea	Non comune

Patologia sinusale, starnuto, respiro sibilante	Raro
Broncospasmo, bronchite, polmonite (vedere paragrafo 4.3), infezione polmonare, rinite, sinusite, dolore orofaringeo	Non nota
Patologie gastrointestinali	
Diarrea, vomito	Comune
Dolore addominale superiore, nausea, stomatite	Raro
Dolore addominale, ematochezia	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Eruzione simil-morbillosa [†] , eruzione cutanea, eruzione cutanea simile a varicella [†]	Comune
Dermatite (che comprende dermatite da contatto e atopica), eruzione cutanea simile alla rosolia [†] , orticaria, eritema	Non comune
Sudore freddo, dermatite esfoliativa, eruzione da farmaci, porpora di Henoch-Schönlein, eruzione cutanea papulare, prurito, alterazione del colore della pelle, lesione cutanea, eruzione cutanea zosteriforme	Raro
Eritema multiforme, pannicolite, porpora, indurimento cutaneo, sindrome di Stevens-Johnson	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Dolore al braccio, rigidità muscoloscheletrica	Raro
Artrite, artralgia*, dolore muscoloscheletrico, mialgia, tumefazione	Non nota
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Febbre [†] , eritema [†] o dolore/dolorabilità/irritazione [†] in sede di iniezione	Molto comune
Ecchimosi o gonfiore [†] in sede di iniezione, eruzione cutanea in sede di iniezione [†]	Comune
Astenia, stanchezza, emorragia in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione, massa in sede di iniezione, malessere	Non comune
Malattia simil-influenzale, esfoliazione in sede di iniezione, alterazione del colore in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, cicatrice in sede di iniezione, ipertermia, dolore	Raro
Disturbi in sede di iniezione (dolore, edema, orticaria, ematoma, indurimento, massa, vescicole), infiammazione, papillite	Non nota
Esami diagnostici	
Perdita di peso	Raro
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	
Contusione	Raro
Circostanze sociali	
Attività della vita quotidiana compromesse	Raro

[†]Varicella causata dal ceppo vaccinico è stata osservata durante l'impiego post-marketing con il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck).

*vedere paragrafo c

Con il D.L. 73 del 7 giugno 2017 è stato introdotto l'obbligo vaccinale pediatrico al presunto scopo del “*contenimento e riduzione dei rischi per la salute pubblica*”, ritenendo “*altresì necessario garantire il rispetto degli obblighi assunti e delle strategie concordate a livello europeo e internazionale e degli obiettivi comuni fissati nell'area geografica europea*” ... “*al fine di assicurare la tutela della salute pubblica* (art. 1) ... *ed il rispetto degli obblighi assunti a livello europeo ed internazionale*”

È evidente, che l'applicazione di sostanze su bambini appartenenti ad una popolazione pediatrica, rispetto alla quale l'efficacia e la sicurezza di queste sostanze non sono mai state studiate, non è utile al fine di assicurare la tutela della salute pubblica (art. 1 D.L. 73 del 7 giugno 2017) e non corrisponde al rispetto degli obblighi assunti a livello europeo ed internazionale!

In Austria e Svizzera non esiste un obbligo vaccinale pediatrico e tali due paesi certamente offrono un alto standard della Salute Pubblica!

Gli obblighi assunti a livello europeo ed internazionale riguardano in prima linea i diritti inviolabili dell'uomo, tra cui il diritto di veder garantito la sua Dignità Umana, e che sono consacrati nelle norme del diritto internazionale generalmente riconosciute, a cui l'ordinamento giuridico della Repubblica Italiana ex art. **10 Costituzione** si conforma.

Il diritto alla scelta del trattamento sanitario sulla base del consenso libero e informato, trova il suo fondamento in varie fonti nazionali e sovranazionali.

Innanzitutto, nell'ordinamento giuridico italiano il principio del consenso libero ed informato trova fondamento costituzionale nell'**art. 32 Costituzione**, alla cui stregua: ***“nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana”.***

Tale disposizione va letta in combinato disposto con l'**art. 13 Cost. che garantisce l'inviolabilità della libertà personale** – intesa anche come libertà di decidere in ordine alla propria salute e al proprio corpo (nel caso dei minorenni tale diritto spetta ai genitori) – e con l'**art. 2 Cost.**, posto a presidio di tutti i **diritti inviolabili dell'uomo**, ***“sia come singolo, sia nelle formazioni sociali nelle quali si esplica la sua personalità”.***

Il diritto alla scelta del trattamento sanitario sulla base del consenso libero e informato, tuttavia, ha anche una **rilevanza sovranazionale**, trattandosi di un diritto fondamentale dell'uomo che riceve una specifica protezione internazionale con la **Convenzione di Oviedo**.

La Convenzione internazionale di Oviedo ha ad oggetto la protezione dei Diritti dell'Uomo e della dignità dell'essere umano nei confronti delle applicazioni della biologia e della medicina; trattasi della Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la biomedicina del 4 aprile 1997 aperta alla firma degli Stati del Consiglio d'Europa. In Italia, con la legge 28 marzo 2001 n. 145 è stata autorizzata la ratifica della Convenzione, i cui contenuti devono essere ritenuti vincolanti nel nostro ordinamento, come accertato dalla Corte di Cassazione con la sentenza n. 21748 del 16 ottobre 2007, in virtù dell'autorizzazione legislativa alla ratifica.

Il diritto alla scelta del trattamento sanitario sulla base del consenso libero e informato riceve anche una specifica tutela a livello euro-unitario con la **Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea proclamata a Nizza il 7 dicembre 2000** all'**art. 3** che ha stabilito che: ***“ogni individuo ha diritto alla propria integrità fisica e psichica”*** la quale si esplica nell'ambito della medicina e della biologia, attraverso *“il consenso libero e informato della persona interessata, secondo le modalità stabilite dalla legge”* a sottoporsi ad un determinato trattamento sanitario.

Considerato che né l'efficacia e tantomeno la sicurezza dei prodotti vaccinali pediatrici applicati dall'Azienda Sanitaria dell'Alto Adige – e, dunque, dalla Provincia Autonoma di Bolzano - ai fini dell'adempimento dell'obbligo vaccinale, sono stati studiati ed accertati (vedi sopra), la violazione della normativa nazionale, euro-unitaria e internazionale sopra indicata è evidente, ed evidente è l'illegittimità dell'esclusione dalle strutture per la prima infanzia e dalle scuole dell'infanzia di bambini non trattati con questi prodotti vaccinali.

3. Applicazione da parte dell'Azienda Sanitaria dell'Alto Adige – e, dunque, da parte della Provincia Autonoma di Bolzano – sui bambini oltre i 24 mesi d'età di un prodotto vaccinale (HEXYON) non per loro autorizzato

Violazione degli artt. 6, 8, 11, 59, 63 Direttiva 2001/83/CE, degli artt. 2, 6, 8, 77 D.Lgs. n. 219/2006, degli artt. 1, 3, 6, 9 e 13 Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio e della rispettiva Decisione di autorizzazione per l'immissione sul mercato della Commissione Europea, con specifico riferimento all'art. 3 comma 1 del D.L. n. 23/1998 convertito nella Legge n. 94/1998 (c.d. legge Di Bella), eccesso e sviamento di potere

3.1. Prodotto vaccinale esavalente HEXYON di Sanofi Pasteur France non autorizzato per bambini oltre i 24 mesi d'età

L'applicazione del prodotto esavalente HEXYON è stato autorizzato solo per bambini tra le sei settimane e 24 mesi d'età.

Per il **prodotto vaccinale esavalente HEXYON** è confermato testualmente negli allegati alla decisione di autorizzazione centralizzata da parte della Commissione UE (versione attuale – **doc. 1.2.**) quanto segue:

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240201161691/anx_161691_it.pdf

“5.1. Proprietà farmacodinamiche

L'immunogenicità⁴ di Hexyon in bambini di età superiore ai 24 mesi non è stata studiata in studi clinici.

4.8. Effetti indesiderati

⁴ Immunogenicità = capacità di indurre una risposta immunitaria

La sicurezza di Hexyon nei bambini di età superiore ai 24 mesi non è stata studiata in studi clinici.”

Dato che la documentazione dell'EMA è in lingua inglese, è opportuno verificare nella versione in lingua inglese dell'allegato all'autorizzazione centralizzata del vaccino HEXYON ciò che risulta scritto al punto 4.1. “indicazione terapeutica” in merito alla categoria pediatrica (**doc. 1.3.**):

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240201161691/anx_161691_en.pdf

“4.1 Therapeutic indications

*Hexyon (DTaP-IPV-HB-Hib) is indicated for primary and booster vaccination of **infants and toddlers from six weeks of age** against diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis and invasive diseases caused by Haemophilus influenzae type b (Hib).*

The use of this vaccine should be in accordance with official recommendations.

Le categorie di età pediatrica ai fini dei medicinali pediatrici sono definite dall'Autorità per il Farmaco Europea (EMA) nel documento “ICH Topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population” (doc. 12).

La categoria pediatrica degli **“infants and toddlers”** (neonati e bambini della prima infanzia) comprende secondo le Istruzioni dell'EMA per i prodotti farmaceutici pediatrici, **i bambini dell'età tra i 28 giorni e 24 mesi.**

Per quanto riguarda le decisioni della Commissione Europea, **IL TESTO IN LINGUA FRANCESE È IL SOLO FACENTE FEDE** (vedi **doc. 1.1.**).

Dunque, bisogna verificare il contenuto dell'indicazione terapeutica nel testo francese degli allegati alla decisione di autorizzazione centralizzata di HEXYON da parte della Commissione UE (**doc. 1.4.**):

4.1 Indications thérapeutiques

*Hexyon (D-T-Polio-Ca-Hib-HepB) est indiqué chez le **nourrisson**, à partir de l'âge de 6 semaines pour la primovaccination et la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les maladies invasives à Haemophilus influenzae type b (Hib).*

Un *nourrisson* è un **lattante**.

È la stessa documentazione dell'AIFA (Determina dell'Agenzia Italiana del Farmaco, 24 settembre 2015) a confermare che il vaccino esavalente HEXYON è autorizzato solo per i bambini tra i 6 e 24 mesi (**doc. 3.1.**):

*“Indicazioni terapeutiche Hexyon (DTaP-IPV-HB-Hib) è indicato **per la vaccinazione primaria e di richiamo di neonati e bambini di età compresa fra sei settimane e 24 mesi** contro difterite, tetano, pertosse, epatite B, poliomielite e malattie invasive causate dall'Haemophilus influenzae di tipo b (Hib). Questo vaccino deve essere utilizzato in accordo alle raccomandazioni ufficiali.*

Modo di somministrazione:

La sicurezza e l'efficacia di Hexyon nei bambini di età superiore ai 24 mesi non sono state stabilite.”

Risulta, dunque, confermato dal testo dell'autorizzazione centralizzata del vaccino HEXYON da parte della Commissione Europea che **il prodotto vaccinale esavalente HEXYON non è stato autorizzato per l'applicazione a bambini di età superiore ai 24 mesi.**

L'applicazione del vaccino esavalente HEXYON sui bambini di età della scuola dell'infanzia (e, dunque di età superiore ai 24 mesi) costituisce pertanto un uso *off label* che non può essere imposto ai fini di un obbligo vaccinale con la minaccia ed esecuzione di una gravissima discriminazione, come quella di escludere bimbi di età oltre i 24 mesi dalla scuola dell'infanzia.

Il vaccino HEXYON viene applicato “*off-label*” dall'Azienda Sanitaria dell'Alto Adige sui bambini con età superiore ai 24 mesi, e cioè in un uso fuori etichetta, ossia al di fuori delle indicazioni cliniche autorizzate, dato che è un **uso non autorizzato dalla Commissione Europea nella procedura centralizzata di autorizzazione per l'immissione sul mercato di questo prodotto vaccinale pediatrico.**

E questo costituisce una chiara violazione degli artt. 6, 8, 11, 59, 63 Direttiva 2001/83/CE, degli artt. 2, 6, 8, 77 D.Lgs. n. 219/2006 e degli artt. 1, 3, 6, 9 e 13 Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio.

3.2. Le condizioni per un legittimo uso *off-label* di un medicinale

L'uso *off label* di un medicinale riguarda le prescrizioni di medicinali non autorizzati all'immissione in commercio o per patologie, secondo indicazioni (sottogruppo pediatrico) e modalità di somministrazione non previste nella scheda tecnica e nel foglietto illustrativo di farmaci.

La scelta di usare un medicinale (vaccino) *off-label* spetta al medico curante, il quale, sulla base di documentazione scientifica e sotto la sua diretta responsabilità, dopo

aver informato il paziente/vaccinando (nel caso concreto i genitori del/la minore) e **ottenuto il consenso specifico del paziente/vaccinando** (nel caso concreto dei genitori del/la minore) **in merito all’off-label use**, può decidere di trattare il proprio assistito (nel caso concreto il/la minore) con un medicinale (vaccino) prodotto per una **indicazione terapeutica diversa (altro sottogruppo pediatrico) da quella autorizzata.**

In particolare, il medico nell’ottenere il consenso del paziente/vaccinando (nel caso concreto dei genitori del/la minore) deve spiegare in dettaglio la *ratio* della terapia *off label* e il rischio dei possibili eventi avversi.

L’atto amministrativo con il quale l’autorità regolante (Commissione Europea su parere dell’Autorità del Farmaco Europea EMA nel caso delle autorizzazioni centralizzate a livello euro-unionale) **legittima un determinato uso terapeutico o profilattico di un medicinale, nonché la sua stessa presenza sul mercato, è l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC).** L’autorizzazione centralizzata a livello euro-unionale ai fini dell’immissione in mercato di un medicinale avviene ai sensi del Regolamento (Ce) del Parlamento europeo e del Consiglio n. 724 del 2006 con Decisione di Esecuzione della Commissione Europea su parere dell’Autorità Europea del Farmaco (EMA).

Nel momento in cui l’AIC è concessa (nel caso concreto con Decisione della Commissione Europea, perché AIC centralizzata a livello unionale), **questa diviene una sorta di “carta d’identità” del farmaco, in quanto stabilisce**, tra le altre:

- il nome del medicinale
- la sua composizione
- **le indicazioni terapeutiche, tra cui la categoria o sottocategoria pediatrica, le controindicazioni e le reazioni avverse**
- **le misure di precauzione e di sicurezza da adottare per la conservazione del medicinale, per la sua somministrazione ai pazienti**

- il riassunto delle caratteristiche del prodotto
- il foglio illustrativo.

L'espressione ***off-label***, o fuori etichetta, fa appunto riferimento al fatto che un **medicinale viene usato al di fuori delle indicazioni nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto**, qualora il medico – cui spetta la decisione di proporre la terapia al paziente/vaccinando – lo ritenga, **in via eccezionale**, utile per la salute del suo assistito.

L'art. 3 comma 1 del D.L. n. 23/1998 convertito nella L. n. 94/1998 (c.d. legge Di Bella), prevede che **il medico, nel prescrivere un medicinale (vaccino) deve attenersi alle indicazioni terapeutiche previste nell'atto di autorizzazione per l'immissione sul mercato**

Lo stesso articolo prevede che **il medico può, in via eccezionale, prescrivere un medicinale per un'indicazione diversa da quella autorizzata (*off label* appunto)**, qualora il medico stesso (**non la politica!**) ritenga, in base a dati documentabili, che il/la paziente/vaccinando non possa essere utilmente trattato/a con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica, e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale. **Tale decisione può essere presa dal medico sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente/vaccinando e acquisizione del consenso dello stesso.**

Una scelta terapeutica “anomala” da parte del medico non può quindi essere generalizzata ed adottata come prassi, ma deve essere invece circoscritta in **relazione ad ipotesi specifiche ed individualmente definite**, sulla base di criteri dettati dal beneficio che si potrebbe presumibilmente attendere per il singolo paziente/vaccinando.

3.3. Consenso informato e specifica prescrizione medica per farmaci in off-label use

Ai sensi della L. n. 94/1998 **il legittimo utilizzo off label dei medicinali da parte del medico richiede, oltre che una complessa valutazione clinica, un'appropriata informazione del paziente/vaccinando (nel caso concreto dei genitori del/la minore) sul proposto off label use e l'ottenimento del suo specifico consenso informato al riguardo.**

L'art. 1 della **L. n. 219/2017** dispone che **tutte le informazioni riguardanti un trattamento sanitario devono essere fornite in modo dettagliato, con linguaggio comprensibile e devono riferirsi, tra le altre, ai benefici e ai rischi dei trattamenti sanitari indicati, nonché alle possibili alternative e alle conseguenze dell'eventuale rifiuto del trattamento sanitario.**

In particolare, **qualora si tratti di una terapia che implica l'impiego di un medicinale al di fuori delle indicazioni approvate dal Ministero della salute (nel caso di autorizzazione solo nazionale) ossia dalla Commissione Europea (è il nostro caso di autorizzazione centralizzata a livello euro-unionale), l'informazione che il medico deve fornire al paziente (ovvero al genitore del vaccinando minore) deve riguardare le caratteristiche del trattamento vaccinale ipotizzato e gli effetti collaterali e gli eventi avversi direttamente connessi all'impiego di medicinali off label.**

L'**articolo 13 del codice di deontologia medica** (doc. 4) al comma 7 dispone: ***“Il medico può prescrivere farmaci (...) per indicazioni o a dosaggi non previsti dalla scheda tecnica, se la loro tollerabilità ed efficacia è scientificamente fondata e i rischi sono proporzionati ai benefici attesi; in tali casi motiva l'attività, acquisisce il consenso informato scritto del paziente e valuta nel tempo gli effetti.”***

Un uso “off label” generalizzato in ambito di una campagna “vaccinale” non è acconsentito dalla normativa in vigore!

Il medico può scegliere, **sotto la sua personale responsabilità**, di impiegare il medicinale *off-label* **“in singoli casi”**: la legge vuole che la scelta terapeutica del medico non sia una prassi, ma venga circoscritta ad **ipotesi specifiche ed individualmente definite**, sulla base di criteri dettati dal beneficio che ci si potrebbe presumibilmente attendere per il paziente.

Lo specifico consenso informato al trattamento *off label use* del paziente/vaccinando (nel caso concreto del genitore del minore vaccinando) è un particolare presupposto della somministrazione di un medicinale *off-label*.

In mancanza di un consenso informato in punto applicazione *off label* del farmaco, l'intervento è illecito, anche quando fosse nell'interesse del paziente/vaccinando!

I genitori altoatesini di bambini oltre i 24 mesi d'età non vengono informati dall'Azienda Sanitaria dell'Alto Adige – e, dunque, dalla Provincia Autonoma di Bolzano - che ai loro figli viene applicato il vaccino esavalente HEXYON fuori etichetta, *off label*.

L'uso generalizzato di sostanze in modo *off label* sull'intera popolazione pediatrica è illegale.

L'uso *off label* può avvenire **solo in singoli casi senza alcun uso generalizzato**, come, invece, avviene in modo gravemente illegale nella campagna “vaccinale” pediatrica in Alto Adige con il prodotto vaccinale esavalente HEXYON.

Il D.L. 07.06.2017 n. 73 (conv. In Legge 31 luglio 2017 n. 119) – cosiddetta legge Lorenzin - a prescindere dal fatto che deve essere disapplicato per i motivi esposti al precedente punto 1 – **comunque non prevede l'applicazione di vaccini nell'ambito di un *off label use* ai fini dell'adempimento dell'obbligo vaccinale.** Dunque, l'esclusione dei bambini dalle strutture per la prima infanzia e dalla scuola dell'infanzia, perché non trattati con vaccini non autorizzati dall'autorità a ciò preposta (Commissione Europea) per la sottocategoria pediatrica alla quale i bambini appartengono, costituisce un eccesso/sviamento di potere.

4. L'imposizione dei due prodotti vaccinali in esecuzione dell'obbligo vaccinale pediatrico viola il Diritto Umano al rispetto della Persona Umana (art. 32/2 Cost. e art. 1 Carta UE)

Considerato che il **Diritto del Farmaco è Diritto dell'Unione Europea** e l'autorizzazione dei vaccini pediatrici è avvenuta in via centralizzata da parte della Commissione Europea, deve essere rispettata la Carta dei Diritti e delle Libertà Fondamentali dell'UE.

I bambini altoatesini hanno il **Diritto Umano, costituzionalmente protetto, affinché non vengano violati i limiti imposti dal rispetto della persona umana** (art. 32/2 Cost. e art. 1 Carta UE).

L'imporre sostanze per le quali non sono mai state confermate l'efficacia e la sicurezza, viola il limite del rispetto della persona umana.

Il Legislatore Costituzionale ha imposto l'obbligo di proteggere l'infanzia e di favorire gli istituti necessari a tale scopo (art. 31 Cost.).

Invece, in esecuzione dell'obbligo vaccinale pediatrico, l'Azienda Sanitaria dell'Alto Adige e, dunque la Provincia Autonoma di Bolzano, impone il trattamento

dei minori con delle sostanze, di cui non è mai stata confermata l'efficacia e la sicurezza e che – per quanto riguarda il prodotto HEXYON non è neanche autorizzate per l'applicazione alla sottocategoria pediatrica dei bambini di oltre 24 mesi d'età.

E quei bambini che dai genitori non vengono sottoposti a questa “*roulette russa*” di un trattamento di fatto sperimentale, rimangono esclusi dalle strutture di assistenza alla prima infanzia e dalla scuola dell'infanzia.

I bambini non trattati con sostanze, di cui mai è stata provata l'efficacia e la sicurezza, e che rimangono esclusi dalle strutture per la prima infanzia e dalle scuole dell'infanzia, sono gravemente discriminati (art. 3 Cost., art. 21 Carta UE).

Escludere dalle scuole dell'infanzia e dalle strutture di prima infanzia i bambini non trattati con sostanze, di cui non è mai stata provata l'efficacia e sicurezza e, dunque, privare quei genitori - che esercitano il loro diritto/obbligo genitoriale di tutelare i propri figli da un trattamento di fatto sperimentale, perché è assolutamente dubbia l'efficacia e la sicurezza - del loro diritto da cittadini e contribuenti di poter usufruire per i loro figli delle scuole dell'infanzia e delle strutture di assistenza alla prima infanzia, costituisce una grave discriminazione di queste famiglie, che con le loro imposte e tasse contribuiscono a finanziare le strutture per la prima infanzia e le scuole dell'infanzia nell'Alto Adige.

È ovvio che famiglie, in cui entrambi i genitori o il genitore single devono lavorare per il sostentamento della famiglia, nella stragrande parte dei casi si vedono costretti a sottoporre i propri figli ad un trattamento di fatto sperimentale.

Non è certo questo quanto voluto dai Padri e dalle Madri Costituenti, laddove hanno previsto l'obbligo della tutela dell'infanzia, della famiglia, del diritto al

lavoro e del rispetto dei Diritti inviolabili dell’Uomo, tra i quali quello al rispetto della Dignità Umana.

L’inoculo sistematico a tappeto di sostanze nei nostri bambini, per le quali non sono mai stati fatti veri studi clinici per la conferma dell’efficacia e sicurezza, e di cui non sono mai state studiate proprietà fondamentali come la farmacocinetica, è correlato al numero in continua crescita di casi di bambini e giovani affetti da patologie di varia natura, come l’autismo, le malattie autoimmuni e tumorali ecc.

Imporre queste sostanze ai fini dell’adempimento dell’obbligo vaccinale costituisce, per tutto quanto sopra esposto, una multipla grave violazione di normativa cogente nonché un eccesso e sviamento di potere da parte dell’Azienda Sanitaria dell’Alto Adige e, dunque, della Provincia Autonoma di Bolzano.

Lo stesso vale per l’esclusione di bambini dalle strutture di assistenza alla prima infanzia e dalla scuola dell’infanzia perché non trattati con queste sostanze.

Tanto premesso,

il Consiglio della Provincia Autonoma di Bolzano obbliga la Giunta della Provincia Autonoma di Bolzano:

- 1. a voler garantire, tramite l’Azienda Sanitaria dell’Alto Adige, che i vaccini pediatrici non vengano applicati senza la dovuta prescrizione medica;**
- 2. a voler garantire, tramite l’Azienda Sanitaria dell’Alto Adige, che non vengano applicati sui bambini prodotti vaccinali “off label”, cioè su sottocategorie pediatriche per le quali non sono stati autorizzati;**
- 3. a voler garantire, tramite l’Azienda Sanitaria dell’Alto Adige, che vengano applicati solo prodotti vaccinali pediatrici per i quali sia l’efficacia, sia la sicurezza sono stati confermati in studi clinici con veri gruppi di controllo;**
- 4. a voler garantire che i bambini, i cui genitori non hanno acconsentito all’applicazione di prodotti vaccinali in mancanza della necessaria**

prescrizione medica, non vengano considerati per questo motivo “non in regola con il piano nazionale vaccinale” e, dunque, non vengano esclusi dalle strutture di assistenza alla prima infanzia e dalle scuole dell’infanzia dell’Alto Adige;

- 5. a voler garantire che i bambini, i cui genitori non hanno acconsentito all’applicazione “off label” di prodotti vaccinali, non vengano considerati per questo motivo “non in regola con il piano vaccinale nazionale” e, dunque, non vengano esclusi dalle strutture di assistenza alla prima infanzia e dalle scuole dell’infanzia dell’Alto Adige;**
- 6. a voler garantire che i bambini, i cui genitori non hanno acconsentito all’applicazione di prodotti vaccinali, la cui efficacia e sicurezza non sono stati confermati in studi clinici con veri gruppi di controllo, non vengano considerati per questo motivo “non in regola con il piano vaccinale nazionale” e, dunque, non vengano esclusi dalle strutture di assistenza alla prima infanzia e dalle scuole dell’infanzia dell’Alto Adige.**

Bolzano, 10 gennaio 2025

Il membro del Consiglio della Provincia Autonoma di Bolzano

Avv.DDr. Renate Holzeisen

Gruppo Consiliare VITA



COMMISSIONE EUROPEA

Bruxelles, 17.4.2013
C(2013)2303 (def.)

DECISIONE DI ESECUZIONE DELLA COMMISSIONE

del 17.4.2013

che accorda a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio l'autorizzazione ad immettere in commercio il "Hexyon - Vaccino coniugato (adsorbito) contro difterite, tetano, pertosse (componente acellulare), epatite B (rDNA), poliomielite (inattivato) ed Haemophilus influenzae di tipo b.", un medicinale per uso umano

(Testo rilevante ai fini del SEE)

(IL TESTO IN LINGUA FRANCESE È IL SOLO FACENTE FEDE)

DECISIONE DI ESECUZIONE DELLA COMMISSIONE

del 17.4.2013

che accorda a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio l'autorizzazione ad immettere in commercio il "Hexyon - Vaccino coniugato (adsorbito) contro difterite, tetano, pertosse (componente acellulare), epatite B (rDNA), poliomielite (inattivato) ed *Haemophilus influenzae* di tipo b.", un medicinale per uso umano

(Testo rilevante ai fini del SEE)

(IL TESTO IN LINGUA FRANCESE È IL SOLO FACENTE FEDE)

LA COMMISSIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea,

visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali¹, in particolare l'articolo 10, paragrafo 2 e l'articolo 82, paragrafo 1,

vista la domanda presentata il 19 settembre 2012 dalla Sanofi Pasteur MSD, SNC ai sensi dell'articolo 4, paragrafo 1 del regolamento (CE)n. 726/2004,

visto il parere dell'Agenzia europea per i medicinali, formulato il 21 febbraio 2013 dal comitato per i medicinali per uso umano,

considerando quanto segue:

- (1) Il medicinale "Hexyon - Vaccino coniugato (adsorbito) contro difterite, tetano, pertosse (componente acellulare), epatite B (rDNA), poliomielite (inattivato) ed *Haemophilus influenzae* di tipo b." risponde ai requisiti della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano².
- (2) È altresì conforme all'articolo 82, paragrafo 1, secondo comma, del regolamento (CE) n. 726/2004 che stabilisce che può essere presentata più di una domanda in presenza di ragioni oggettive e verificabili, legate alla salute pubblica, riguardanti la disponibilità del medicinale presso operatori sanitari e/o pazienti o per motivi di commercializzazione congiunta.
- (3) È pertanto opportuno rilasciare l'autorizzazione all'immissione in commercio per tale medicinale.
- (4) Le misure di cui alla presente decisione sono conformi al parere del comitato permanente per i medicinali per uso umano,

¹ GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1.

² GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67.

HA ADOTTATO LA PRESENTE DECISIONE:

Articolo 1

Per il medicinale "Hexyon - Vaccino coniugato (adsorbito) contro difterite, tetano, pertosse (componente acellulare), epatite B (rDNA), poliomielite (inattivato) ed *Haemophilus influenzae* di tipo b.", le cui caratteristiche sono riepilogate nell'allegato I della presente decisione, è rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio di cui all'articolo 3 del regolamento (CE) n. 726/2004. Il medicinale "Hexyon - Vaccino coniugato (adsorbito) contro difterite, tetano, pertosse (componente acellulare), epatite B (rDNA), poliomielite (inattivato) ed *Haemophilus influenzae* di tipo b." viene iscritto nel registro comunitario dei medicinali con il numero EU/1/13/829.

Articolo 2

L'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di cui all'articolo 1 è subordinata al rispetto delle condizioni, segnatamente in tema di fabbricazione e d'importazione, di controllo e di fornitura, riportate nell'allegato II.

Articolo 3

L'etichettatura ed il foglietto illustrativo relativi al medicinale di cui all'articolo 1 devono essere conformi a quanto stabilito nell'allegato III.

Articolo 4

L'autorizzazione ha una validità di cinque anni a decorrere dalla notificazione della presente decisione.

Articolo 5

Sanofi Pasteur MSD, SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, France è destinatario della presente decisione.

Fatto a Bruxelles, 17.4.2013.

Per la Commissione
Paola TESTORI COGGI
Direttore generale

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hexyon sospensione iniettabile in siringa preriempita
Hexyon sospensione iniettabile

Vaccino coniugato (adsorbito) contro difterite, tetano, pertosse (componente acellulare), epatite B (rDNA), poliomielite (inattivato) ed *Haemophilus influenzae* di tipo b.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose¹ (0,5 mL) contiene:

Tossoide difterico	non meno di 20 UI ^{2,4} (30 Lf)
Tossoide tetanico	non meno di 40 UI ^{3,4} (10 Lf)
Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i>	
Tossoide pertossico	25 microgrammi
Emoagglutinina filamentosa	25 microgrammi
Poliovirus (inattivato) ⁵	
Tipo 1 (Mahoney)	29 unità di antigene D ⁶
Tipo 2 (MEF-1)	7 unità di antigene D ⁶
Tipo 3 (Saukett)	26 unità di antigene D ⁶
Antigene di superficie dell'epatite B ⁷	10 microgrammi
Polisaccaride dell' <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b (poliribosilribitol fosfato)	12 microgrammi
coniugato alla proteina del tetano	22-36 microgrammi

¹ Adsorbito su idrossido di alluminio, idrato (0,6 mg Al³⁺)

² Come limite inferiore dell'intervallo di confidenza (p = 0,95) e non meno di 30 UI come valore medio

³ Come limite inferiore dell'intervallo di confidenza (p = 0,95)

⁴ O attività equivalente determinata dalla valutazione di immunogenicità

⁵ Coltivato su cellule Vero

⁶ Queste quantità di antigene sono rigorosamente le stesse di quelle precedentemente espresse come 40-8-32 unità di antigene D, rispettivamente per il virus di tipo 1, 2 e 3, quando misurate con un altro metodo immunochimico adatto

⁷ Prodotto in cellule di lievito *Hansenula polymorpha* mediante tecnologia del DNA ricombinante

Il vaccino può contenere tracce di glutaraldeide, formaldeide, neomicina, streptomina e polimixina B, che sono utilizzate nel processo di produzione (vedere paragrafo 4.3).

Eccipiente con effetti noti

Fenilalanina 85 microgrammi
(Vedere paragrafo 4.4)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Hexyon è una sospensione biancastra e torbida.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Hexyon (Difterite Tetano Pertosse (DTaP), Poliomielite (IPV), Epatite B (HB), *Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib) è indicato per la vaccinazione primaria e di richiamo di neonati e bambini a partire dalle sei settimane di età contro difterite, tetano, pertosse, epatite B, poliomielite e malattie invasive causate dall'*Haemophilus influenzae* di tipo b.

Questo vaccino deve essere utilizzato in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Vaccinazione primaria

La vaccinazione primaria consiste in 2 dosi (da somministrare con un intervallo di almeno 8 settimane) o 3 dosi (da somministrare con un intervallo di almeno 4 settimane) in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

Tutte le schedule di vaccinazione, compreso il Programma Esteso di Immunizzazione (EPI) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità a 6, 10 e 14 settimane di età, possono essere adottate a prescindere dal fatto che sia stata somministrata una dose di vaccino per l'epatite B alla nascita.

Laddove una dose di vaccino per l'epatite B sia stata somministrata alla nascita:

- Hexyon può essere impiegato in sostituzione delle dosi supplementari del vaccino per l'epatite B a partire dall'età di 6 settimane. Se fosse necessaria una seconda dose di vaccino per l'epatite B prima di questa età, si deve ricorrere al vaccino monovalente per l'epatite B.
- Hexyon può essere impiegato per una schedula vaccinale di immunizzazione mista esavalente/pentavalente/esavalente combinata in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

Vaccinazione di richiamo

Dopo una vaccinazione primaria a 2 dosi con Hexyon, deve essere somministrata una dose di richiamo.

Dopo una vaccinazione primaria a 3 dosi con Hexyon, deve essere somministrata una dose di richiamo.

Le dosi di richiamo devono essere somministrate almeno 6 mesi dopo l'ultima dose dell'immunizzazione primaria e in accordo con le raccomandazioni ufficiali. Deve essere somministrata come minimo una dose di vaccino Hib.

In aggiunta:

In assenza di vaccinazione per l'epatite B alla nascita, è necessario somministrare una dose di richiamo del vaccino per l'epatite B. Hexyon può essere utilizzato per il richiamo.

Quando viene somministrato un vaccino contro l'epatite B alla nascita, dopo la vaccinazione primaria a 3 dosi, può essere somministrato per il richiamo Hexyon o un vaccino pentavalente DTaP-IPV/Hib.

Hexyon può essere utilizzato come richiamo in persone che sono state precedentemente vaccinate con un altro vaccino esavalente o un vaccino pentavalente DTaP-IPV/Hib associato ad un vaccino monovalente per l'epatite B.

Programma Esteso di Immunizzazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO-EPI) (6, 10, 14 settimane di età):

Dopo una schedula vaccinale di immunizzazione WHO-EPI deve essere somministrata una dose di richiamo:

- come minimo, di vaccino antipolio,
- di vaccino contro l'epatite B, in assenza di una dose di vaccino contro l'epatite B alla nascita,
- Hexyon può essere considerato per il richiamo.

Altra popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Hexyon nei neonati di età inferiore alle 6 settimane non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Non ci sono dati disponibili nei bambini più grandi (vedere paragrafi 4.8 e 5.1)

Modo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere effettuata attraverso iniezione intramuscolare (IM). I siti raccomandati per l'iniezione sono preferibilmente l'area antero-laterale della coscia (sito consigliabile) o il muscolo deltoide nei bambini più grandi (possibilmente dai 15 mesi di età).

Per le istruzioni sulla manipolazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Storia di reazione anafilattica dopo una precedente somministrazione di Hexyon.

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1, ai residui presenti in tracce (glutaraldeide, formaldeide, neomicina, streptomicina e polimixina B), a un qualsiasi vaccino antipertosse, o in seguito a precedente somministrazione di Hexyon o a un vaccino contenente gli stessi componenti o costituenti.

La vaccinazione con Hexyon è controindicata qualora il paziente abbia manifestato encefalopatia di eziologia ignota, insorta entro 7 giorni dalla precedente vaccinazione con un vaccino contenente pertosse (vaccini anti-pertosse acellulari o a cellule intere).

In tali circostanze, la vaccinazione anti-pertosse deve essere sospesa e il ciclo di vaccinazioni deve essere continuato con vaccini per la difterite, per il tetano, per l'epatite B, per la poliomielite e per l'Hib.

Il vaccino anti-pertosse non deve essere somministrato a persone affette da epilessia incontrollata o altri disturbi neurologici non controllati finché non sia stato stabilito il trattamento per la condizione clinica, la condizione si sia stabilizzata e il beneficio non superi chiaramente il rischio.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Hexyon non previene le malattie causate da agenti patogeni diversi da *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus dell'epatite B, poliovirus, o *Haemophilus influenzae* di tipo b. Tuttavia, è possibile che l'immunizzazione prevenga l'epatite D, in quanto questa forma di epatite (causata dall'agente delta) non si manifesta in assenza di infezione da epatite B.

Hexyon non protegge dalle infezioni epatiche causate da altri agenti, come l'epatite A, C ed E o da altri agenti patogeni del fegato.

A causa del lungo periodo di incubazione dell'epatite B, è possibile che infezioni da epatite B non riconosciute possano essere presenti al momento della vaccinazione. In tali casi il vaccino potrebbe non prevenire l'infezione da epatite B.

Hexyon non protegge da patologie infettive dovute ad altri tipi di *Haemophilus influenzae* o da meningiti di altra origine.

Prima dell'immunizzazione

La vaccinazione deve essere rinviata in caso di malattia febbrile da moderata a grave in fase acuta o in caso di infezione. La presenza di un'infezione minore e/o febbre di grado lieve non deve comportare il rinvio della vaccinazione.

La vaccinazione deve essere preceduta da un esame dell'anamnesi del paziente (con particolare riguardo alle precedenti vaccinazioni e possibili reazioni avverse). La somministrazione di Hexyon deve essere considerata con cautela nelle persone con storia di reazioni gravi o severe entro 48 ore dalla somministrazione di un vaccino contenente componenti simili.

Prima dell'iniezione di qualsiasi medicinale biologico, la persona responsabile della somministrazione deve prendere tutte le precauzioni note onde prevenire reazioni allergiche o di altro tipo.

Come per tutti i vaccini iniettabili devono sempre essere prontamente disponibili trattamenti e supervisione medica appropriati in caso di una reazione anafilattica successiva alla somministrazione del vaccino.

Qualora sia noto che uno qualsiasi dei seguenti eventi si sia manifestato in seguito all'assunzione di un qualsiasi vaccino per la pertosse, la decisione di somministrare ulteriori dosi di un vaccino per la pertosse deve essere considerata con molta attenzione:

- Temperatura $\geq 40^{\circ}\text{C}$ entro 48 ore dalla vaccinazione non dovuta ad altra causa identificabile;
- Collasso o stato simile a shock (episodio di ipotonia-iporesponsività) entro 48 ore dalla vaccinazione;
- Pianto persistente e inconsolabile di durata ≥ 3 ore, che si verifichi entro 48 ore dalla vaccinazione;
- Convulsioni con o senza febbre, che si manifestino entro 3 giorni dalla vaccinazione.

Ci possono essere alcune circostanze, come un'alta incidenza di pertosse, in cui i potenziali benefici superano i possibili rischi.

Un'anamnesi di convulsioni febbrili, un'anamnesi familiare di convulsioni o di sindrome della morte improvvisa del lattante (SIDS) non rappresentano una controindicazione per l'uso di Hexyon. Persone vaccinate con anamnesi di convulsioni febbrili devono essere tenute sotto stretta osservazione in quanto tali eventi avversi possono verificarsi entro 2-3 giorni dalla vaccinazione.

Qualora, in seguito alla somministrazione precedente di un vaccino contenente tossoide tetanico, sia insorta la sindrome di Guillain-Barré o una neurite brachiale, la decisione di somministrare qualsiasi vaccino contenente tossoide tetanico deve basarsi su un'attenta considerazione dei potenziali benefici ed eventuali rischi, come il fatto che la vaccinazione primaria sia stata o meno completata. Di solito la vaccinazione è giustificata per i soggetti che non hanno completato la vaccinazione primaria (cioè somministrazione di meno di tre dosi).

L'immunogenicità del vaccino può essere ridotta a causa di trattamento immunosoppressivo o di immunodeficienza. Si raccomanda di rinviare la vaccinazione fino al termine di tale trattamento o della malattia. Ad ogni modo, la vaccinazione di persone con immunodeficienza cronica come infezione da HIV è raccomandata anche se la risposta anticorpale potrebbe essere limitata.

Popolazioni speciali

Dati di immunogenicità riguardanti 105 neonati pretermine, indicano che Hexyon può essere somministrato in questa popolazione dei neonati pretermine. Come atteso nei nati pretermine, sebbene siano stati raggiunti livelli sieroprotettivi (vedere paragrafo 5.1), per alcuni antigeni è stata osservata una risposta immunitaria inferiore confrontata indirettamente con i neonati a termine. Non sono stati raccolti dati sulla sicurezza nei neonati pretermine (nati ≤ 37 settimane di gestazione) negli studi clinici.

Quando si somministrano i cicli di immunizzazione primaria a neonati estremamente pretermine (nati ≤ 28 settimane di gestazione) e, in particolare a neonati con anamnesi di insufficienza respiratoria, deve essere considerato il potenziale rischio di apnea e la necessità di monitoraggio respiratorio per 48-72 ore. Poiché il beneficio della vaccinazione è elevato in questo gruppo di neonati, la vaccinazione non deve essere sospesa o rimandata.

Le risposte immunitarie al vaccino non sono state studiate nel contesto del polimorfismo genetico.

In persone con insufficienza renale cronica, si è osservata una risposta alterata per l'epatite B e si deve prendere in considerazione la somministrazione di dosi aggiuntive di vaccino per l'epatite B in base al livello di anticorpi anti-antigene di superficie del virus dell'epatite B (anti-HBsAg).

I dati di immunogenicità nei neonati esposti all'HIV (infetti e non infetti) hanno mostrato che Hexyon è immunogenico nella popolazione potenzialmente immunodeficiente di neonati esposti all'HIV, qualunque sia il loro stato di HIV alla nascita (vedere paragrafo 5.1). Non è stato osservato alcun problema specifico per la sicurezza in questa popolazione.

Precauzioni d'impiego

Non somministrare con iniezione endovenosa, intradermica o sottocutanea.

Come per tutti i vaccini iniettabili, il vaccino deve essere somministrato con cautela alle persone affette da trombocitopenia o disturbi della coagulazione in quanto, in seguito alla somministrazione intramuscolare, possono verificarsi episodi emorragici.

La sincope può verificarsi come risposta psicogena all'iniezione con ago in seguito o prima di qualsiasi vaccinazione. Dovrebbero essere messe in atto procedure per prevenire cadute e lesioni e per gestire la sincope.

Interferenze con esami di laboratorio

Poiché l'antigene polisaccaridico capsulare Hib viene escreto nelle urine, entro 1-2 settimane dalla vaccinazione si potrà osservare positività nelle urine per questo antigene. In questo periodo si dovranno eseguire altri esami per confermare l'infezione da Hib.

Hexyon contiene fenilalanina, potassio e sodio

Hexyon contiene 85 microgrammi di fenilalanina in ciascuna dose da 0,5-mL. La fenilalanina può essere dannosa per gli individui con fenilchetonuria (PKU), una rara malattia genetica in cui la fenilalanina si accumula perché l'organismo non è in grado di smaltirla correttamente.

Hexyon contiene meno di 1 mmol di potassio (39 mg) e meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza potassio" e "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Hexyon può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino coniugato polisaccaridico pneumococcico, vaccini contenenti morbillo, parotite, rosolia (MMR) e varicella, vaccini contro il

rotavirus, un vaccino coniugato meningococcico C o un vaccino meningococcico coniugato gruppo A, C, W-135 e Y, poiché non è stata dimostrata alcuna interferenza clinicamente rilevante nella risposta anticorpale a ciascuno degli antigeni.

Se viene considerata la co-somministrazione con altri vaccini, l'immunizzazione deve essere effettuata utilizzando siti di iniezione separati.

Hexyon non deve essere miscelato con qualsiasi altro vaccino o con altri medicinali somministrati per via parenterale.

Non sono stati riportati casi di interazioni clinicamente significative con altri trattamenti o prodotti biologici, fatta eccezione per i casi di terapia immunosoppressiva (vedere paragrafo 4.4).

Per le interferenze con gli esami di laboratorio, vedere paragrafo 4.4.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non pertinente. Questo vaccino non è destinato alla somministrazione a donne in età fertile.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici condotti su individui che hanno ricevuto Hexyon, le reazioni riportate con maggiore frequenza comprendono dolore al sito di iniezione, irritabilità, pianto ed eritema al sito di iniezione. È stata osservata reattogenicità sollecitata lievemente più alta dopo la prima dose rispetto alle dosi successive.

La sicurezza di Hexyon nei bambini di età superiore ai 24 mesi non è stata studiata in studi clinici.

Tabella delle reazioni avverse

È stata utilizzata la seguente convenzione per la classificazione delle reazioni avverse:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Molto raro ($< 1/10\,000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Reazioni avverse da studi clinici e sorveglianza post marketing

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Evento avverso
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità
	Raro	Reazione anafilattica*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Inappetenza (diminuzione dell'appetito)
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Pianto, sonnolenza
	Comune	Pianto anomalo (prolungato)

	Raro	Convulsioni con o senza febbre*
	Molto raro	Reazioni ipotoniche o episodi di ipotonia-iporesponsività (HHE)
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Vomito
	Comune	Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Eruzione cutanea
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Piressia (temperatura corporea $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) Irritabilità Dolore in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, tumefazione in sede di iniezione
		Indurimento in sede di iniezione
	Non comune	Piressia (temperatura corporea $\geq 39,6^{\circ}\text{C}$) Nodulo in sede di iniezione
	Raro	Gonfiore esteso degli arti†

*Reazioni avverse derivanti da segnalazioni spontanee.

† Vedere paragrafo Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Gonfiore esteso degli arti: ampie reazioni in sede di iniezione (>50 mm), compreso gonfiore esteso dell'arto dal sito di iniezione ad oltre una o entrambe le articolazioni sono state riportate nei bambini. Tali reazioni insorgono entro 24-72 ore dalla vaccinazione, possono essere associate a eritema, calore, eccessiva sensibilità o dolore in sede di iniezione e si risolvono spontaneamente nel giro di 3-5 giorni. La probabilità che queste reazioni si manifestino sembra dipendere dal numero di dosi precedenti di vaccino acellulare per la pertosse, con una probabilità maggiore in seguito alla somministrazione della 4a dose.

Potenziati eventi avversi

Questi sono eventi avversi segnalati per altri vaccini contenenti uno o più componenti o costituenti di Hexyon e non direttamente segnalati per Hexyon.

Patologie del sistema nervoso

- Neurite brachiale e sindrome di Guillain-Barré sono state riportate dopo la somministrazione di un vaccino contenente il tossoide tetanico
- In seguito alla somministrazione di un vaccino contenente un antigene dell'epatite B, sono stati riportati casi di neuropatia periferica (poliradicoloneurite, paralisi facciale), neurite ottica e demielinizzazione del sistema nervoso centrale (sclerosi multipla)
- Encefalopatia/encefalite.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Apnea in neonati molto pretermine (≤ 28 settimane di gestazione) (vedere paragrafo 4.4).

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Reazioni edematose con interessamento di uno o entrambi gli arti inferiori si possono verificare in seguito alla vaccinazione con vaccini contenenti *Haemophilus influenzae* di tipo b. Queste reazioni insorgono soprattutto dopo le iniezioni primarie e si osservano entro le prime ore successive alla vaccinazione. Sintomi associati possono includere cianosi, arrossamento, porpora transitoria e pianto severo. Tutti gli eventi si risolvono spontaneamente senza sequele entro 24 ore.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini, vaccini batterici e virali combinati, codice ATC: J07CA09

L'immunogenicità di Hexyon in bambini di età superiore ai 24 mesi non è stata studiata in studi clinici.

I risultati ottenuti per ciascuno dei componenti sono riepilogati nelle tabelle seguenti:

Tabella 1: Tassi di sieroprotezione/sieroconversione* un mese dopo una vaccinazione primaria con 2 o 3 dosi di Hexyon

Valori soglia degli anticorpi		Due dosi	Tre dosi		
		3-5 Mesi	6-10-14 Settimane	2-3-4 Mesi	2-4-6 Mesi
		N=249**	N=123-220†	N=322††	N=934-1270‡
		%	%	%	%
Anti-difterite (≥0,01 UI/mL)		99,6	97,6	99,7	97,1
Anti-tetano (≥0,01 UI/mL)		100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-PT (Sieroconversione‡‡) (risposta del vaccino§)		93,4 98,4	93,6 100,0	88,3 99,4	96,0 99,7
Anti-FHA (Sieroconversione‡‡) (risposta del vaccino§)		92,5 99,6	93,1 100,0	90,6 99,7	97,0 99,9
Anti-HBs (≥10 mUI/mL)	Con vaccinazione anti-epatite B alla nascita	/	99,0	/	99,7
	Senza vaccinazione anti-epatite B alla nascita	97,2	95,7	96,8	98,8
Anti-polio tipo 1 (diluizione ≥1/8)		90,8	100,0	99,4	99,9
Anti-polio tipo 2 (diluizione ≥1/8)		95,0	98,5	100,0	100,0
Anti-polio tipo 3 (diluizione ≥1/8)		96,7	100,0	99,7	99,9
Anti-PRP (≥0,15 µg/mL)		71,5	95,4	96,2	98,0

* Surrogati (PT, FHA) o correlati di protezione (altri componenti) generalmente accettati

N= Numero di individui analizzati (per-protocol set)

** 3, 5 mesi di età senza vaccinazione per l'epatite B alla nascita (Finlandia, Svezia)

† 6, 10, 14 settimane di età con e senza vaccinazione per l'epatite B alla nascita (Repubblica del Sud Africa)

†† 2, 3, 4 mesi di età senza vaccinazione per l'epatite B alla nascita (Finlandia)

‡ 2, 4, 6 mesi di età senza vaccinazione per l'epatite B alla nascita (Argentina, Messico, Perù) e con vaccinazione per l'epatite B alla nascita (Costa Rica e Colombia)

‡‡ Sieroconversione: incremento minimo di 4 volte rispetto ai livelli prima della vaccinazione (pre-dose 1)

§ Risposta del vaccino: se la concentrazione di anticorpi prima della vaccinazione è <8 UE/mL, allora la concentrazione di anticorpi dopo la vaccinazione deve essere ≥8 UE/mL. Altrimenti, la concentrazione di anticorpi dopo la vaccinazione deve essere ≥ ai livelli di pre-immunizzazione.

Tabella 2: Tassi di sieroprotezione/sieroconversione* un mese dopo una vaccinazione di richiamo con Hexyon

Valori soglia degli anticorpi		Vaccinazione di richiamo a 11-12 mesi di vita in seguito a ciclo primario in due dosi	Vaccinazione di richiamo nel secondo anno di vita in seguito a ciclo primario in tre dosi		
		3-5 Mesi	6-10-14 Settimane	2-3-4 Mesi	2-4-6 Mesi
		N=249**	N=204†	N=178††	N=177-396‡
		%	%	%	%
Anti-difterite (≥0,1 UI/mL)		100,0	100,0	100,0	97,2
Anti-tetano (≥0,1 UI/mL)		100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-PT (Sieroconversione‡‡)(risposta del vaccino §)		94,3 98,0	94,4 100,0	86,0 98,8	96,2 100,0
Anti-FHA (Sieroconversione‡‡)(risposta del vaccino §)		97,6 100,0	99,4 100,0	94,3 100,0	98,4 100,0
Anti-HBs (≥10 mUI/mL)	Con vaccinazione anti-epatite B alla nascita	/	100,0	/	99,7
	Senza vaccinazione anti-epatite B alla nascita	96,4	98,5	98,9	99,4
Anti-polio tipo 1 (diluizione ≥1/8)		100,0	100,0	98,9	100,0
Anti-polio tipo 2 (diluizione ≥1/8)		100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-polio tipo 3 (diluizione ≥1/8)		99,6	100,0	100,0	100,0
Anti-PRP (≥1,0 µg/mL)		93,5	98,5	98,9	98,3

* Surrogati (PT, FHA) o correlati di protezione (altri componenti) generalmente accettati

N= Numero di individui analizzati (per-protocol set)

** 3-5 mesi di età senza vaccinazione per l'epatite B alla nascita (Finlandia, Svezia)

† 6, 10, 14 settimane di età con e senza vaccinazione per l'epatite B alla nascita (Repubblica del Sud Africa)

†† 2, 3, 4 mesi di età senza vaccinazione per l'epatite B alla nascita (Finlandia)

‡ 2, 4, 6 mesi di età senza vaccinazione per l'epatite B alla nascita (Messico,) e con vaccinazione per l'epatite B alla nascita (Costa Rica e Colombia)

‡‡ Sieroconversione: incremento minimo di 4 volte comparato ai livelli prima della vaccinazione (pre-dose 1)

§ Risposta del vaccino: se la concentrazione di anticorpi prima della vaccinazione (pre-dose 1) è <8 UE/mL, allora la concentrazione dopo la vaccinazione di richiamo deve essere ≥8 UE/mL. Altrimenti, la concentrazione dopo la vaccinazione di richiamo deve essere ≥ ai livelli di pre-immunizzazione (pre-dose 1)

Risposte immunitarie agli antigeni Hib e della pertosse dopo 2 dosi a 2 e 4 mesi di età

Le risposte immunitarie agli antigeni dell'Hib (PRP) e della pertosse (PT e FHA) sono state valutate dopo 2 dosi in un sottogruppo di bambini che hanno ricevuto Hexyon (N=148) a 2, 4 e 6 mesi di età. Le risposte immunitarie agli antigeni PRP, PT e FHA, un mese dopo 2 dosi somministrate a 2 e 4 mesi di età sono state simili a quelle osservate un mese dopo una vaccinazione primaria a 2 dosi somministrate a 3 e 5 mesi di età:

- titoli anti-PRP $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$ sono stati osservati nel 73,0% degli individui,
- una risposta del vaccino anti-PT nel 97,9% degli individui,
- una risposta del vaccino anti-FHA nel 98,6% degli individui.

Persistenza della risposta immunitaria

Studi sulla persistenza a lungo termine degli anticorpi indotti a seguito delle diverse serie di vaccinazione primaria in neonati/bambini e a seguito della somministrazione o meno alla nascita del vaccino dell'epatite B, hanno mostrato un mantenimento dei livelli anticorpali al di sopra dei livelli di protezione accettati o delle soglie anticorpali verso gli antigeni contenuti nel vaccino (vedere Tabella 3).

Tabella 3: Tassi di sieroprotezione^a all'età di 4,5 anni dopo la vaccinazione con Hexyon

Valori soglia degli anticorpi	Vaccinazione primaria a 6-10-14 settimane e una vaccinazione di richiamo a 15-18 mesi		Vaccinazione primaria a 2-4-6 mesi e una vaccinazione di richiamo a 12-24 mesi
	Senza vaccinazione contro l'epatite B alla nascita	Con vaccinazione contro l'epatite B alla nascita	Con vaccinazione contro l'epatite B alla nascita
	N=173 ^b	N=103 ^b	N=220 ^c
	%	%	%
Anti-difterite (≥0,01 UI/mL)	98,2	97	100
(≥0,1 UI/mL)	75,3	64,4	57,2
Anti-tetano (≥0,01 UI/mL)	100	100	100
(≥0,1 UI/mL)	89,5	82,8	80,8
Anti-PT ^e (≥8 UE/mL)	42,5	23,7	22,2
Anti-FHA ^e (≥8 UE/mL)	93,8	89,0	85,6
Anti-HBs (≥10 mUI/mL)	73,3	96,1	92,3
Anti-Polio tipo 1 (diluizione ≥1/8)	NA ^d	NA ^d	99,5
Anti-Polio tipo 2 (diluizione ≥1/8)	NA ^d	NA ^d	100
Anti-Polio tipo 3 (diluizione ≥1/8)	NA ^d	NA ^d	100
Anti-PRP (≥0.15 µg/mL)	98,8	100	100

N = Numero di individui analizzati (per protocol set)

a Surrogati (PT, FHA) o correlati di protezione (altri componenti) generalmente accettati

b 6, 10, 14 settimane di età con e senza vaccinazione per l'epatite B alla nascita (Repubblica del Sud Africa)

c 2, 4, 6 mesi di età con vaccinazione per l'epatite B alla nascita (Colombia)

d Stante gli OPV National Immunisation Days nei Paesi, i risultati sulla Polio non sono stati analizzati

e 8 UE/mL corrispondono a 4 LLOQ (Lower Limit Of Quantification nel saggio enzyme-linked immunosorbent ELISA).

Il valore del LLOQ per anti-PT e anti-FHA è 2 UE/mL

La persistenza delle risposte immunitarie contro la componente dell'epatite B di Hexyon è stata valutata nei neonati dopo aver ricevuto due differenti schedule vaccinali.

Per le schedule di vaccinazione primaria utilizzate nei neonati composte da 2 dosi somministrate a 3 e 5 mesi di età senza vaccinazione contro l'epatite B alla nascita, seguita da un richiamo per bambini a 11-12 mesi di età, il 53,8% dei bambini era sieroprotetto (anti-HBsAg ≥10 mUI/mL) a 6 anni di età e il 96,7% ha presentato una risposta anamnesticca dopo una dose addizionale con un vaccino contro l'epatite B.

Per una vaccinazione primaria composta da una dose di vaccino monovalente contro l'epatite B somministrata alla nascita seguita da una schedula a 3 dosi per neonati a 2, 4 e 6 mesi di età senza una dose di richiamo nella prima infanzia, il 49,3% dei bambini era sieroprotetto (anti-HBsAg ≥10 mUI /

mL) a 9 anni di età e il 92,8% ha presentato una risposta anamnesticca dopo una dose addizionale con un vaccino monovalente contro l'epatite B.

Questi dati supportano la memoria immunitaria persistente indotta nei bambini con Hexyon.

Risposte immunitarie a Hexyon nei nati pretermine

La risposta immunitaria agli antigeni di Hexyon in neonati pretermine (105) (nati dopo un periodo di gestazione di 28 - 36 settimane), è stata valutata a seguito di una vaccinazione primaria effettuata con 3 dosi a 2, 3 e 4 mesi di età e una dose di richiamo a 13 mesi di età.

La coorte includeva 90 neonati nati da donne vaccinate con il vaccino dTpa durante la gravidanza e 15 neonati da donne che non avevano ricevuto la vaccinazione durante la gravidanza.

Un mese dopo la vaccinazione primaria, tutti i bambini erano sieroprotetti contro difterite ($\geq 0,01$ UI / mL), tetano ($\geq 0,01$ UI / mL) e poliovirus di tipo 1, 2 e 3 (≥ 8 (1 / diluizione)); l'89,8% dei bambini era sieroprotetto contro l'epatite B (≥ 10 UI / mL) e il 79,4% era sieroprotetto contro le malattie invasive da Hib ($\geq 0,15$ µg / mL).

Un mese dopo la dose di richiamo, tutti i bambini erano sieroprotetti contro difterite ($\geq 0,1$ UI / mL), tetano ($\geq 0,1$ UI / mL) e poliovirus di tipo 1, 2 e 3 (≥ 8 (1 / diluizione)); il 94,6% dei bambini era sieroprotetto contro l'epatite B (≥ 10 UI / mL) e il 90,6% era sieroprotetto contro le malattie invasive da Hib (≥ 1 µg / mL).

Per quanto riguarda la pertosse, un mese dopo aver completato il ciclo di vaccinazione primaria, il 98,7% e il 100% dei bambini ha sviluppato gli anticorpi ≥ 8 UE / mL contro gli antigeni PT e FHA rispettivamente. Un mese dopo la dose di richiamo, il 98,8% dei bambini ha sviluppato anticorpi ≥ 8 UE / mL contro gli antigeni PT e FHA.

Le concentrazioni di anticorpi anti-pertosse sono aumentate di 13 volte dopo la vaccinazione primaria e da 6 a 14 volte dopo la dose di richiamo.

Risposte immunitarie a Hexyon nei bambini nati da donne vaccinate con dTpa durante la gravidanza

L'immunogenicità agli antigeni di Hexyon è stata valutata nei neonati nati a termine (109) e nei neonati pretermine (90) da donne vaccinate con il vaccino dTpa durante la gravidanza (tra 24 e 36 settimane di gestazione), dopo il completamento della vaccinazione primaria effettuata con 3 dosi a 2, 3, e 4 mesi di età e una dose di richiamo a 13 mesi di età (neonati pretermine) o 15 mesi di età (neonati a termine).

Un mese dopo la vaccinazione primaria, tutti i bambini erano sieroprotetti contro difterite ($\geq 0,01$ UI / mL), tetano ($\geq 0,01$ UI / mL) e poliovirus di tipo 1 e 3 (≥ 8 (1 / diluizione)); il 97,3% dei bambini era sieroprotetto contro il poliovirus di tipo 2 (≥ 8 (1 / diluizione)); il 94,6% dei bambini era sieroprotetto contro l'epatite B (≥ 10 UI / mL) e l'88,0% era sieroprotetto contro le malattie invasive da Hib ($\geq 0,15$ µg / mL).

Un mese dopo la dose di richiamo, tutti i bambini erano sieroprotetti contro difterite ($\geq 0,1$ UI / mL), tetano ($\geq 0,1$ UI / mL) e poliovirus di tipo 1, 2 e 3 (≥ 8 (1 / diluizione)); il 93,9% dei bambini era sieroprotetto contro l'epatite B (≥ 10 UI / mL) e il 94,0% era sieroprotetto contro le malattie invasive da Hib (≥ 1 µg / mL).

Per quanto riguarda la pertosse, un mese dopo aver completato il ciclo di vaccinazione primaria, il 99,4% e il 100% dei bambini ha sviluppato anticorpi ≥ 8 UE / mL contro gli antigeni PT e FHA rispettivamente. Un mese dopo la dose di richiamo, il 99,4% dei bambini ha sviluppato anticorpi ≥ 8 UE / mL contro entrambi gli antigeni PT e FHA. Le concentrazioni di anticorpi anti-pertosse sono aumentate da 5 a 9 volte dopo la vaccinazione primaria e da 8 a 19 volte dopo la dose di richiamo.

Risposte immunitarie a Hexyon nei neonati esposti all'HIV

Le risposte immunitarie agli antigeni Hexyon in 51 neonati esposti all'HIV (9 infetti e 42 non infetti), sono state valutate dopo un ciclo di vaccinazione primaria a 3 dosi a 6, 10 e 14 settimane di età e una dose di richiamo tra 15 e 18 mesi di età.

Un mese dopo la vaccinazione primaria tutti i bambini erano sieroprotetti contro difterite ($\geq 0,01$ UI / mL), tetano ($\geq 0,01$ UI / mL) poliovirus di tipo 1, 2 e 3 (≥ 8 (1 / diluizione), epatite B (≥ 10 UI / mL) e più del 97,6% per le malattie invasive da Hib ($\geq 0,15$ µg / mL).

Un mese dopo la dose di richiamo, tutti i soggetti erano sieroprotetti contro difterite ($\geq 0,1$ UI / mL), tetano ($\geq 0,1$ UI / mL), poliovirus di tipo 1, 2 e 3 (≥ 8 (1 / diluizione), epatite B (≥ 10 UI / mL) e più del 96,6% per le malattie invasive da Hib (≥ 1 µg / mL).

Per quanto riguarda la pertosse, un mese dopo la vaccinazione primaria, il 100% dei soggetti ha sviluppato anticorpi ≥ 8 UE/mL contro gli antigeni PT e FHA. Un mese dopo la dose di richiamo il 100% dei soggetti ha sviluppato anticorpi ≥ 8 UE / mL contro entrambi gli antigeni PT e FHA. I tassi di sieroconversione definiti come un aumento minimo di 4 volte rispetto al livello pre-vaccinazione (pre-dose 1) erano del 100% nel gruppo esposto all'HIV e infetto per anti-PT e anti-FHA, e del 96,6% per anti-PT e 89,7 % per anti-FHA nel gruppo esposto all'HIV e non infetto.

Efficienza ed efficacia nella protezione verso la pertosse

L'efficacia vaccinale degli antigeni acellulari della pertosse (aP) contenuti in Hexyon contro la pertosse tipica più severa definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (≥ 21 giorni di tosse parossistica) è documentata in uno studio randomizzato condotto in doppio cieco su neonati vaccinati con un ciclo primario in 3 dosi di vaccino DTaP in un paese altamente endemico (Senegal). In questo studio si è osservata la necessità di una dose di richiamo per i bambini nel secondo anno di vita. L'efficacia a lungo termine degli antigeni acellulari della pertosse (aP) contenuti in Hexyon nel ridurre l'incidenza della pertosse e controllare la malattia nell'infanzia è stata dimostrata in uno studio osservazionale nazionale della durata di 10 anni, condotto in Svezia sulla pertosse con il vaccino pentavalente DTaP-IPV/Hib, utilizzando il programma a 3, 5, 12 mesi. Risultati di follow-up a lungo termine hanno dimostrato una riduzione marcata dell'incidenza della pertosse dopo la seconda dose, indipendentemente dal vaccino utilizzato.

Efficacia nella protezione verso la malattia invasiva da Hib

L'efficacia clinica verso la malattia invasiva da Hib dei vaccini combinati DTaP e Hib (pentavalente ed esavalente compresi i vaccini contenenti l'antigene Hib di Hexyon) è stata dimostrata in Germania attraverso un ampio studio osservazionale post-commercializzazione (periodo di follow-up di oltre cinque anni). L'efficacia vaccinale è risultata del 96,7 % per il ciclo primario completo, e del 98,5 % per la dose di richiamo (indipendentemente dal ciclo primario).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati effettuati studi farmacocinetici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non evidenziano particolari rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e di tollerabilità locale.

Sono state osservate modificazioni istologiche croniche infiammatorie nelle sedi di iniezione, che è atteso guariscano lentamente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato dibasico

Potassio fosfato monobasico

Trometamolo

Saccarosio

Aminoacidi essenziali compresa L-fenilalanina

Sodio idrossido, acido acetico o acido cloridrico (per la regolazione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili.

Per l'adsorbente: vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

In mancanza di studi di compatibilità, questo vaccino non deve essere miscelato con altri vaccini o medicinali.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C).

Non congelare.

Tenere il vaccino nella confezione esterna per proteggerlo dalla luce.

I dati di stabilità indicano che i componenti del vaccino sono stabili fino alla temperatura di 25°C per 72 ore. Al termine di questo periodo di tempo Hexyon deve essere utilizzato o smaltito. Questi dati rappresentano una guida per i professionisti del settore sanitario solo in caso di temporanea escursione termica.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Hexyon in siringhe preriempite

0,5 mL di sospensione in siringa preriempita (vetro tipo I) munita di pistone (alobutile) e un adattatore Luer Lock con cappuccio (alobutile + polipropilene).

Confezione da 1, 10 o 50 o confezione multipla da 50 (5 confezioni da 10) siringhe preriempite senza ago (aghi).

Confezione da 1 o 10 siringhe preriempite con ago/aghi separato/i (acciaio inossidabile).

Confezione da 1 o 10 siringhe preriempite con ago/aghi separato/i (acciaio inossidabile) con protezione di sicurezza (polycarbonato).

Hexyon in flaoncini

0,5 mL di sospensione in flaoncino (vetro tipo I) con tappo (alobutile).

Confezione da 10 flaoncini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Hexyon in siringhe preriempite

Prima dell'uso, agitare la siringa preriempita al fine di ottenere una sospensione omogenea, di colore biancastro torbido.

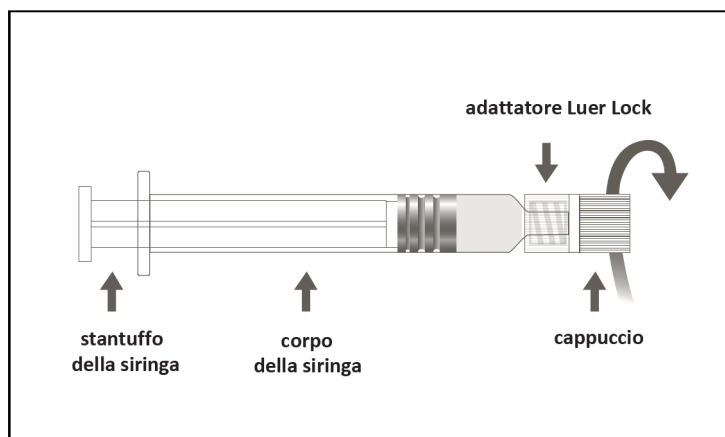
Preparazione per la somministrazione

La siringa con la sospensione iniettabile deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione. In caso di particelle estranee, perdite, attivazione prematura dello stantuffo o sigillo difettoso della punta, gettare la siringa preriempita.

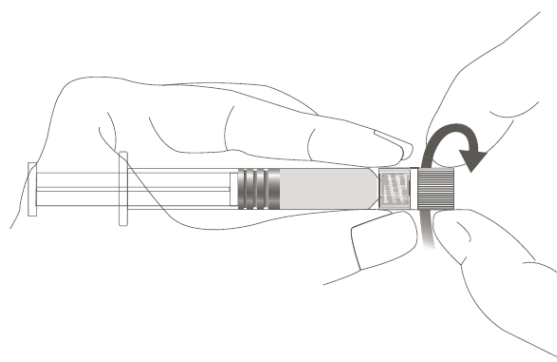
La siringa è esclusivamente monouso e non deve essere riutilizzata.

Istruzioni per l'uso della siringa preriempita Luer Lock

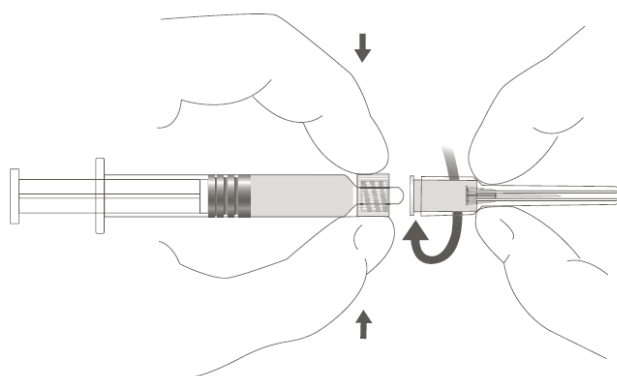
Figura A: siringa Luer Lock con cappuccio a punta rigida



Passaggio 1: Tenendo l'adattatore Luer Lock in una mano (evitare di tenere lo stantuffo o il corpo della siringa), svitare il cappuccio della punta ruotandolo.



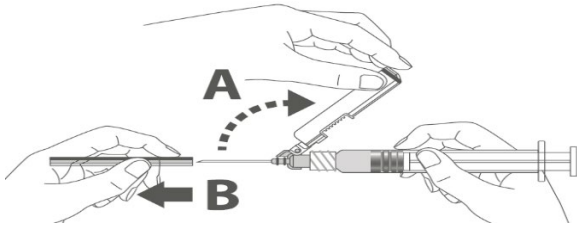
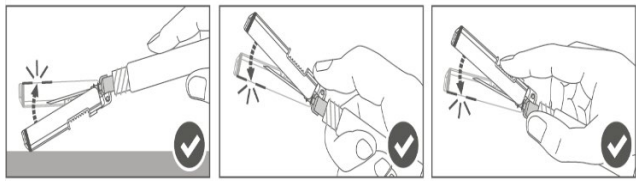
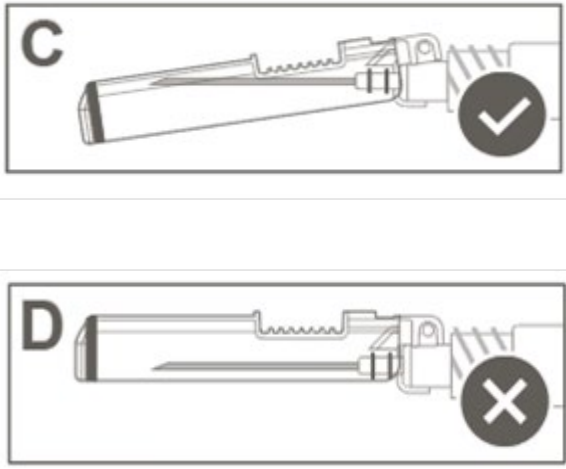
Passaggio 2: Per collegare l'ago alla siringa, ruotare delicatamente l'ago nell'adattatore Luer Lock della siringa finché non si avverte una leggera resistenza.



Istruzioni per l'uso dell'ago di sicurezza con siringa preriempita con Luer Lock

Figura B: Ago di sicurezza (all'interno della custodia)	Figura C: Componenti dell'ago di sicurezza (predisposti per l'uso)

Seguire i passaggi 1 e 2 sopra per preparare la siringa Luer Lock e l'ago per il collegamento.

Passaggio 3: Estrarre l'ago di sicurezza dalla custodia. L'ago è coperto dalla protezione di sicurezza e dal copriago. Passaggio 4: A: Allontanare la protezione di sicurezza dall'ago e dirigerlo verso il corpo della siringa secondo l'angolo mostrato. B: Estrarre il copriago.	
Passaggio 5: Al termine dell'iniezione, bloccare (attivare) la protezione di sicurezza utilizzando una delle tre (3) tecniche illustrate di attivazione con una sola mano: superficie, pollice o dita. Nota: l'attivazione è verificata da un "click" acustico e/o tattile.	
Passaggio 6: Ispezionare visivamente l'attivazione della protezione di sicurezza. La protezione di sicurezza deve essere completamente bloccata (attivata) come mostrato nell'Immagine C. Nota: quando è completamente bloccata (attivata) l'ago deve trovarsi ad angolo rispetto alla protezione di sicurezza. L'Immagine D indica che la protezione di sicurezza NON è completamente bloccata (non attivata).	
Attenzione: non tentare di sbloccare (disattivare) il dispositivo di sicurezza forzando l'ago fuori dalla protezione di sicurezza.	

Hexyon in flaconcini

Il flaconcino è esclusivamente monouso e non deve essere riutilizzato.

Prima dell'uso, agitare il flaconcino al fine di ottenere una sospensione omogenea, di colore biancastro torbido.

La sospensione deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione. In caso di eventuali particelle estranee e/o variazione dell'aspetto fisico, eliminare il flaconcino.

Una dose da 0,5 mL viene prelevata con una siringa per l'iniezione.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle normative locali vigenti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexyon in flaconcini

EU/1/13/829/001

Hexyon in siringhe preriempite

EU/1/13/829/002

EU/1/13/829/003

EU/1/13/829/004

EU/1/13/829/005

EU/1/13/829/006

EU/1/13/829/007

EU/1/13/829/008

EU/1/13/829/009

EU/1/13/829/010

EU/1/13/829/011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 Aprile 2013

Data dell'ultimo rinnovo: 08 Gennaio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)
 BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I)
 DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Sanofi Pasteur
1541 avenue Marcel Mérieux
69280 Marcy L'Etoile
France

Sanofi Pasteur
Calle 8, N° 703 (esquina 5)
Parque Industrial Pilar - (1629)
Provincia de Buenos Aires
Argentina

Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val de Reuil
France

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val de Reuil
France

Sanofi Pasteur
1541 avenue Marcel Mérieux
69280 Marcy L'Etoile
France

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSURs)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Se la presentazione dello PSUR e del RMP aggiornato coincide, PSUR e RMP possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Hexyon - astuccio per la siringa preriempita senza ago. Confezione da 1, 10 o 50

Hexyon - astuccio per la siringa preriempita con un ago separato. Confezione da 1 o 10

Hexyon - astuccio per la siringa preriempita con due aghi separati. Confezione da 1 o 10

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hexyon sospensione iniettabile in siringa preriempita

Vaccino coniugato (adsorbito) contro difterite, tetano, pertosse (componente acellulare), epatite B (rDNA), poliomielite (inattivato) ed *Haemophilus influenzae* di tipo b

DTaP-IPV-HB-Hib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una dose¹ (0,5 mL) contiene:

• Tossoide difterico	≥20 UI (30 Lf)
• Tossoide tetanico	≥40 UI (10 Lf)
• Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i> :	
Tossoide pertossico/Emoagglutinina filamentosa	25/25 µg
• Poliovirus (inattivato) Tipo 1/2/3	29/7/26 UD
• Antigene di superficie dell'epatite B	10 µg
• Polisaccaride di <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b coniugato alla proteina del tetano	12 µg
	22-36 µg

¹ Adsorbito su idrossido di alluminio, idrato (0,6 mg Al³⁺)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato dibasico

Potassio fosfato monobasico

Trometamolo

Saccarosio

Aminoacidi essenziali compresa L-fenilalanina

Sodio idrossido, acido acetico o acido cloridrico (per la regolazione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.

1 siringa preriempita (0,5 mL) senza ago

10 siringhe preriempite (0,5 mL) senza ago

50 siringhe preriempite (0,5 mL) senza ago

1 siringa preriempita (0,5 mL) con 1 ago separato

10 siringhe preriempite (0,5 mL) con 10 aghi separati

1 siringa preriempita (0,5 mL) con 2 aghi separati

10 siringhe preriempite (0,5 mL) con 20 aghi separati

1 siringa preriempita (0,5 mL) con 1 ago di sicurezza

10 siringhe preriempite (0,5 mL) con 10 aghi di sicurezza

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.

Agitare prima dell'uso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Scansiona qui  o visita <https://hexyon.info.sanofi>

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il vaccino nella confezione esterna per proteggerlo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/829/002

EU/1/13/829/003

EU/1/13/829/004

EU/1/13/829/005

EU/1/13/829/006

EU/1/13/829/007

EU/1/13/829/008

EU/1/13/829/010

EU/1/13/829/011

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**Hexyon - Astuccio per la siringa preriempita senza ago. Confezione multipla da 50 (5x10)
(inclusente la blu box)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hexyon sospensione iniettabile in siringa preriempita

Vaccino coniugato (adsorbito) contro difterite, tetano, pertosse (componente acellulare), epatite B (rDNA), poliomielite (inattivato) ed *Haemophilus influenzae* di tipo b

DTaP-IPV-HB-Hib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una dose¹ (0,5 ml) contiene:

• Tossoide difterico	≥20 UI (30Lf)
• Tossoide tetanico	≥40 UI (10 Lf)
• Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i> :	
Tossoide pertossico/Emoagglutinina filamentosa	25/25 µg
• Poliovirus (inattivato) Tipo 1/2/3	29/7/26 UD
• Antigene di superficie dell'epatite B	10 µg
• Polisaccaride di <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b	12 µg
coniugato alla proteina del tetano	22-36 µg

¹ Adsorbito su idrossido di alluminio, idrato (0,6 mg Al³⁺)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato dibasico

Potassio fosfato monobasico

Trometamolo

Saccarosio

Aminoacidi essenziali compresa L-fenilalanina

Sodio idrossido, acido acetico o acido cloridrico (per la regolazione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.

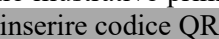
Confezione multipla: 50 (5 confezioni da 10) siringhe preriempite (0,5 mL) senza ago.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.

Agitare prima dell'uso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Scansiona qui  o visita <https://hexyon.info.sanofi>

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il vaccino nella confezione esterna per proteggerlo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/829/009

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Hexyon - astuccio per la siringa preriempita senza ago. Confezione da 10 per confezione multipla (senza blu box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hexyon sospensione iniettabile in siringa preriempita

Vaccino coniugato (adsorbito) contro difterite, tetano, pertosse (componente acellulare), epatite B (rDNA), poliomielite (inattivato) ed *Haemophilus influenzae* di tipo b

DTaP-IPV-HB-Hib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una dose¹ (0,5 mL) contiene:

• Tossoide difterico	≥20 UI (30 Lf)
• Tossoide tetanico	≥40 UI (10 Lf)
• Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i> :	
Tossoide pertossico/Emoagglutinina filamentosa	25/25 µg
• Poliovirus (inattivato) Tipo 1/2/3	29/7/26 UD
• Antigene di superficie dell'epatite B	10 µg
• Polisaccaride di <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b	12 µg
coniugato alla proteina del tetano	22-36 µg

¹ Adsorbito su idrossido di alluminio, idrato (0,6 mg Al³⁺)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato dibasico

Potassio fosfato monobasico

Trometamolo

Saccarosio

Aminoacidi essenziali compresa L-fenilalanina

Sodio idrossido, acido acetico o acido cloridrico (per la regolazione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.

10 siringhe preriempite (0,5 mL) senza ago.

La componente di una confezione multipla non può essere venduta separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.

Agitare prima dell'uso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Scansiona qui **inserire codice QR** o visita <https://hexyon.info.sanofi>

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il vaccino nella confezione esterna per proteggerlo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/829/009

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Etichetta - Siringa preriempita

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Hexyon sospensione iniettabile
DTaP-IPV-HB-Hib
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose (0,5 mL)

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Hexyon - astuccio per il flaconcino. Confezione da 10.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hexyon sospensione iniettabile in siringa preriempita

Vaccino coniugato (adsorbito) contro difterite, tetano, pertosse (componente acellulare), epatite B (rDNA), poliomielite (inattivato) ed *Haemophilus influenzae* di tipo b

DTaP-IPV-HB-Hib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una dose¹ (0,5 mL) contiene:

• Tossoide difterico	≥20 UI (30 Lf)
• Tossoide tetanico	≥40 UI (10 Lf)
• Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i> :	
Tossoide pertossico/Emoagglutinina filamentosa	25/25 µg
• Poliovirus (inattivato) Tipo 1/2/3	29/7/26 UD
• Antigene di superficie dell'epatite B	10 µg
• Polisaccaride di <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b	12 µg
coniugato alla proteina del tetano	22-36 µg

¹ Adsorbito su idrossido di alluminio, idrato (0,6 mg Al³⁺)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato dibasico

Potassio fosfato monobasico

Trometamolo

Saccarosio

Aminoacidi essenziali compresa L-fenilalanina

Sodio idrossido, acido acetico o acido cloridrico (per la regolazione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile.

10 flaconcini (0,5 mL)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.

Agitare prima dell'uso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Scansiona qui  o visita <https://hexyon.info.sanofi>

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il vaccino nella confezione esterna per proteggerlo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/829/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Etichetta - Flaconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Hexyon sospensione iniettabile
DTaP-IPV-HB-Hib
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose (0,5 mL)

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Hexyon sospensione iniettabile in siringa preriempita

Vaccino coniugato (adsorbito) contro difterite, tetano, pertosse (componente acellulare), epatite B (rDNA), poliomielite (inattivato) ed *Haemophilus influenzae* di tipo b

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino venga vaccinato poiché contiene importanti informazioni per lui.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'operatore sanitario
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'operatore sanitario. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Hexyon e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che Hexyon sia somministrato al bambino
3. Come Hexyon viene somministrato
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Hexyon
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Hexyon e a cosa serve

Hexyon (DTaP-HB-IPV-Hib) è un vaccino utilizzato per proteggere dalle malattie infettive.

Hexyon contribuisce a proteggere i bambini da difterite (D), tetano (T), pertosse (aP), epatite B (HB), poliomielite (IPV) e malattie gravi causate dall'*Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib). Hexyon viene somministrato ai bambini a partire da sei settimane di età.

Il vaccino agisce stimolando nell'organismo la produzione degli anticorpi contro i batteri e i virus che provocano le diverse infezioni descritte di seguito:

- La difterite è una malattia infettiva che di solito all'inizio colpisce la gola causando dolore e gonfiore che può portare al soffocamento. I batteri all'origine della malattia producono anche una tossina (veleno) che può danneggiare il cuore, i reni e i nervi.
- Il tetano (spesso descritto con la definizione "mandibola serrata") è solitamente causato dai batteri che penetrano in una ferita profonda. I batteri producono una tossina (veleno) che causa contrazioni muscolari con conseguente difficoltà respiratoria e possibile soffocamento.
- La pertosse (spesso detta tosse convulsa) è una malattia altamente contagiosa che colpisce le vie aeree. Il batterio della pertosse provoca una tosse intensa che può portare a problemi di respirazione. La tosse è spesso caratterizzata da un tipico "sibilo", e può durare per uno o due mesi, o più a lungo. La pertosse può anche causare infezioni dell'orecchio, infezioni bronchiali (bronchite), che possono durare per molto tempo, infezioni polmonari (polmonite), convulsioni, danni cerebrali e anche la morte.
- L'epatite B è causata dal virus dell'epatite B, che provoca l'ingrossamento del fegato (infiammazione). In alcune persone, il virus può rimanere nell'organismo per un lungo periodo, e può portare col tempo a gravi problemi al fegato, tra cui il cancro al fegato.
- La poliomielite (spesso definita semplicemente polio) è dovuta a virus che colpiscono i nervi. Può portare alla paralisi o a debolezza muscolare, il più delle volte delle gambe. La paralisi dei muscoli che controllano la respirazione e la deglutizione può causare la morte.
- Le infezioni da *Haemophilus influenzae* di tipo b (spesso dette semplicemente Hib) sono infezioni batteriche gravi e possono causare meningiti (infiammazione del rivestimento esterno del cervello), che possono portare a danni cerebrali, sordità, epilessia, o cecità parziale. L'infezione può anche causare infiammazione e gonfiore della gola portando a difficoltà nella

deglutizione e nella respirazione, e l'infezione può colpire altre parti del corpo come il sangue, i polmoni, la pelle, le ossa e le articolazioni.

Informazioni importanti relative alla protezione fornita

- Hexyon contribuisce unicamente a prevenire queste malattie se sono causate da batteri o virus bersaglio del vaccino. Il bambino potrebbe contrarre malattie con sintomi simili se causate da altri batteri o virus.
- Il vaccino non contiene batteri o virus vivi e non può provocare alcuna delle malattie infettive che protegge.
- Il vaccino non protegge da infezioni dovute ad altri tipi di *Haemophilus influenzae* o da meningiti derivanti da altri microrganismi.
- Hexyon non protegge dalle infezioni del fegato causate da altri agenti come l'epatite A, C ed E.
- Poiché i sintomi dell'epatite B richiedono un lungo periodo per svilupparsi, è possibile che infezioni da epatite B non riconosciute possano essere presenti al momento della vaccinazione. In tali casi il vaccino potrebbe non proteggere contro l'epatite B.
- Come qualsiasi altro vaccino, Hexyon potrebbe non proteggere il 100% dei bambini che ricevono il vaccino.

2. Cosa deve sapere prima che Hexyon sia somministrato al bambino

Per assicurarsi che Hexyon sia adatto per il bambino, è importante che lei informi il medico o l'operatore sanitario se uno qualsiasi dei punti seguenti lo riguardano. Se c'è qualcosa che non comprende, chieda spiegazioni al medico, al farmacista o all'operatore sanitario.

Hexyon non deve essere somministrato se il bambino:

- ha avuto disturbi respiratori o gonfiore del viso (reazione anafilattica) dopo la somministrazione di Hexyon
- ha avuto una reazione allergica:
 - ai principi attivi
 - ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6
 - alla glutaraldeide, formaldeide, neomicina, streptomina o polimixina B, poiché queste sostanze sono utilizzate durante il processo di produzione del vaccino
 - in seguito a somministrazione di Hexyon o di qualsiasi altro vaccino contenente difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B o Hib
- ha sofferto di una grave reazione che colpisce il cervello (encefalopatia) entro 7 giorni da una precedente dose di un vaccino anti-pertosse (pertosse acellulare o a cellule intere)
- presenta un disturbo incontrollato o malattia grave che colpisce il cervello (disturbo neurologico incontrollato) oppure un'epilessia incontrollata.

Avvertenze e precauzioni

Prima della vaccinazione, informi il medico, il farmacista o l'operatore sanitario se il bambino:

- presenta febbre moderata o alta o ha una malattia in fase acuta (per es. febbre, mal di gola, tosse, raffreddore o influenza). Potrebbe essere necessario rinviare la vaccinazione con Hexyon fino alla guarigione del bambino.
- abbia manifestato uno qualsiasi dei seguenti eventi in seguito alla somministrazione di un vaccino per la pertosse. In tal caso, la decisione di somministrare dosi ulteriori di vaccino contenente pertosse dovrà essere considerata con molta attenzione:
 - febbre a 40°C o superiore entro 48 ore dalla vaccinazione non dovuta ad altra causa identificabile;
 - collasso o stato simile a shock con episodi di ipotonia-iporesponsività (diminuzione della forza muscolare) entro 48 ore dalla vaccinazione;

- pianto persistente e inconsolabile di durata uguale o superiore a 3 ore, entro 48 ore dalla vaccinazione;
- convulsioni con o senza febbre, entro 3 giorni dalla vaccinazione.
- ha avuto precedentemente la sindrome di Guillain-Barré (infiammazione temporanea dei nervi che causa dolore, paralisi e alterazione della sensibilità) o una neurite brachiale (dolore intenso e diminuzione della mobilità del braccio e della spalla) dopo aver ricevuto un vaccino contenente il tossoide tetanico (una forma inattivata della tossina tetanica). In tal caso, la decisione di somministrare un qualsiasi altro vaccino contenente il tossoide tetanico deve essere valutata dal medico.
- sta ricevendo un trattamento che abbassa le difese immunitarie naturali dell'organismo o presenta una malattia che indebolisce il sistema immunitario. In questi casi, la risposta immunitaria al vaccino può diminuire. Si raccomanda di norma di attendere fino alla fine del trattamento o alla guarigione della malattia prima di procedere alla vaccinazione. Tuttavia, i bambini con problemi di lunga data al sistema immunitario, come l'infezione da HIV (AIDS) possono ancora ricevere Hexyon, ma la protezione può non essere buona come nei bambini con sistema immunitario sano.
- ha una malattia cronica o acuta come insufficienza renale cronica (incapacità dei reni di funzionare correttamente).
- ha una qualsiasi malattia non diagnosticata del cervello o epilessia incontrollata. Il medico valuterà il potenziale beneficio della vaccinazione.
- ha un qualsiasi disturbo del sangue che provoca facile formazione di lividi o sanguinamento prolungato in seguito a lievi tagli. Il medico le consiglierà se il bambino può ricevere Hexyon.

Può verificarsi svenimento dopo o anche prima di qualsiasi iniezione con ago. Pertanto, informi il medico o l'infermiere se il bambino è svenuto con una precedente iniezione.

Altri medicinali o vaccini e Hexyon

Informi il medico o l'operatore sanitario se il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale o vaccino.

Hexyon può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini come i vaccini pneumococcici, vaccini contro morbillo-parotite-rosolia, vaccini contro la varicella, vaccini contro rotavirus o vaccini meningococcici.

Se somministrato contemporaneamente ad altri vaccini, Hexyon sarà somministrato in siti separati di iniezione.

Hexyon contiene fenilalanina, potassio e sodio

Hexyon contiene 85 microgrammi di fenilalanina in ciascuna dose da 0,5-mL. La fenilalanina può essere dannosa per gli individui con fenilchetonuria (PKU), una rara malattia genetica in cui la fenilalanina si accumula perché l'organismo non è in grado di eliminarla correttamente.

Hexyon contiene meno di 1 mmol di potassio (39 mg) e meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza potassio" e "senza sodio".

3. Come Hexyon viene somministrato

Hexyon sarà somministrato al bambino da un medico o da un operatore sanitario con adeguata formazione sull'uso dei vaccini e attrezzati per fronteggiare qualsiasi reazione allergica grave non comune (vedere paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati).

Hexyon viene somministrato mediante iniezione in un muscolo (via di somministrazione intramuscolare, IM) nella parte superiore della gamba o del braccio del bambino. Il vaccino non sarà mai iniettato in un vaso sanguigno, nella cute o sottocute.

La dose raccomandata è la seguente:

Primo ciclo di vaccinazione (vaccinazione primaria)

Il bambino riceverà due iniezioni a intervalli di due mesi o tre iniezioni a intervalli di uno o due mesi (a distanza di almeno quattro settimane l'una dall'altra). Questo vaccino deve essere utilizzato in accordo al programma vaccinale locale.

Iniezioni successive (richiamo)

Dopo il primo ciclo di iniezioni, il bambino riceverà una dose di richiamo, in conformità con le raccomandazioni locali, almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del primo ciclo. Il medico le dirà quando questa dose deve essere somministrata.

Se il bambino non ha ricevuto una dose di Hexyon

Se il bambino non ha ricevuto un'iniezione programmata, è importante informare il medico o l'operatore sanitario, che deciderà quando somministrarla.

È importante seguire le istruzioni del medico o dell'operatore sanitario affinché il bambino completi l'intero ciclo di vaccinazioni. In caso contrario, il bambino potrebbe non essere completamente protetto contro le malattie che Hexyon previene.

Se ha ulteriori domande sull'uso di questo vaccino, si rivolga al medico, al farmacista o all'operatore sanitario.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche gravi (reazione anafilattica)

Se uno qualsiasi di questi sintomi dovesse manifestarsi dopo aver lasciato il luogo (ad es. ospedale, ambulatorio) dove è stato somministrato il vaccino al bambino, si rivolga IMMEDIATAMENTE a un medico:

- difficoltà respiratoria
- lingua o labbra bluastre
- eruzione cutanea
- gonfiore del viso o della gola
- improvvisa e grave sensazione di malessere con abbassamento della pressione sanguigna che causa capogiri e perdita di coscienza, con disturbi respiratori associati a battito cardiaco accelerato.

Quando questi segni o sintomi di reazione anafilattica si manifestano, essi insorgono di solito subito dopo l'iniezione e mentre il bambino si trova ancora in ospedale o nell'ambulatorio.

Reazioni allergiche gravi rappresentano un'eventualità rara (possono interessare fino ad 1 bambino su 1 000) dopo aver ricevuto questo vaccino.

Altri effetti indesiderati

Se il bambino manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, informi il medico, l'operatore sanitario o il farmacista.

- Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 bambino su 10) sono:
 - perdita di appetito
 - pianto
 - sonnolenza

- vomito
- febbre (temperatura pari a 38°C o superiore)
- irritabilità
- dolore, arrossamento o gonfiore al sito di iniezione
- Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 bambino su 10) sono:
 - pianto anomalo (prolungato)
 - diarrea
 - indurimento al sito di iniezione
- Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 bambino su 100) sono:
 - reazioni allergiche
 - febbre alta (temperatura pari a 39,6°C o superiore)
 - nodulo al sito di iniezione
- Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 bambino su 1 000) sono:
 - eruzione cutanea
 - reazioni estese al sito di iniezione (più di 5 cm), compreso esteso gonfiore dell'arto dal sito di iniezione ad oltre una o entrambe le articolazioni. Tali reazioni insorgono entro 24-72 ore dalla vaccinazione, possono essere associate ad arrossamento, calore, eccessiva sensibilità o dolore al sito di iniezione e migliorano nel giro di 3-5 giorni senza bisogno di trattamenti.
 - convulsioni con o senza febbre.
- Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 bambino su 10 000) sono:
 - episodi simili a stato di shock o pallore, debolezza muscolare e diminuita responsività per un certo periodo di tempo (reazioni ipotoniche o episodi di ipotonia-iporesponsività HHE).

Effetti indesiderati potenziali

Altri effetti indesiderati non inclusi nell'elenco sopra riportato sono stati segnalati occasionalmente con l'utilizzo di altri vaccini contenenti difterite, pertosse, poliomielite, epatite B o Hib e non direttamente con Hexyon:

- Infiammazioni temporanee dei nervi che causano dolore, paralisi e anomalie nella sensibilità (sindrome di Guillain Barré), dolore intenso e diminuzione nella mobilità del braccio e della spalla (neurite brachiale) sono stati segnalati in seguito alla somministrazione di vaccini contenenti tetano.
- Infiammazione di alcuni nervi che causa disturbi sensoriali o debolezza degli arti (poliradiculoneurite), paralisi facciale, disturbi visivi, attenuazione o perdita della vista (neurite ottica), malattia infiammatoria del cervello e del midollo spinale (demyelinizzazione del sistema nervoso centrale, sclerosi multipla) sono stati segnalati in seguito alla somministrazione di vaccini contenenti l'antigene dell'epatite B.
- Gonfiore o infiammazione del cervello (encefalopatia/encefalite).
- Nei neonati molto prematuri (nati alla 28a settimana di gestazione o prima) si possono verificare interruzioni della respirazione più lunghe del normale che si manifestano per 2-3 giorni dopo la vaccinazione.
- Gonfiore di uno o entrambi i piedi e degli arti inferiori. Questa reazione può verificarsi insieme a una colorazione bluastra della pelle (cianosi), arrossamento, piccole aree emorragiche sotto la cute (porpora transitoria) e pianto grave in seguito alla vaccinazione con vaccini contenenti *Haemophilus influenzae* di tipo b. Se queste reazioni si manifestano, esse di solito insorgono dopo le prime iniezioni e si osservano entro le prime ore successive alla vaccinazione. Tutti i sintomi dovrebbero scomparire completamente nelle 24 ore successive senza necessità di trattamenti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'operatore sanitario. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Hexyon

Tenere questo vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usare questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C).

Non congelare.

Tenere il vaccino nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Hexyon

I principi attivi sono, per dose (0,5 mL)¹:

Tossoide difterico	non meno di 20 UI ^{2,4} (30 Lf)
Tossoide tetanico	non meno di 40 UI ^{3,4} (10 Lf)
Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i>	
Tossoide pertossico	25 microgrammi
Emoagglutinina filamentosa	25 microgrammi
Poliovirus (inattivato) ⁵	
Tipo 1 (Mahoney)	29 unità di antigene D ⁶
Tipo 2 (MEF-1)	7 unità di antigene D ⁶
Tipo 3 (Saukett)	26 unità di antigene D ⁶
Antigene di superficie dell'epatite B ⁷	10 microgrammi
Polisaccaride di <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b (poliribosilribitol fosfato)	12 microgrammi
coniugato alla proteina del tetano	22-36 microgrammi

¹ Adsorbito su idrossido di alluminio, idratato (0,6 mg Al³⁺)

² Come limite inferiore dell'intervallo di confidenza ($p = 0,95$) e non meno di 30 UI come valore medio

³ Come limite inferiore dell'intervallo di confidenza ($p = 0,95$)

⁴ O attività equivalente determinata dalla valutazione di immunogenicità

⁵ Coltivato su cellule Vero

⁶ Queste quantità di antigene sono rigorosamente le stesse di quelle precedentemente espresse come 40-8-32 unità di antigene D, rispettivamente per il virus di tipo 1, 2 e 3, quando misurate con un altro metodo immunochimico adatto

⁷ Prodotto in cellule di lievito *Hansenula polymorpha* mediante tecnologia del DNA ricombinante

Gli altri componenti sono:

Sodio fosfato dibasico, potassio fosfato monobasico, trometamolo, saccarosio, aminoacidi essenziali compresa L-fenilalanina, idrossido di sodio e/o acido acetico e/o acido cloridrico (per la regolazione del pH), e acqua per preparazioni iniettabili.

Il vaccino può contenere tracce di glutaraldeide, formaldeide, neomicina, streptomicina e polimixina B.

Descrizione dell'aspetto di Hexyon e contenuto della confezione

Hexyon è fornito in forma di sospensione iniettabile in siringa preriempita (0,5 mL).

Hexyon è disponibile in confezioni da 1, 10 o 50 siringhe preriempite senza ago presaldato.

Hexyon è disponibile in confezioni da 1 o 10 siringhe preriempite con 1 ago separato.

Hexyon è disponibile in confezioni da 1 o 10 siringhe preriempite con 2 aghi separati.

Hexyon è disponibile in confezione multipla composta da 5 astucci, ciascuno contenente 10 siringhe preriempite senza ago presaldato.

Hexyon è disponibile in confezioni da 1 o 10 siringhe preriempite con 1 ago di sicurezza separato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Dopo aver agitato la siringa preriempita, il normale aspetto del vaccino è una sospensione omogenea biancastra torbida.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francia

Produttore

Sanofi Pasteur 1541 avenue Marcel Mérieux, 69280 Marcy l'Etoile, Francia

Sanofi Pasteur Parc Industriel d'Incarville, 27100 Val de Reuil, Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium Tel: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UAB Tel: +370 5 236 91 40
България Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0)2 4942 480	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország sanofi-aventis zrt Tel: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.r.l. Tel: +39 02 39394 275
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Sanofi B.V. Tel: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel: +372 640 10 30	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα BIANEE A.E. Τηλ: +30.210.8009111	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi sp. z o.o. Tel.: +48 22 280 00 00
France Sanofi Winthrop Industrie Tél: 0 800 222 555 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o. Tel: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel.: +40 21 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija Swixx Biopharma d.o.o Tel: +386 235 51 00
Ísland Vistor Tel : +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o. Tel: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l. Tel: 800536389	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος C.A. Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel: +371 6 6164 750	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le ultime informazioni approvate su questo vaccino sono disponibili visitando il seguente URL: <https://hexyon.info.sanofi> o scansionando il codice QR con uno smartphone:
inserire codice QR

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

- Agitare la siringa preriempita in modo che il contenuto diventi omogeneo.
- Non mescolare Hexyon con altri medicinali.
- Hexyon deve essere somministrato per via intramuscolare. Il sito raccomandato per l'iniezione è preferibilmente l'area antero-laterale della coscia e il muscolo deltoide nei bambini più grandi (possibilmente dai 15 mesi di età).
Non somministrare per via intradermica o endovenosa. Non somministrare mediante iniezione endovascolare: assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno.
- Non usi le siringhe preriempite se la confezione è danneggiata.

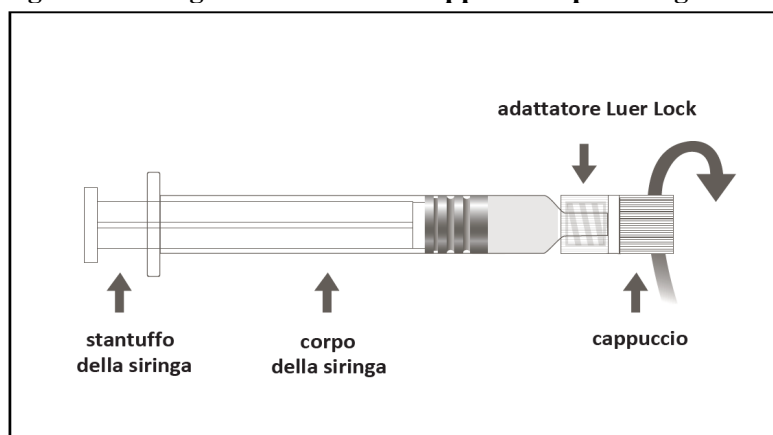
Preparazione per la somministrazione

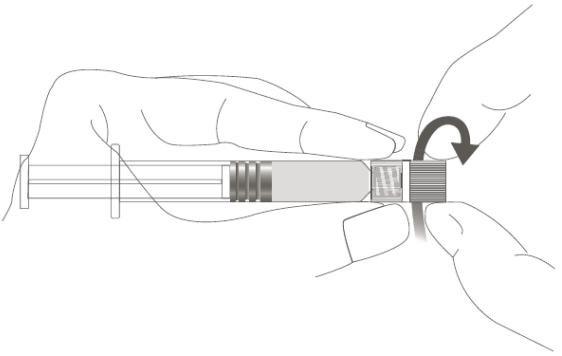
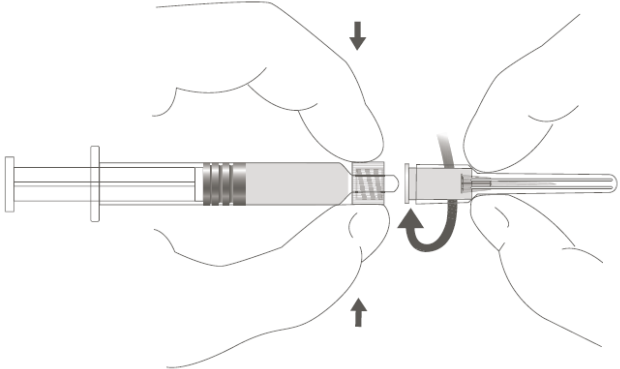
La siringa con la sospensione iniettabile deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione. In caso di particelle estranee, perdite, attivazione prematura dello stantuffo o sigillo difettoso della punta, gettare la siringa preriempita.

La siringa è esclusivamente monouso e non deve essere riutilizzata.

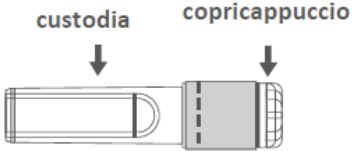
Istruzioni per l'uso della siringa preriempita Luer Lock

Figura A: siringa Luer Lock con cappuccio a punta rigida

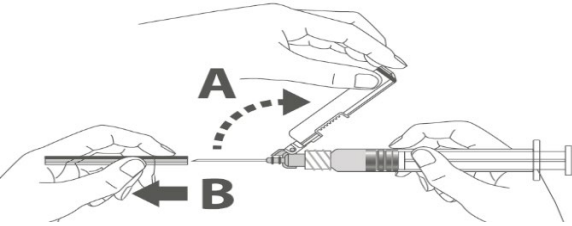


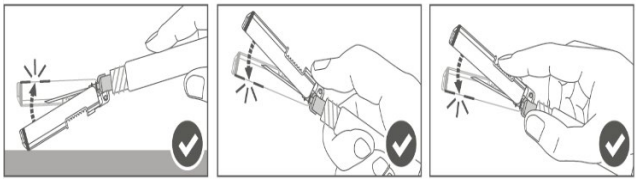
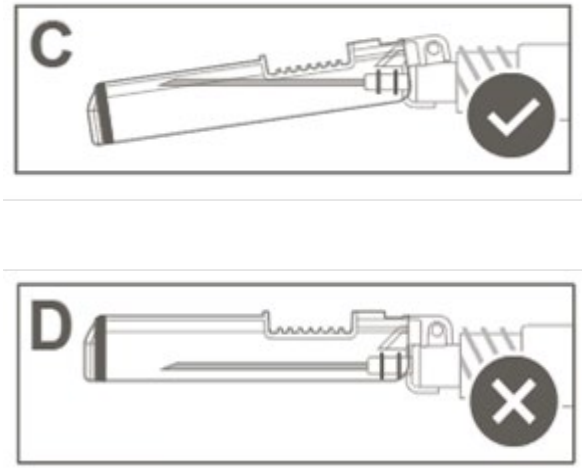
Passaggio 1: Tenendo l'adattatore Luer Lock in una mano (evitare di tenere lo stantuffo o il corpo della siringa), svitare il cappuccio della punta ruotandolo.	
Passaggio 2: Per collegare l'ago alla siringa, ruotare delicatamente l'ago nell'adattatore Luer Lock della siringa finché non si avverte una leggera resistenza.	

Istruzioni per l'uso dell'ago di sicurezza con siringa preriempita con Luer Lock

Figura B: Ago di sicurezza (all'interno della custodia)	Figura C: Componenti dell'ago di sicurezza (predisposti per l'uso)
	

Seguire i passaggi 1 e 2 sopra per preparare la siringa Luer Lock e l'ago per il collegamento.

Passaggio 3: Estrarre l'ago di sicurezza dalla custodia. L'ago è coperto dalla protezione di sicurezza e dal copriago. Passaggio 4: A: Allontanare la protezione di sicurezza dall'ago e dirigerlo verso il corpo della siringa secondo l'angolo mostrato. B: Estrarre il copriago.	

Passaggio 5: Al termine dell'iniezione, bloccare (attivare) la protezione di sicurezza utilizzando una delle tre (3) tecniche illustrate di attivazione con una sola mano: superficie, pollice o dita. Nota: l'attivazione è verificata da un "click" acustico e/o tattile.	
Passaggio 6: Ispezionare visivamente l'attivazione della protezione di sicurezza. La protezione di sicurezza deve essere completamente bloccata (attivata) come mostrato nell'Immagine C. Nota: quando è completamente bloccata (attivata) l'ago deve trovarsi ad angolo rispetto alla protezione di sicurezza. L'Immagine D indica che la protezione di sicurezza NON è completamente bloccata (non attivata).	
Attenzione: Non tentare di sbloccare (disattivare) il dispositivo di sicurezza forzando l'ago fuori dalla protezione di sicurezza.	

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle normative locali vigenti.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Hexyon sospensione iniettabile

Vaccino coniugato (adsorbito) contro difterite, tetano, pertosse (componente acellulare), epatite B (rDNA), poliomielite (inattivato) ed *Haemophilus influenzae* di tipo b

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino venga vaccinato poiché contiene importanti informazioni per lui.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'operatore sanitario
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'operatore sanitario. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Hexyon e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che Hexyon sia somministrato al bambino
3. Come Hexyon viene somministrato
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Hexyon
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Hexyon e a cosa serve

Hexyon (DTaP-HB-IPV-Hib) è un vaccino utilizzato per proteggere dalle malattie infettive.

Hexyon contribuisce a proteggere i bambini da difterite (D), tetano (T), pertosse (aP), epatite B (HB), poliomielite (IPV) e malattie gravi causate dall'*Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib). Hexyon viene somministrato ai bambini a partire da sei settimane di età.

Il vaccino agisce stimolando nell'organismo la produzione degli anticorpi contro i batteri e i virus che provocano le diverse infezioni descritte di seguito:

- La difterite è una malattia infettiva che di solito all'inizio colpisce la gola causando dolore e gonfiore che può portare al soffocamento. I batteri all'origine della malattia producono anche una tossina (veleno) che può danneggiare il cuore, i reni e i nervi.
- Il tetano (spesso descritto con la definizione "mandibola serrata") è solitamente causato dai batteri che penetrano in una ferita profonda. I batteri producono una tossina (veleno) che causa contrazioni muscolari con conseguente difficoltà respiratoria e possibile soffocamento.
- La pertosse (spesso detta tosse convulsa) è una malattia altamente contagiosa che colpisce le vie aeree. Il batterio della pertosse provoca una tosse intensa che può portare a problemi di respirazione. La tosse è spesso caratterizzata da un tipico "sibilo", e può durare per uno o due mesi, o più a lungo. La pertosse può anche causare infezioni dell'orecchio, infezioni bronchiali (bronchite), che possono durare per molto tempo, infezioni polmonari (polmonite), convulsioni, danni cerebrali e anche la morte.
- L'epatite B è causata dal virus dell'epatite B, che provoca l'ingrossamento del fegato (infiammazione). In alcune persone, il virus può rimanere nell'organismo per un lungo periodo, e può portare col tempo a gravi problemi al fegato, tra cui il cancro al fegato.
- La poliomielite (spesso definita semplicemente polio) è dovuta a virus che colpiscono i nervi. Può portare alla paralisi o a debolezza muscolare, il più delle volte delle gambe. La paralisi dei muscoli che controllano la respirazione e la deglutizione può causare la morte.
- Le infezioni da *Haemophilus influenzae* di tipo b (spesso dette semplicemente Hib) sono infezioni batteriche gravi e possono causare meningiti (infiammazione del rivestimento esterno del cervello), che possono portare a danni cerebrali, sordità, epilessia, o cecità parziale. L'infezione può anche causare infiammazione e gonfiore della gola portando a difficoltà nella

deglutizione e nella respirazione, e l'infezione può colpire altre parti del corpo come il sangue, i polmoni, la pelle, le ossa e le articolazioni.

Informazioni importanti relative alla protezione fornita

- Hexyon contribuisce unicamente a prevenire queste malattie se sono causate da batteri o virus bersaglio del vaccino. Il bambino potrebbe contrarre malattie con sintomi simili se causate da altri batteri o virus.
- Il vaccino non contiene batteri o virus vivi e non può provocare alcuna delle malattie infettive che protegge.
- Il vaccino non protegge da infezioni dovute ad altri tipi di *Haemophilus influenzae* o da meningiti derivanti da altri microrganismi.
- Hexyon non protegge dalle infezioni del fegato causate da altri agenti come l'epatite A, C ed E.
- Poiché i sintomi dell'epatite B richiedono un lungo periodo per svilupparsi, è possibile che infezioni da epatite B non riconosciute possano essere presenti al momento della vaccinazione. In tali casi il vaccino potrebbe non proteggere contro l'epatite B.
- Come qualsiasi altro vaccino, Hexyon potrebbe non proteggere il 100% dei bambini che ricevono il vaccino.

2. Cosa deve sapere prima che Hexyon sia somministrato al bambino

Per assicurarsi che Hexyon sia adatto per il bambino, è importante che lei informi il medico o l'operatore sanitario se uno qualsiasi dei punti seguenti lo riguardano. Se c'è qualcosa che non comprende, chieda spiegazioni al medico, al farmacista o all'operatore sanitario.

Hexyon non deve essere somministrato se il bambino:

- ha avuto disturbi respiratori o gonfiore del viso (reazione anafilattica) dopo la somministrazione di Hexyon
- ha avuto una reazione allergica
 - ai principi attivi
 - ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6
 - alla glutaraldeide, formaldeide, neomicina, streptomina o polimixina B, poiché queste sostanze sono utilizzate durante il processo di produzione del vaccino
 - in seguito a somministrazione di Hexyon o di qualsiasi altro vaccino contenente difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B o Hib
- ha sofferto di una grave reazione che colpisce il cervello (encefalopatia) entro 7 giorni da una precedente dose di un vaccino anti-pertosse (pertosse acellulare o a cellule intere)
- presenta un disturbo incontrollato o malattia grave che colpisce il cervello (disturbo neurologico incontrollato) oppure un'epilessia incontrollata.

Avvertenze e precauzioni

Prima della vaccinazione, informi il medico, il farmacista o l'operatore sanitario se il bambino:

- presenta febbre moderata o alta o ha una malattia in fase acuta (per es. febbre, mal di gola, tosse, raffreddore o influenza). Potrebbe essere necessario rinviare la vaccinazione con Hexyon fino alla guarigione del bambino.
- abbia manifestato uno qualsiasi dei seguenti eventi in seguito alla somministrazione di un vaccino per la pertosse. In tal caso, la decisione di somministrare dosi ulteriori di vaccino contenente pertosse dovrà essere considerata con molta attenzione:
 - febbre a 40°C o superiore entro 48 ore dalla vaccinazione non dovuta ad altra causa identificabile;
 - collasso o stato simile a shock con episodi di ipotonia-iporesponsività (diminuzione della forza muscolare) entro 48 ore dalla vaccinazione;

- pianto persistente e inconsolabile di durata uguale o superiore a 3 ore, entro 48 ore dalla vaccinazione;
- convulsioni con o senza febbre, entro 3 giorni dalla vaccinazione.
- ha avuto precedentemente la sindrome di Guillain-Barré (infiammazione temporanea dei nervi che causa dolore, paralisi e alterazione della sensibilità) o una neurite brachiale (dolore intenso e diminuzione della mobilità del braccio e della spalla) dopo aver ricevuto un vaccino contenente il tossoide tetanico (una forma inattivata della tossina tetanica). In tal caso, la decisione di somministrare un qualsiasi altro vaccino contenente il tossoide tetanico deve essere valutata dal medico.
- sta ricevendo un trattamento che abbassa le difese immunitarie naturali dell'organismo o presenta una malattia che indebolisce il sistema immunitario. In questi casi, la risposta immunitaria al vaccino può diminuire. Si raccomanda di norma di attendere fino alla fine del trattamento o alla guarigione della malattia prima di procedere alla vaccinazione. Tuttavia, i bambini con problemi di lunga data al sistema immunitario, come l'infezione da HIV (AIDS) possono ancora ricevere Hexyon, ma la protezione può non essere buona come nei bambini con sistema immunitario sano.
- ha una malattia cronica o acuta come insufficienza renale cronica (incapacità dei reni di funzionare correttamente).
- ha una qualsiasi malattia non diagnosticata del cervello o epilessia incontrollata. Il medico valuterà il potenziale beneficio della vaccinazione.
- ha un qualsiasi disturbo del sangue che provoca facile formazione di lividi o sanguinamento prolungato in seguito a lievi tagli. Il medico le consiglierà se il bambino può ricevere Hexyon.

Può verificarsi svenimento dopo o anche prima di qualsiasi iniezione con ago. Pertanto, informi il medico o l'infermiere se il bambino è svenuto con una precedente iniezione.

Altri medicinali o vaccini e Hexyon

Informi il medico o l'operatore sanitario se il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale o vaccino.

Hexyon può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini come i vaccini pneumococcici, vaccini contro morbillo-parotite-rosolia, vaccini contro la varicella, vaccini contro rotavirus o vaccini meningococcici.

Se somministrato contemporaneamente ad altri vaccini, Hexyon sarà somministrato in siti separati di iniezione.

Hexyon contiene fenilalanina, potassio e sodio

Hexyon contiene 85 microgrammi di fenilalanina in ciascuna dose da 0,5-mL. La fenilalanina può essere dannosa per gli individui con fenilchetonuria (PKU), una rara malattia genetica in cui la fenilalanina si accumula perché l'organismo non è in grado di eliminarla correttamente.

Hexyon contiene meno di 1 mmol di potassio (39 mg) e meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza potassio" e "senza sodio".

3. Come Hexyon viene somministrato

Hexyon sarà somministrato al bambino da un medico o da un operatore sanitario con adeguata formazione sull'uso dei vaccini e attrezzati per fronteggiare qualsiasi reazione allergica grave non comune (vedere paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati).

Hexyon viene somministrato mediante iniezione in un muscolo (via di somministrazione intramuscolare, IM) nella parte superiore della gamba o del braccio del bambino. Il vaccino non sarà mai iniettato in un vaso sanguigno, nella cute o sottocute.

La dose raccomandata è la seguente:

Primo ciclo di vaccinazione (vaccinazione primaria)

Il bambino riceverà due iniezioni a intervalli di due mesi o tre iniezioni a intervalli di uno o due mesi

(a distanza di almeno quattro settimane l'una dall'altra). Questo vaccino deve essere utilizzato in accordo al programma vaccinale locale.

Iniezioni successive (richiamo)

Dopo il primo ciclo di iniezioni, il bambino riceverà una dose di richiamo, in conformità con le raccomandazioni locali, almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del primo ciclo. Il medico le dirà quando questa dose deve essere somministrata.

Se il bambino non ha ricevuto una dose di Hexyon

Se il bambino non ha ricevuto un'iniezione programmata, è importante informare il medico o l'operatore sanitario, che deciderà quando somministrarla.

È importante seguire le istruzioni del medico o dell'operatore sanitario affinché il bambino completi l'intero ciclo di vaccinazioni. In caso contrario, il bambino potrebbe non essere completamente protetto contro le malattie che Hexyon previene.

Se ha ulteriori domande sull'uso di questo vaccino, si rivolga al medico, al farmacista o all'operatore sanitario.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche gravi (reazione a anafilattica)

Se uno qualsiasi di questi sintomi dovesse manifestarsi dopo aver lasciato il luogo (ad es. ospedale, ambulatorio) dove è stato somministrato il vaccino al bambino, si rivolga IMMEDIATAMENTE a un medico:

- difficoltà respiratoria
- lingua o labbra bluastre
- eruzione cutanea
- gonfiore del viso o della gola
- improvvisa e grave sensazione di malessere con abbassamento della pressione sanguigna che causa capogiri e perdita di coscienza, con disturbi respiratori associati a battito cardiaco accelerato.

Quando questi segni o sintomi di reazione anafilattica si manifestano, essi insorgono di solito subito dopo l'iniezione e mentre il bambino si trova ancora in ospedale o nell'ambulatorio.

Reazioni allergiche gravi rappresentano un'eventualità rara (possono interessare fino ad 1 bambino su 1 000) dopo aver ricevuto questo vaccino.

Altri effetti indesiderati

Se il bambino manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, informi il medico, l'operatore sanitario o il farmacista.

- Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 bambino su 10) sono:
 - perdita di appetito
 - pianto
 - sonnolenza
 - vomito
 - febbre (temperatura pari a 38°C o superiore)
 - irritabilità
 - dolore, arrossamento o gonfiore al sito di iniezione

- Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 bambino su 10) sono:
 - pianto anomalo (prolungato)
 - diarrea
 - indurimento al sito di iniezione
- Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 bambino su 100) sono:
 - reazioni allergiche
 - febbre alta (temperatura pari a 39,6°C o superiore)
 - nodulo al sito di iniezione
- Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 bambino su 1 000) sono:
 - eruzione cutanea
 - reazioni estese al sito di iniezione (più di 5 cm), compreso esteso gonfiore dell'arto dal sito di iniezione ad oltre una o entrambe le articolazioni. Tali reazioni insorgono entro 24-72 ore dalla vaccinazione, possono essere associate ad arrossamento, calore, eccessiva sensibilità o dolore al sito di iniezione e migliorano nel giro di 3-5 giorni senza bisogno di trattamenti.
 - convulsioni con o senza febbre.
- Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 bambino su 10 000) sono:
 - episodi simili a stato di shock o pallore, debolezza muscolare e diminuita responsività per un certo periodo di tempo (reazioni ipotoniche o episodi di ipotonia-iporesponsività HHE).

Effetti indesiderati potenziali

Altri effetti indesiderati non inclusi nell'elenco sopra riportato sono stati segnalati occasionalmente con l'utilizzo di altri vaccini contenenti difterite, pertosse, poliomielite, epatite B o Hib e non direttamente con Hexyon:

- Infiammazioni temporanee dei nervi che causano dolore, paralisi e anomalie nella sensibilità (sindrome di Guillain Barré), dolore intenso e diminuzione nella mobilità del braccio e della spalla (neurite brachiale) sono stati segnalati in seguito alla somministrazione di vaccini contenenti tetano.
- Infiammazione di alcuni nervi che causa disturbi sensoriali o debolezza degli arti (poliradicoloneurite), paralisi facciale, disturbi visivi, attenuazione o perdita della vista (neurite ottica), malattia infiammatoria del cervello e del midollo spinale (demyelinizzazione del sistema nervoso centrale, sclerosi multipla) sono stati segnalati in seguito alla somministrazione di vaccini contenenti l'antigene dell'epatite B.
- Gonfiore o infiammazione del cervello (encefalopatia/encefalite).
- Nei neonati molto prematuri (nati alla 28a settimana di gestazione o prima) si possono verificare interruzioni della respirazione più lunghe del normale che si manifestano per 2-3 giorni dopo la vaccinazione.
- Gonfiore di uno o entrambi i piedi e degli arti inferiori. Questa reazione può verificarsi insieme a una colorazione bluastra della pelle (cianosi), arrossamento, piccole aree emorragiche sotto la cute (porpora transitoria) e pianto grave in seguito alla vaccinazione con vaccini contenenti *Haemophilus influenzae* di tipo b. Se queste reazioni si manifestano, esse di solito insorgono dopo le prime iniezioni e si osservano entro le prime ore successive alla vaccinazione. Tutti i sintomi dovrebbero scomparire completamente nelle 24 ore successive senza necessità di trattamenti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'operatore sanitario. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Hexyon

Tenere questo vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usare questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C).

Non congelare.

Tenere il vaccino nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Hexyon

I principi attivi sono, per dose (0,5 mL)¹:

Tossoide difterico	non meno di 20 UI ^{2,4} (30 Lf)
Tossoide tetanico	non meno di 40 UI ^{3,4} (10 Lf)
Antigeni della <i>Bordetella pertussis</i>	
Tossoide pertossico	25 microgrammi
Emoagglutinina filamentosa	25 microgrammi
Poliovirus (inattivato) ⁵	
Tipo 1 (Mahoney)	29 unità di antigene D ⁶
Tipo 2 (MEF-1)	7 unità di antigene D ⁶
Tipo 3 (Saukett)	26 unità di antigene D ⁶
Antigene di superficie dell'epatite B ⁷	10 microgrammi
Polisaccaride di <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b (poliribosilribitol fosfato)	12 microgrammi
coniugato alla proteina del tetano	22-36 microgrammi

¹ Adsorbito su idrossido di alluminio, idratato (0,6 mg Al³⁺)

² Come limite inferiore dell'intervallo di confidenza ($p = 0,95$) e non meno di 30 UI come valore medio

³ Come limite inferiore dell'intervallo di confidenza ($p = 0,95$)

⁴ O attività equivalente determinata dalla valutazione di immunogenicità

⁵ Coltivato su cellule Vero

⁶ Queste quantità di antigene sono rigorosamente le stesse di quelle precedentemente espresse come 40-8-32 unità di antigene D, rispettivamente per il virus di tipo 1, 2 e 3, quando misurate con un altro metodo immunochimico adatto

⁷ Prodotto in cellule di lievito *Hansenula polymorpha* mediante tecnologia del DNA ricombinante

Gli altri componenti sono:

Sodio fosfato dibasico, potassio fosfato monobasico, trometamolo, saccarosio, aminoacidi essenziali compresa L-fenilalanina, idrossido di sodio e / o acido acetico e / o acido cloridrico (per la regolazione del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

Il vaccino può contenere tracce di glutaraldeide, formaldeide, neomicina, streptomina e polimixina B.

Descrizione dell'aspetto di Hexyon e contenuto della confezione

Hexyon è fornito in forma di sospensione iniettabile in flaconcino (0,5 mL).

Hexyon è disponibile in confezioni da 10 flaconcini.

Dopo aver agitato il flaconcino, il normale aspetto del vaccino è una sospensione omogenea biancastra torbida.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francia

Produttore

Sanofi Pasteur 1541 avenue Marcel Mérieux, 69280 Marcy l'Etoile, Francia

Sanofi Pasteur Parc Industriel d'Incarville, 27100 Val de Reuil, Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium Tel: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UAB Tel: +370 5 236 91 40
България Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0)2 4942 480	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium Tel: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország SANOFI-AVENTIS Zrt Tel: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.r.l. Tel: +39 02 39394 275
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Sanofi B.V.Tel: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel: +372 640 10 30	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα BIANEΕ A.E. Τηλ: +30.210.8009111	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi sp. z o.o. Tel: +48 22 280 00 00
France Sanofi Winthrop Industrie Tel: 0 800 222 555 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o. Tel: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel: +40 21 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija Swixx Biopharma d.o.o Tel: +386 235 51 00
Ísland Vistor Tel: +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o. Tel: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l. Tel: 800536389	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος C.A. Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel: +371 6 6164 750	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le ultime informazioni approvate su questo vaccino sono disponibili visitando il seguente URL: <https://hexyon.info.sanofi> o scansionando il codice QR con uno smartphone:
inserire codice QR

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

- Il flaconcino è esclusivamente monouso e non deve essere riutilizzato.
- Agitare il flaconcino in modo che il contenuto diventi omogeneo.
- Una dose da 0,5 mL viene prelevata con una siringa per l'iniezione.
- Non mescolare Hexyon con altri medicinali.
- Hexyon deve essere somministrato per via intramuscolare. Il sito raccomandato per l'iniezione è preferibilmente l'area antero-laterale della coscia e il muscolo deltoide nei bambini più grandi (possibilmente dai 15 mesi di età).
Non somministrare per via intradermica o endovenosa. Non somministrare mediante iniezione endovascolare: assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno.
- Non usi i flaconcini se la confezione è danneggiata.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle normative locali vigenti.

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Hexyon suspension for injection in pre-filled syringe
Hexyon suspension for injection

Diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (inactivated) and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine (adsorbed).

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One dose¹ (0.5 mL) contains:

Diphtheria Toxoid	not less than 20 IU ^{2,4} (30 Lf)
Tetanus Toxoid	not less than 40 IU ^{3,4} (10 Lf)
<i>Bordetella pertussis</i> antigens	
Pertussis Toxoid	25 micrograms
Filamentous Haemagglutinin	25 micrograms
Poliovirus (Inactivated) ⁵	
Type 1 (Mahoney)	29 D-antigen units ⁶
Type 2 (MEF-1)	7 D-antigen units ⁶
Type 3 (Saukett)	26 D-antigen units ⁶
Hepatitis B surface antigen ⁷	10 micrograms
<i>Haemophilus influenzae</i> type b polysaccharide (Polyribosylribitol Phosphate)	12 micrograms
conjugated to Tetanus protein	22-36 micrograms

¹ Adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated (0.6 mg Al³⁺)

² As lower confidence limit (p= 0.95) and not less than 30 IU as mean value

³ As lower confidence limit (p= 0.95)

⁴ Or equivalent activity determined by an immunogenicity evaluation

⁵ Cultivated on Vero cells

⁶ These antigen quantities are strictly the same as those previously expressed as 40-8-32 D-antigen units, for virus type 1, 2 and 3 respectively, when measured by another suitable immunochemical method

⁷ Produced in yeast *Hansenula polymorpha* cells by recombinant DNA technology

The vaccine may contain traces of glutaraldehyde, formaldehyde, neomycin, streptomycin and polymyxin B which are used during the manufacturing process (see section 4.3).

Excipient with known effect

Phenylalanine.....85 micrograms

(See section 4.4)

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Suspension for injection.

Hexyon is a whitish, cloudy suspension.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Hexyon (DTaP-IPV-HB-Hib) is indicated for primary and booster vaccination of infants and toddlers from six weeks of age against diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis and invasive diseases caused by *Haemophilus influenzae* type b (Hib).

The use of this vaccine should be in accordance with official recommendations.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Primary vaccination

The primary vaccination consists of 2 doses (with an interval of at least 8 weeks) or 3 doses (with an interval of at least 4 weeks) in accordance with the official recommendations.

All vaccination schedules including the WHO Expanded Program on Immunisation (EPI) at 6, 10, 14 weeks of age can be used whether or not a dose of hepatitis B vaccine has been given at birth.

Where a dose of hepatitis B vaccine is given at birth;

- Hexyon can be used for supplementary doses of hepatitis B vaccine from the age of 6 weeks. If a second dose of hepatitis B vaccine is required before this age, monovalent hepatitis B vaccine should be used.
- Hexyon can be used for a mixed hexavalent/pentavalent/hexavalent combined vaccine immunisation schedule in accordance with official recommendations.

Booster vaccination

After a 2-dose primary vaccination with Hexyon, a booster dose must be given.

After a 3-dose primary vaccination with Hexyon, a booster dose should be given.

Booster doses should be given at least 6 months after the last priming dose and in accordance with the official recommendations. As a minimum, a dose of Hib vaccine must be administered.

In addition:

In the absence of hepatitis B vaccination at birth, it is necessary to give a hepatitis B vaccine booster dose. Hexyon can be considered for the booster.

When a hepatitis B vaccine is given at birth, after a 3-dose primary vaccination, Hexyon or a pentavalent DTaP-IPV/Hib vaccine can be administered for the booster.

Hexyon may be used as a booster in individuals who have previously been vaccinated with another hexavalent vaccine or a pentavalent DTaP-IPV/Hib vaccine associated with a monovalent hepatitis B vaccine.

WHO-EPI schedule (6, 10, 14 weeks):

After a WHO-EPI schedule, a booster dose should be given

- As a minimum, a booster dose of polio vaccine should be given
- In absence of hepatitis B vaccine at birth, a hepatitis B vaccine booster must be given
- Hexyon can be considered for the booster

Other paediatric population

The safety and efficacy of Hexyon in infants less than 6 weeks of age have not been established. No data are available.

No data are available in older children (see sections 4.8 and 5.1)

Method of administration

Immunisation must be carried out by intramuscular (IM) injection. The recommended injection sites are the antero-lateral area of the upper thigh (preferred site) or the deltoid muscle in older children (possibly from 15 months of age).

For instructions on handling, see section 6.6.

4.3 Contraindications

History of an anaphylactic reaction after a previous administration of Hexyon.

Hypersensitivity to the active substances, to any of the excipients listed in section 6.1, to trace residuals (glutaraldehyde, formaldehyde, neomycin, streptomycin and polymyxin B), to any pertussis vaccine, or after previous administration of Hexyon or a vaccine containing the same components or constituents.

Vaccination with Hexyon is contraindicated if the individual has experienced an encephalopathy of unknown aetiology, occurring within 7 days following prior vaccination with a pertussis containing vaccine (whole cell or acellular pertussis vaccines). In these circumstances pertussis vaccination should be discontinued and the vaccination course should be continued with diphtheria, tetanus, hepatitis B, poliomyelitis and Hib vaccines.

Pertussis vaccine should not be administered to individuals with uncontrolled neurologic disorder or uncontrolled epilepsy until treatment for the condition has been established, the condition has stabilised and the benefit clearly outweighs the risk.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Hexyon will not prevent disease caused by pathogens other than *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, hepatitis B virus, poliovirus or *Haemophilus influenzae* type b. However, it can be expected that hepatitis D will be prevented by immunisation as hepatitis D (caused by the delta agent) does not occur in the absence of hepatitis B infection.

Hexyon will not protect against hepatitis infection caused by other agents such as hepatitis A, hepatitis C and hepatitis E or by other liver pathogens.

Because of the long incubation period of hepatitis B, it is possible for unrecognised hepatitis B infection to be present at the time of vaccination. The vaccine may not prevent hepatitis B infection in such cases.

Hexyon does not protect against infectious diseases caused by other types of *Haemophilus influenzae* or against meningitis of other origins.

Prior to immunisation

Immunisation should be postponed in individuals suffering from moderate to severe acute febrile illness or infection. The presence of a minor infection and/or low-grade fever should not result in the deferral of vaccination.

Vaccination should be preceded by a review of the person's medical history (in particular previous vaccinations and possible adverse reactions). The administration of Hexyon must be carefully

considered in individuals who have a history of serious or severe reactions within 48 hours following administration of a vaccine containing similar components.

Before the injection of any biological medicinal product, the person responsible for administration must take all precautions known for the prevention of allergic or any other reactions. As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of an anaphylactic reaction following administration of the vaccine.

If any of the following events are known to have occurred after receiving any pertussis containing vaccine, the decision to give further doses of pertussis containing vaccine should be carefully considered:

- Temperature of $\geq 40^{\circ}\text{C}$ within 48 hours of vaccination not due to another identifiable cause;
- Collapse or shock-like state (hypotonic-hyporesponsive episode) within 48 hours of vaccination;
- Persistent, inconsolable crying lasting ≥ 3 hours, occurring within 48 hours of vaccination;
- Convulsions with or without fever, occurring within 3 days of vaccination.

There may be some circumstances, such as high incidence of pertussis, when the potential benefits outweigh possible risks.

A history of febrile convulsions, a family history of convulsions or Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) do not constitute a contraindication for the use of Hexyon. Individuals with a history of febrile convulsions should be closely followed up as such adverse events may occur within 2 to 3 days post vaccination.

If Guillain-Barré syndrome or brachial neuritis has occurred following receipt of prior vaccine containing tetanus toxoid, the decision to give any vaccine containing tetanus toxoid should be based on careful consideration of the potential benefits and possible risks, such as whether or not the primary vaccination has been completed. Vaccination is usually justified for individuals whose primary vaccination is incomplete (i.e. fewer than three doses have been received).

The immunogenicity of the vaccine may be reduced by immunosuppressive treatment or immunodeficiency. It is recommended to postpone vaccination until the end of such treatment or disease. Nevertheless, vaccination of individuals with chronic immunodeficiency such as HIV infection is recommended even if the antibody response may be limited.

Special populations

Immunogenicity data are available for 105 preterm infants. These data support the use of Hexyon in preterm infants. As expected in preterm infants, lower immune response has been observed for some antigens, when indirectly compared to term infants, although seroprotective levels have been achieved (see section 5.1). No safety data were collected in preterm infants (born ≤ 37 weeks of gestation) in clinical trials.

The potential risk of apnoea and the need for respiratory monitoring for 48 to 72 hours should be considered when administering the primary immunisation series to very premature infants (born ≤ 28 weeks of gestation) and particularly for those with a previous history of respiratory immaturity. As the benefit of vaccination is high in this group of infants, vaccination should not be withheld or delayed.

Immune responses to the vaccine have not been studied in the context of genetic polymorphism.

In individuals with chronic renal failure, an impaired hepatitis B response is observed and administration of additional doses of hepatitis B vaccine should be considered according to the antibody level against hepatitis B virus surface antigen (anti-HBsAg).

Immunogenicity data in HIV-exposed infants (infected and uninfected) showed that Hexyon is immunogenic in the potentially immunodeficient population of HIV-exposed infants whatever their HIV status at birth (see section 5.1). No specific safety concern was observed in this population.

Precautions for use

Do not administer by intravascular, intradermal or subcutaneous injection.

As with all injectable vaccines, the vaccine must be administered with caution to individuals with thrombocytopenia or a bleeding disorder since bleeding may occur following an intramuscular administration.

Syncope can occur following, or even before, any vaccination as a psychogenic response to the needle injection. Procedures should be in place to prevent falling and injury and to manage syncope.

Interference with laboratory testing

Since the Hib capsular polysaccharide antigen is excreted in the urine, a positive urine test can be observed within 1 to 2 weeks following vaccination. Other tests should be performed in order to confirm Hib infection during this period.

Hexyon contains phenylalanine, potassium and sodium

Hexyon contains 85 micrograms phenylalanine in each 0.5-mL dose. Phenylalanine may be harmful for individuals with phenylketonuria (PKU), a rare genetic disorder in which phenylalanine builds up because the body cannot remove it properly.

Hexyon contains less than 1 mmol potassium (39 mg) and less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially “potassium-free” and “sodium-free”.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Hexyon can be administered simultaneously with a pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine, measles, mumps, rubella (MMR) and varicella-containing vaccines, rotavirus vaccines, a meningococcal C conjugate vaccine or a meningococcal group A, C, W-135 and Y conjugate vaccine, as no clinically relevant interference in the antibody response to each of the antigens has been shown.

If co-administration with another vaccine is considered, immunisation should be carried out on separate injection sites.

Hexyon must not be mixed with any other vaccines or other parenterally administered medicinal products.

No significant clinical interaction with other treatments or biological products has been reported except in the case of immunosuppressive therapy (see section 4.4).

For interference with laboratory testing, see section 4.4.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Not applicable. This vaccine is not intended for administration to women of child-bearing age.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Not applicable.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

In clinical studies in individuals who received Hexyon, the most frequently reported reactions include injection-site pain, irritability, crying, and injection-site erythema.

Slightly higher solicited reactogenicity was observed after the first dose compared to subsequent doses.

The safety of Hexyon in children over 24 months of age has not been studied in clinical trials.

Tabulated list of adverse reactions

The following convention has been used for the classification of adverse reactions;

Very common ($\geq 1/10$)

Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Uncommon ($\geq 1/1\,000$ to $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\,000$ to $< 1/1\,000$)

Very rare ($< 1/10\,000$)

Not known (cannot be estimated from available data)

Within each frequency grouping the adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Table 1: Adverse Reactions from clinical trials and post marketing surveillance

System Organ Class	Frequency	Adverse Events
Immune system disorders	Uncommon	Hypersensitivity reaction
	Rare	Anaphylactic reaction*
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Anorexia (decreased appetite)
Nervous system disorders	Very common	Crying, somnolence
	Common	Abnormal crying (prolonged crying)
	Rare	Convulsions with or without fever*
	Very rare	Hypotonic reactions or hypotonic-hyporesponsive episodes (HHE)
Gastrointestinal disorders	Very common	Vomiting
	Common	Diarrhoea
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rare	Rash
General disorders and administration site conditions	Very common	Pyrexia (body temperature $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)
		Irritability Injection-site pain, injection-site erythema, injection-site swelling
	Common	Injection-site induration
	Uncommon	Pyrexia (body temperature $\geq 39.6^{\circ}\text{C}$) Injection-site nodule
	Rare	Extensive limb swelling†

*Adverse reactions from spontaneous reporting.

†See section Description of selected adverse reactions

Description of selected adverse reactions

Extensive limb swelling: Large injection-site reactions (> 50 mm), including extensive limb swelling from the injection site beyond one or both joints, have been reported in children. These reactions start within 24-72 hours after vaccination, may be associated with erythema, warmth, tenderness or pain at

the injection site and resolve spontaneously within 3-5 days. The risk appears to be dependent on the number of prior doses of acellular pertussis containing vaccine, with a greater risk following the 4th dose.

Potential adverse events

These are adverse events that have been reported with other vaccines containing one or more of the components or constituents of Hexyon and not directly with Hexyon.

Nervous system disorders

- Brachial neuritis and Guillain-Barré Syndrome have been reported after administration of a tetanus toxoid-containing vaccine
- Peripheral neuropathy (polyradiculoneuritis, facial paralysis), optic neuritis, central nervous system demyelination (multiple sclerosis) have been reported after administration of a hepatitis B antigen-containing vaccine
- Encephalopathy/encephalitis

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Apnoea in very premature infants (≤ 28 weeks of gestation) (see section 4.4)

General disorders and administration site conditions

Oedematous reaction affecting one or both lower limbs may occur following vaccination with *Haemophilus influenzae* type b-containing vaccines. If this reaction occurs, it is mainly after primary injections and within the first few hours following vaccination. Associated symptoms may include cyanosis, redness, transient purpura, and severe crying. All events should resolve spontaneously without sequel within 24 hours.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

No cases of overdose have been reported.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmaco-therapeutic group: Vaccines, bacterial and viral vaccines combined, ATC code: J07CA09

The immunogenicity of Hexyon in children over 24 months of age has not been studied in clinical trials.

Results obtained for each of the components are summarised in the tables below:

Table 1: Seroconversion/Seroconversion rates* one month after a primary vaccination with 2 or

3 doses of Hexyon

Antibody Thresholds		Two doses	Three doses			
		3-5 Months	6-10-14 Weeks	2-3-4 Months	2-4-6 Months	
		N=249**	N=123 to 220†	N=322††	N=934 to 1270‡	
		%	%	%	%	
Anti-diphtheria (≥0.01 IU/mL)		99.6	97.6	99.7	97.1	
Anti-tetanus (≥0.01 IU/mL)		100.0	100.0	100.0	100.0	
Anti PT (Seroconversion‡‡)		93.4	93.6	88.3	96.0	
(Vaccine response§)		98.4	100.0	99.4	99.7	
Anti FHA (Seroconversion‡‡)		92.5	93.1	90.6	97.0	
(Vaccine response§)		99.6	100.0	99.7	99.9	
Anti-HBs (≥10 mIU/mL)	With hepatitis B vaccination at birth	/	99.0	/	99.7	
	Without hepatitis B vaccination at birth	97.2	95.7	96.8	98.8	
Anti-Polio type 1 (≥8 (1/dilution))		90.8	100.0	99.4	99.9	
Anti-Polio type 2 (≥8 (1/dilution))		95.0	98.5	100.0	100.0	
Anti-Polio type 3 (≥8 (1/dilution))		96.7	100.0	99.7	99.9	
Anti-PRP (≥0.15 µg/mL)		71.5	95.4	96.2	98.0	

* Generally accepted surrogates (PT, FHA) or correlates of protection (other components)

N = Number of individuals analysed (per protocol set)

** 3, 5 months without hepatitis B vaccination at birth (Finland, Sweden)

† 6, 10, 14 weeks with and without hepatitis B vaccination at birth (Republic of South Africa)

†† 2, 3, 4 months without hepatitis B vaccination at birth (Finland)

‡ 2, 4, 6 months without hepatitis B vaccination at birth (Argentina, Mexico, Peru) and with hepatitis B vaccination at birth (Costa Rica and Colombia)

‡‡ Seroconversion: minimum 4-fold increase compared to pre-vaccination level (pre-dose 1)

§ Vaccine response: If pre-vaccination antibody concentration <8 EU/mL, then the post-vaccination antibody concentration should be ≥8 EU/mL. Otherwise, post-vaccination antibody concentration should be ≥ pre-immunisation level.

Table 2: Seroprotection/Seroconversion rates* one month after booster vaccination with Hexyon

Antibody Thresholds		Booster vaccination at 11-12 months of age after a two-dose primary course	Booster vaccination during the second year of life following a three-dose primary course			
		3-5 Months	6-10-14 Weeks	2-3-4 Months	2-4-6 Months	
		N=249**	N=204†	N=178††	N=177 to 396‡	
		%	%	%	%	
Anti-diphtheria (≥0.1 IU/mL)		100.0	100.0	100.0	97.2	
Anti-tetanus (≥0.1 IU/mL)		100.0	100.0	100.0	100.0	
Anti-PT (Seroconversion‡‡) (Vaccine response§)		94.3 98.0	94.4 100.0	86.0 98.8	96.2 100.0	
Anti-FHA (Seroconversion‡‡) (Vaccine response§)		97.6 100.0	99.4 100.0	94.3 100.0	98.4 100.0	
Anti-HBs (≥10 mIU/mL)	With hepatitis B vaccination at birth	/	100.0	/	99.7	
	Without hepatitis B vaccination at birth	96.4	98.5	98.9	99.4	
Anti-Polio type 1 (≥8 (1/dilution))		100.0	100.0	98.9	100.0	
Anti-Polio type 2 (≥8 (1/dilution))		100.0	100.0	100.0	100.0	
Anti-Polio type 3 (≥8 (1/dilution))		99.6	100.0	100.0	100.0	
Anti-PRP (≥1.0 µg/mL)		93.5	98.5	98.9	98.3	

* Generally accepted surrogates (PT, FHA) or correlates of protection (other components)

N = Number of individuals analysed (per protocol set)

** 3, 5 months without hepatitis B vaccination at birth (Finland, Sweden)

† 6, 10, 14 weeks with and without hepatitis B vaccination at birth (Republic of South Africa)

†† 2, 3, 4 months without hepatitis B vaccination at birth (Finland)

‡ 2, 4, 6 months without hepatitis B vaccination at birth (Mexico) and with hepatitis B vaccination at birth (Costa Rica and Colombia)

‡‡ Seroconversion: minimum 4-fold increase compared to pre-vaccination level (pre-dose 1)

§ Vaccine response: If pre-vaccination antibody concentration (pre-dose 1) <8 EU/mL, then the post-booster antibody concentration should be ≥8 EU/mL. Otherwise, post-booster antibody concentration should be ≥ pre-immunisation level (pre-dose 1)

Immune responses to Hib and pertussis antigens after 2 doses at 2 and 4 months of age

The immune responses to Hib (PRP) and pertussis antigens (PT and FHA) were evaluated after 2 doses in a subset of subjects receiving Hexyon (N=148) at 2, 4, 6 months of age. The immune responses to PRP, PT and FHA antigens one month after 2 doses given at 2 and 4 months of age were similar to those observed one month after a 2-dose priming given at 3 and 5 months of age:

- anti-PRP titers ≥ 0.15 $\mu\text{g/mL}$ were observed in 73.0% of individuals,
- anti-PT vaccine response in 97.9% of individuals,
- anti-FHA vaccine response in 98.6% of individuals.

Persistence of immune response

Studies on long-term persistence of vaccine induced antibodies following varying infant / toddler primary series and following Hepatitis B vaccine given at birth or not have shown maintenance of levels above the recognized protective levels or antibody thresholds for the vaccine antigens (see Table 3).

Table 3: Seroprotection rates^a at the age of 4.5 years old after vaccination with Hexyon

Antibody Thresholds	Primary 6-10-14 weeks and booster at 15-18 months		Primary 2-4-6 months and booster at 12-24 months
	Without hepatitis B at birth	With hepatitis B at birth	With hepatitis B at birth
	N=173 ^b	N=103 ^b	N=220 ^c
	%	%	%
Anti-diphtheria (≥0.01 IU/mL) (≥0.1 IU/mL)	98.2 75.3	97 64.4	100 57.2
Anti-tetanus (≥0.01 IU/mL) (≥0.1 IU/mL)	100 89.5	100 82.8	100 80.8
Anti-PT ^e (≥8 EU/mL)	42.5	23.7	22.2
Anti-FHA ^e (≥8 EU/mL)	93.8	89.0	85.6
Anti-HBs (≥10 mIU/mL)	73.3	96.1	92.3
Anti-Polio type 1 (≥8 (1/dilution))	NA ^d	NA ^d	99.5
Anti-Polio type 2 (≥8 (1/dilution))	NA ^d	NA ^d	100
Anti-Polio type 3 (≥8 (1/dilution))	NA ^d	NA ^d	100
Anti-PRP (≥0.15 µg/mL)	98.8	100	100

N = Number of individuals analysed (per protocol set)

a Generally accepted surrogates (PT, FHA) or correlates of protection (other components)

b 6, 10, 14 weeks with and without hepatitis B vaccination at birth (Republic of South Africa)

c 2, 4, 6 months with hepatitis B vaccination at birth (Colombia)

d Due to an OPV National Immunisation Days in the country, Polio results have not been analysed

e 8 EU/mL corresponds to 4 LLOQ (Lower Limit Of Quantification in enzyme-linked immunosorbent assay ELISA)

LLOQ value for anti-PT and anti-FHA is 2 EU/mL

The persistence of the immune responses against the hepatitis B component of Hexyon was evaluated in infants primed from two different schedules.

For a 2-dose primary infant series at 3 and 5 months of age without hepatitis B at birth, followed by a toddler booster at 11-12 months of age, 53.8% of children were seroprotected (anti-HBsAg ≥10 mIU/mL) at 6 years of age, and 96.7% presented an anamnestic response after a challenge dose with a standalone Hepatitis B vaccine.

For a primary series consisting of one dose of hepatitis B vaccine given at birth followed by a 3-dose infant series at 2, 4, and 6 months of age without a toddler booster, 49.3% of children were seroprotected (anti-HBsAg ≥10 mIU/mL) at 9 years of age, and 92.8% presented an anamnestic response after a challenge dose with a standalone Hepatitis B vaccine.

These data support persisting immune memory induced in infants primed with Hexyon.

Immune responses to Hexyon in preterm infants

Immune responses to Hexyon antigens in preterm (105) infants (born after a gestation period of 28 to 36 weeks), including 90 infants born to women vaccinated with Tdap vaccine during pregnancy and 15 to women not vaccinated during pregnancy, were evaluated following a 3-dose primary vaccination course at 2, 3, and 4 months of age, and a booster dose at 13 months of age.

One month after primary vaccination, all subjects were seroprotected against diphtheria (≥ 0.01 IU/mL), tetanus (≥ 0.01 IU/mL), and poliovirus types 1, 2 and 3 (≥ 8 (1/dilution)); 89.8% of subjects were seroprotected against hepatitis B (≥ 10 IU/mL) and 79.4% were seroprotected against Hib invasive diseases (≥ 0.15 µg/mL).

One month after the booster dose, all subjects were seroprotected against diphtheria (≥ 0.1 IU/mL), tetanus (≥ 0.1 IU/mL), and poliovirus types 1, 2 and 3 (≥ 8 (1/dilution)); 94.6% of subjects were seroprotected against hepatitis B (≥ 10 IU/mL) and 90.6% were seroprotected against Hib invasive diseases (≥ 1 µg/mL).

Regarding pertussis, one month after primary vaccination 98.7% and 100% of subjects developed antibodies ≥ 8 EU/mL against PT and FHA antigens, respectively. One month after the booster dose, 98.8% of subjects developed antibodies ≥ 8 EU/mL against both PT and FHA antigens. Pertussis antibody concentrations increased by 13-fold after primary vaccination and by 6- to 14-fold after the booster dose.

Immune responses to Hexyon in infants born to women vaccinated with Tdap during pregnancy

Immune responses to Hexyon antigens in term (109) and preterm (90) infants born to women vaccinated with Tdap vaccine during pregnancy (between 24 and 36 weeks of gestation) were evaluated following a 3-dose primary vaccination course at 2, 3, and 4 months of age, and a booster dose at 13 (preterm infants) or 15 (term infants) months of age.

One month after primary vaccination, all subjects were seroprotected against diphtheria (≥ 0.01 IU/mL), tetanus (≥ 0.01 IU/mL), and poliovirus types 1 and 3 (≥ 8 (1/dilution)); 97.3% of subjects were seroprotected against poliovirus type 2 (≥ 8 (1/dilution)); 94.6% of subjects were seroprotected against hepatitis B (≥ 10 IU/mL) and 88.0% were seroprotected against Hib invasive diseases (≥ 0.15 µg/mL).

One month after the booster dose, all subjects were seroprotected against diphtheria (≥ 0.1 IU/mL), tetanus (≥ 0.1 IU/mL), and poliovirus types 1, 2 and 3 (≥ 8 (1/dilution)); 93.9% of subjects were seroprotected against hepatitis B (≥ 10 IU/mL) and 94.0% were seroprotected against Hib invasive diseases (≥ 1 µg/mL).

Regarding pertussis, one month after primary vaccination 99.4% and 100% of subjects developed antibodies ≥ 8 EU/mL against PT and FHA antigens, respectively. One month after the booster dose, 99.4% of subjects developed antibodies ≥ 8 EU/mL against both PT and FHA antigens. Pertussis antibody concentrations were increased by 5- to 9-fold after primary vaccination, and by 8- to 19-fold after the booster dose.

Immune responses to Hexyon in HIV-exposed infants

Immune responses to Hexyon antigens in 51 HIV-exposed infants (9 infected and 42 uninfected) were evaluated following a 3-dose primary vaccination course at 6, 10, and 14 weeks of age, and a booster dose at 15 to 18 months of age.

One month after primary vaccination, all infants were seroprotected against diphtheria (≥ 0.01 IU/mL), tetanus (≥ 0.01 IU/mL), poliovirus types 1, 2, and 3 (≥ 8 (1/dilution), hepatitis B (≥ 10 IU/mL), and more than 97.6% for Hib invasive diseases (≥ 0.15 µg/mL).

One month after the booster dose, all subjects were seroprotected against diphtheria (≥ 0.1 IU/mL), tetanus (≥ 0.1 IU/mL), poliovirus types 1, 2 and 3 (≥ 8 (1/dilution), hepatitis B (≥ 10 IU/mL), and more than 96.6% for Hib invasive diseases (≥ 1 µg/mL).

Regarding pertussis, one month after primary vaccination, 100% of subjects developed antibodies ≥ 8 EU/mL against both PT and FHA antigens. One month after the booster dose, 100% of subjects developed antibodies ≥ 8 EU/mL against both PT and FHA antigens. Seroconversion rates defined as minimum 4-fold increase compared to pre-vaccination level (pre-dose 1) were 100% in the

HIV-exposed and infected group for anti-PT and anti-FHA; and 96.6% for anti-PT, and 89.7% for anti-FHA in the HIV-exposed and uninfected group.

Efficacy and effectiveness in protecting against pertussis

Vaccine efficacy of the acellular pertussis (aP) antigens contained in Hexyon against the most severe WHO-defined typical pertussis (≥ 21 days of paroxysmal cough) is documented in a randomised double-blind study among infants with a 3-dose primary series using a DTaP vaccine in a highly endemic country (Senegal). The need for a toddler booster dose was seen in this study.

The long-term capability of the acellular pertussis (aP) antigens contained in Hexyon to reduce pertussis incidence and control pertussis disease in childhood has been demonstrated in a 10-year national pertussis surveillance on pertussis disease in Sweden with the pentavalent DTaP-IPV/Hib vaccine using a 3, 5, 12 months schedule. Results of long-term follow-up demonstrated a dramatic reduction of the pertussis incidence following the second dose regardless of the vaccine used.

Effectiveness in protecting against Hib invasive disease

The vaccine effectiveness against Hib invasive disease of DTaP and Hib combination vaccines (pentavalent and hexavalent including vaccines containing the Hib antigen from Hexyon) has been demonstrated in Germany via an extensive (over five years follow-up period) post-marketing surveillance study. The vaccine effectiveness was of 96.7% for the full primary series, and 98.5% for the booster dose (irrespective of priming).

5.2 Pharmacokinetic properties

No pharmacokinetic studies have been performed.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional repeat dose toxicity and local tolerance studies.

At the injection sites, chronic histological inflammatory changes were observed that are expected to have a slow recovery.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Disodium hydrogen phosphate

Potassium dihydrogen phosphate

Trometamol

Sucrose

Essential amino acids including L-phenylalanine

Sodium hydroxide, acetic acid or hydrochloric acid (for pH adjustment)

Water for injections.

For adsorbent: see section 2.

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this vaccine must not be mixed with other vaccines or medicinal products.

6.3 Shelf life

4 years.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Do not freeze.

Keep the container in the outer carton in order to protect it from the light.

Stability data indicate that the vaccine components are stable at temperatures up to 25°C for 72 hours. At the end of this period, Hexyon should be used or discarded. These data are intended to guide healthcare professionals in case of temporary temperature excursion only.

6.5 Nature and contents of container

Hexyon in pre-filled syringes

0.5 mL of suspension in pre-filled syringe (type I glass) equipped with a plunger stopper (halobutyl) and a Luer lock adaptor with a tip cap (halobutyl + polypropylene).

Pack of 1, 10 or 50 or Multipack of 50 (5 packs of 10) pre-filled syringe(s) without needle(s).

Pack of 1 or 10 pre-filled syringe(s) with separate needle(s) (stainless steel).

Pack of 1 or 10 pre-filled syringe(s) with separate needle(s) (stainless steel) with safety shield (polycarbonate).

Hexyon in vials

0.5 mL suspension in vial (type I glass) with a stopper (halobutyl).

Pack size of 10 vials.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Hexyon in pre-filled syringes

Prior to administration, the pre-filled syringe should be shaken in order to obtain a homogeneous, whitish, cloudy suspension.

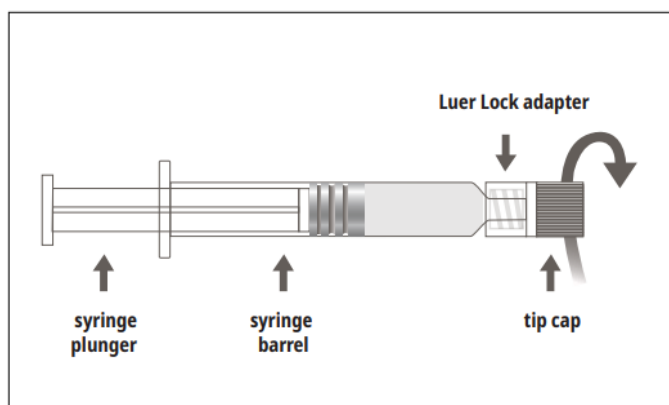
Preparation for administration

The syringe with suspension for injection should be visually inspected prior to administration. In the event of any foreign particulate matter, leakage, premature activation of the plunger or faulty tip seal, discard the pre-filled syringe.

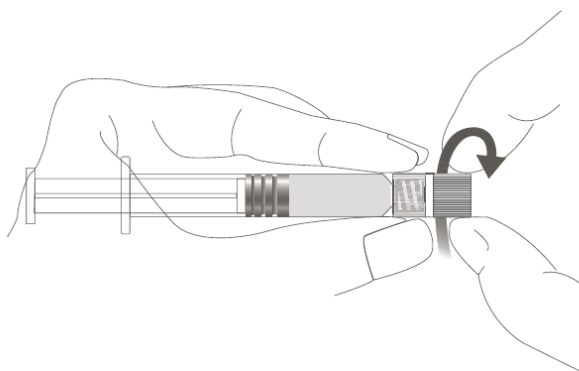
The syringe is intended for single use only and must not be reused.

Instructions for use of Luer Lock pre-filled syringe

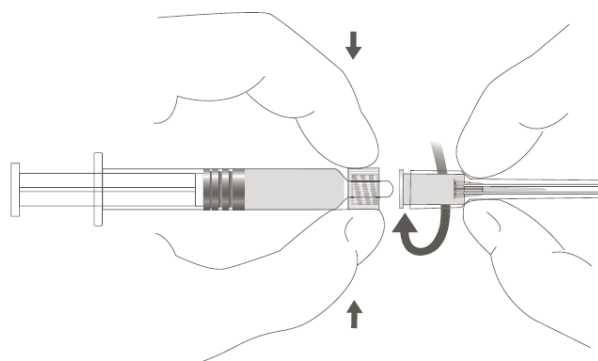
Picture A: Luer Lock syringe with Rigid Tip Cap



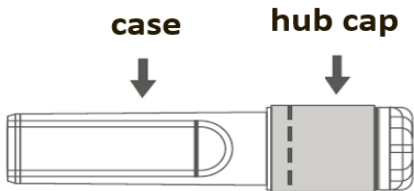
Step 1: Holding the Luer Lock adapter in one hand (avoid holding the syringe plunger or barrel), unscrew the tip cap by twisting it.



Step 2: To attach the needle to the syringe, gently twist the needle into the Luer Lock adapter of the syringe until slight resistance is felt.



Instructions for use of safety needle with Luer Lock pre-filled syringe

Picture B: Safety Needle (inside case)	Picture C: Safety Needle Components (prepared for use)
	

Follow Step 1 and 2 above to prepare the Luer Lock syringe and needle for attachment.

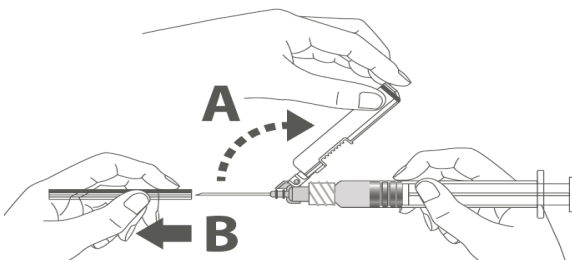
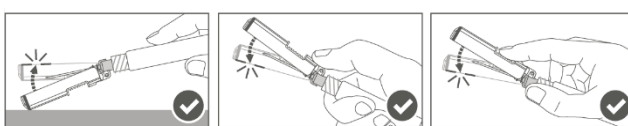
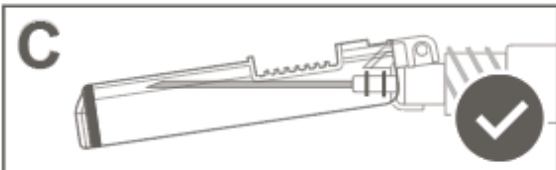
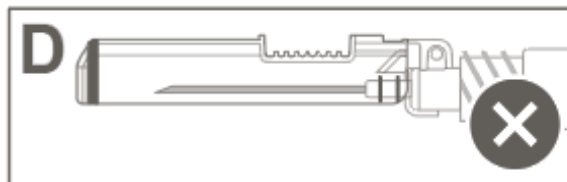
Step 3: Pull the safety needle's case straight off. The needle is covered by the safety shield and protector. Step 4: A: Move the safety shield away from the needle and toward the syringe barrel to the angle shown. B: Pull the protector straight off.	
Step 5: After injection is complete, lock (activate) the safety shield using one of the three (3) one-handed techniques illustrated: surface, thumb or finger activation. Note: Activation is verified by an audible and/or tactile "click."	
Step 6: Visually inspect the safety shield activation. The safety shield should be fully locked (activated) as shown in Figure C. Note: When fully locked (activated), the needle should be at an angle to the safety shield.	

Figure D shows the safety shield is **NOT fully locked (not activated)**.



Caution: Do not attempt to unlock (deactivate) the safety device by forcing the needle out of the safety shield.

Hexyon in vials

The vial is intended for single use only and must not be reused.

Prior to administration, the vial should be shaken in order to obtain a homogeneous, whitish, cloudy suspension.

The suspension should be visually inspected prior to administration. In the event of any foreign particulate matter and/or variation of physical aspect being observed, discard the vial.

A dose of 0.5 mL is withdrawn using a syringe for injection.

Disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Hexyon in vials

EU/1/13/829/001

Hexyon in pre-filled syringes

EU/1/13/829/002

EU/1/13/829/003

EU/1/13/829/004

EU/1/13/829/005

EU/1/13/829/006

EU/1/13/829/007

EU/1/13/829/008

EU/1/13/829/009

EU/1/13/829/010

EU/1/13/829/011

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION / RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 17 April 2013

Date of latest renewal: 08 January 2018

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) of the biological active substance(s)

Sanofi Pasteur
1541 avenue Marcel Mérieux
69280 Marcy L'Etoile
France

Sanofi Pasteur
Calle 8, N° 703 (esquina 5)
Parque Industrial Pilar - (1629)
Provincia de Buenos Aires
Argentina

Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val de Reuil
France

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val de Reuil
France

Sanofi Pasteur
1541 avenue Marcel Mérieux
69280 Marcy L'Etoile
France

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

- **Official batch release**

In accordance with Article 114 of Directive 2001/83/EC, the official batch release will be undertaken by a state laboratory or a laboratory designated for that purpose.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic Safety Update Reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Hexyon – Carton for pre-filled syringe without needle. Pack of 1, 10 or 50.

Hexyon – Carton for pre-filled syringe with one separate needle. Pack of 1 or 10.

Hexyon – Carton for pre-filled syringe with two separate needles. Pack of 1 or 10.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Hexyon suspension for injection in pre-filled syringe

Diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (inactivated) and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine (adsorbed)

DTaP-IPV-HB-Hib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One dose¹ (0.5 mL) contains:

• Diphtheria Toxoid	≥20 IU (30 Lf)
• Tetanus Toxoid	≥40 IU (10 Lf)
• Bordetella pertussis antigens: Pertussis Toxoid/Filamentous Haemagglutinin	25/25 µg
• Poliovirus (Inactivated) Types 1/2/3	29/7/26 DU
• Hepatitis B surface antigen	10 µg
• <i>Haemophilus influenzae</i> type b polysaccharide	12 µg
conjugated to Tetanus protein	22-36 µg

¹ Adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated (0.6 mg Al³⁺)

3. LIST OF EXCIPIENTS

Disodium hydrogen phosphate

Potassium dihydrogen phosphate

Trometamol

Sucrose

Essential amino acids including L-phenylalanine

Sodium hydroxide, acetic acid or hydrochloric acid (for pH adjustment)

Water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Suspension for injection in pre-filled syringe.

1 pre-filled syringe (0.5 mL) without needle

10 pre-filled syringes (0.5 mL) without needle

50 pre-filled syringes (0.5 mL) without needle

1 pre-filled syringe (0.5 mL) with 1 needle

10 pre-filled syringes (0.5 mL) with 10 needles

1 pre-filled syringe (0.5 mL) with 2 needles

10 pre-filled syringes (0.5 mL) with 20 needles

1 pre-filled syringe (0.5 mL) with 1 safety needle

10 pre-filled syringes (0.5 mL) with 10 safety needles

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intramuscular use.

Shake before use.

Read the package leaflet before use.

Scan here QR code to be included or visit <https://hexyon.info.sanofi>

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.

Do not freeze.

Keep the vaccine in the outer carton in order to protect it from the light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/829/002

EU/1/13/829/003

EU/1/13/829/004

EU/1/13/829/005

EU/1/13/829/006

EU/1/13/829/007

EU/1/13/829/008

EU/1/13/829/010

EU/1/13/829/011

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Hexyon – Carton for pre-filled syringe without needle. Multipack of 50 (5x10) (including blue box)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Hexyon suspension for injection in pre-filled syringe

Diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (inactivated) and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine (adsorbed)

DTaP-IPV-HB-Hib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One dose¹ (0.5 mL) contains:

• Diphtheria Toxoid	≥20 IU (30 Lf)
• Tetanus Toxoid	≥40 IU (10 Lf)
• Bordetella pertussis antigens: Pertussis Toxoid/Filamentous Haemagglutinin	25/25 µg
• Poliovirus (Inactivated) Types 1/2/3	29/7/26 DU
• Hepatitis B surface antigen	10 µg
• <i>Haemophilus influenzae</i> type b polysaccharide conjugated to Tetanus protein	12 µg
	22-36 µg

¹ Adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated (0.6 mg Al³⁺)

3. LIST OF EXCIPIENTS

Disodium hydrogen phosphate

Potassium dihydrogen phosphate

Trometamol

Sucrose

Essential amino acids including L-phenylalanine

Sodium hydroxide, acetic acid or hydrochloric acid (for pH adjustment)

Water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Suspension for injection in pre-filled syringe.

Multipack: 50 (5 packs of 10) pre-filled syringes (0.5 mL) without needle.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intramuscular use.

Shake before use.

Read the package leaflet before use.

Scan here QR code to be included or visit <https://hexyon.info.sanofi>

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.

Do not freeze.

Keep the vaccine in the outer carton in order to protect it from the light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/829/009

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Hexyon – Carton for pre-filled syringe without needle. Pack of 10 for multipack (without blue box)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Hexyon suspension for injection in pre-filled syringe

Diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (inactivated) and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine (adsorbed)

DTaP-IPV-HB-Hib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One dose¹ (0.5 mL) contains:

• Diphtheria Toxoid	≥20 IU (30 Lf)
• Tetanus Toxoid	≥40 IU (10 Lf)
• Bordetella pertussis antigens: Pertussis Toxoid/Filamentous Haemagglutinin	25/25 µg
• Poliovirus (Inactivated) Types 1/2/3	29/7/26 DU
• Hepatitis B surface antigen	10 µg
• <i>Haemophilus influenzae</i> type b polysaccharide	12 µg
conjugated to Tetanus protein	22-36 µg

¹ Adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated (0.6 mg Al³⁺)

3. LIST OF EXCIPIENTS

Disodium hydrogen phosphate

Potassium dihydrogen phosphate

Trometamol

Sucrose

Essential amino acids including L-phenylalanine

Sodium hydroxide, acetic acid or hydrochloric acid (for pH adjustment)

Water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Suspension for injection in pre-filled syringe.

10 pre-filled syringes (0.5 mL) without needle.

Component of a multipack, cannot be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intramuscular use.

Shake before use.

Read the package leaflet before use.

Scan here QR code to be included or visit <https://hexyon.info.sanofi>

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.

Do not freeze.

Keep the vaccine in the outer carton in order to protect it from the light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/829/009

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS**Label – Pre-filled syringe****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Hexyon suspension for injection
DTaP-IPV-HB-Hib
IM

2. METHOD OF ADMINISTRATION**3. EXPIRY DATE**

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1 dose (0.5 mL)

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Hexyon – Carton for vial. Pack of 10.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Hexyon suspension for injection

Diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (inactivated) and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine (adsorbed)

DTaP-IPV-HB-Hib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One dose¹ (0.5 mL) contains:

• Diphtheria Toxoid	≥20 IU (30 Lf)
• Tetanus Toxoid	≥40 IU (10 Lf)
• Bordetella pertussis antigens: Pertussis Toxoid/Filamentous Haemagglutinin	25/25 µg
• Poliovirus (Inactivated) Types 1/2/3	29/7/26 DU
• Hepatitis B surface antigen	10 µg
• <i>Haemophilus influenzae</i> type b polysaccharide	12 µg
conjugated to Tetanus protein	22-36 µg

¹ Adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated (0.6 mg Al³⁺)

3. LIST OF EXCIPIENTS

Disodium hydrogen phosphate

Potassium dihydrogen phosphate

Trometamol

Sucrose

Essential amino acids including L-phenylalanine

Sodium hydroxide, acetic acid or hydrochloric acid (for pH adjustment)

Water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Suspension for injection.

10 vials (0.5 mL)

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intramuscular use.

Shake before use.

Read the package leaflet before use.

Scan here QR code to be included or visit <https://hexyon.info.sanofi>

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.

Do not freeze.

Keep the vaccine in the outer carton in order to protect it from the light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/829/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS**Label – Vial****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Hexyon suspension for injection
DTaP-IPV-HB-Hib
IM

2. METHOD OF ADMINISTRATION**3. EXPIRY DATE**

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1 dose (0.5 mL)

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Hexyon suspension for injection in pre-filled syringe

Diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (inactivated) and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine (adsorbed)

Read all of this leaflet carefully before your child is vaccinated because it contains important information for him/her.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- If your child gets any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Hexyon is and what it is used for
2. What you need to know before Hexyon is given to your child
3. How Hexyon is given
4. Possible side effects
5. How to store Hexyon
6. Contents of the pack and other information

1. What Hexyon is and what it is used for

Hexyon (DTaP-IPV-HB-Hib) is a vaccine used to protect against infectious diseases.

Hexyon helps to protect against diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis and serious diseases caused by *Haemophilus influenzae* type b. Hexyon is given to children from six weeks of age.

The vaccine works by causing the body to produce its own protection (antibodies) against the bacteria and viruses that cause these different infections:

- Diphtheria is an infectious disease that usually first affects the throat. In the throat, the infection causes pain and swelling that can lead to suffocation. The bacterium that causes the disease also makes a toxin (poison) that can damage the heart, kidneys, and nerves.
- Tetanus (often called lock jaw) is usually caused by the tetanus bacterium entering a deep wound. The bacterium makes a toxin (poison) that causes spasms of the muscles leading to inability to breathe and the possibility of suffocation.
- Pertussis (often called whooping cough) is a highly infectious illness that affects the airways. It causes severe coughing that may lead to problems with breathing. The coughing often has a “whooping” sound. The cough may last for one to two months or longer. Whooping cough can also cause ear infections, chest infections (bronchitis) that may last a long time, lung infections (pneumonia), fits, brain damage, and even death.
- Hepatitis B is caused by the hepatitis B virus. It causes the liver to become swollen (inflamed). In some people, the virus can stay in the body for a long time and can eventually lead to serious liver problems, including liver cancer.
- Poliomyelitis (often just called polio) is caused by viruses that affect the nerves. It can lead to paralysis or muscle weakness most commonly of the legs. Paralysis of the muscles that control breathing and swallowing can be fatal.
- *Haemophilus influenzae* type b infections (often just called Hib) are serious bacterial infections and can cause meningitis (inflammation of the outer covering of the brain), which can lead to brain damage, deafness, epilepsy, or partial blindness. Infection can also cause inflammation and swelling of the throat leading to difficulties in swallowing and breathing. The infection can affect other parts of the body such as the blood, lungs, skin, bones, and joints.

Important information about the protection provided

- Hexyon will only help to prevent these diseases if they are caused by the bacteria or viruses targeted by the vaccine. Your child could get diseases with similar symptoms if they are caused by other bacteria or viruses.
- The vaccine does not contain any live bacteria or viruses and it cannot cause any of the infectious diseases against which it protects.
- This vaccine does not protect against infections caused by other types of *Haemophilus influenzae* nor against meningitis due to other micro-organisms.
- Hexyon will not protect against hepatitis infection caused by other agents such as hepatitis A, hepatitis C, and hepatitis E.
- Because symptoms of hepatitis B take a long time to develop, it is possible for unrecognised hepatitis B infection to be present at the time of vaccination. The vaccine may not prevent hepatitis B infection in such cases.
- As with any vaccine, Hexyon may not protect 100% of children who receive the vaccine.

2. What you need to know before Hexyon is given to your child

To make sure that Hexyon is suitable for your child, it is important to talk to your doctor or nurse if any of the points below apply to your child. If there is anything you do not understand, ask your doctor, pharmacist, or nurse to explain.

Do not use Hexyon if your child:

- has had respiratory disorder or swelling of the face (anaphylactic reaction) after administration of Hexyon.
- has had an allergic reaction
 - to the active substances,
 - to any of the excipients listed in section 6,
 - to glutaraldehyde, formaldehyde, neomycin, streptomycin or polymyxin B, as these substances are used during the manufacturing process.
 - after previous administration of Hexyon or any other diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, or Hib containing vaccines.
- suffered from a severe reaction affecting the brain (encephalopathy) within 7 days of a prior dose of a pertussis vaccine (acellular or whole cell pertussis).
- has an uncontrolled condition or severe illness affecting the brain and nervous system (uncontrolled neurologic disorder), or uncontrolled epilepsy.

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before vaccination if your child:

- has a moderate or high temperature or an acute illness (e.g. fever, sore throat, cough, cold, or flu). Vaccination with Hexyon may need to be delayed until your child is better.
- has had any of the following events after receiving a pertussis vaccine, as the decision to give further doses of pertussis containing vaccine will need to be carefully considered:
 - fever of 40°C or above within 48 hours of vaccination not due to another identifiable cause.
 - collapse or shock-like state with hypotonic-hyporesponsive episode (drop in energy) within 48 hours of vaccination.
 - persistent, inconsolable crying lasting 3 hours or more, occurring within 48 hours of vaccination.
 - fits (convulsions) with or without fever, occurring within 3 days of vaccination.
- previously had Guillain-Barré syndrome (temporary inflammation of nerves causing pain, paralysis, and sensitivity disorders) or brachial neuritis (severe pain and decreased mobility of arm and shoulder) after being given a vaccine containing tetanus toxoid (an inactivated form of

tetanus toxin). In this case, the decision to give any further vaccine containing tetanus toxoid should be evaluated by your doctor.

- is having a treatment that suppresses her/his immune system (the body's natural defenses) or has any disease that causes the weakness of the immune system. In these cases the immune response to the vaccine may be decreased. It is normally recommended to wait until the end of the treatment or disease before vaccinating. However children with long standing problems with their immune system such as HIV infection (AIDS) may still be given Hexyon, but the protection may not be as good as in children whose immune system is healthy.
- suffers from an acute or chronic illness including chronic renal insufficiency or failure (inability of the kidneys to work properly).
- suffers from any undiagnosed illness of the brain or epilepsy that is not controlled. Your doctor will assess the potential benefit offered by vaccination.
- has any problems with the blood that cause easy bruising or bleeding for a long time after minor cuts. Your doctor will advise you whether your child should have Hexyon.

Fainting can occur following, or even before, any needle injection. Therefore, tell your doctor or nurse your child fainted with a previous injection.

Other medicines or vaccines and Hexyon

Tell your doctor or nurse if your child is taking, has recently taken, or might take any other medicines or vaccines.

Hexyon can be given at the same time as other vaccines such as pneumococcal vaccines, measles, mumps, rubella vaccines, varicella vaccines, rotavirus vaccines, or meningococcal vaccines.

When given at the same time with other vaccines, Hexyon will be given at different injection sites.

Hexyon contains phenylalanine, potassium and sodium

Hexyon contains 85 micrograms phenylalanine in each 0.5-mL dose. Phenylalanine may be harmful if you have phenylketonuria (PKU), a rare genetic disorder in which phenylalanine builds up because the body cannot remove it properly.

Hexyon contains less than 1 mmol potassium (39 mg) and less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially "potassium-free" and "sodium-free".

3. How Hexyon is given

Hexyon will be given to your child by a doctor or nurse trained in the use of vaccines and who are equipped to deal with any uncommon severe allergic reaction to the injection (see section 4 Possible side effects).

Hexyon is given as an injection into a muscle (intramuscular route IM) in the upper part of your child's leg or upper arm. The vaccine will never be given into a blood vessel or into or under the skin.

The recommended dose is as follows:

First course of vaccination (primary vaccination)

Your child will receive either two injections given at an interval of two months, or three injections given at an interval of one to two months (at least four weeks apart). This vaccine should be used according to the local vaccination programme.

Additional injections (booster)

After the first course of injections, your child will receive a booster dose, in accordance with local recommendations, at least 6 months after the last dose of the first course. Your doctor will tell you when this dose should be given.

If your child misses a dose of Hexyon

If your child misses a scheduled injection, it is important that you discuss with your doctor or nurse who will decide when to give the missed dose.

It is important to follow the instructions from the doctor or nurse so that your child completes the course of injections. If not, your child may not be fully protected against the diseases.

If you have any further questions on the use of this vaccine, ask your doctor, pharmacist, or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this vaccine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious allergic reactions (anaphylactic reaction)

If any of these symptoms occur after leaving the place where your child received his/her injection, you must consult a doctor IMMEDIATELY:

- difficulty in breathing
- blueness of the tongue or lips
- a rash
- swelling of the face or throat
- sudden and serious malaise with drop in blood pressure causing dizziness and loss of consciousness, accelerated heart rate associated with respiratory disorders

When these signs or symptoms (signs or symptoms of anaphylactic reaction) occur they usually develop quickly after the injection is given and while the child is still in the clinic or doctor's surgery.

Serious allergic reactions are a rare possibility (may affect up to 1 in 1 000 people) after receiving this vaccine.

Other side effects

If your child experiences any of the following side effects, please tell your doctor, nurse, or pharmacist.

- Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people) are:
 - loss of appetite (anorexia)
 - crying
 - sleepiness (somnolence)
 - vomiting
 - fever (temperature 38°C or higher)
 - irritability
 - pain, redness, or swelling at the injection site
- Common side effects (may affect up to 1 in 10 people) are:
 - abnormal crying (prolonged crying)
 - diarrhoea
 - injection site hardness (induration)
- Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people) are:
 - allergic reaction
 - high fever (temperature 39.6°C or higher)
 - lump (nodule) at the injection site
- Rare side effects (may affect up to 1 in 1 000 people) are:
 - rash
 - large reactions at the injection site (larger than 5 cm), including extensive limb swelling from the injection site beyond one or both joints. These reactions start within 24-72 hours after vaccination, may be associated with redness, warmth, tenderness, or pain at the injection site,

- and get better within 3-5 days without the need for treatment.
- fits (convulsions) with or without fever.
- Very rare side effects (may affect up to 1 in 10 000 people) are:
 - episodes when your child goes into a shock-like state or is pale, floppy and unresponsive for a period of time (hypotonic reactions or hypotonic hyporesponsive episodes HHE).

Potential side effects

Other side effects not listed above have been reported occasionally with other diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, or Hib-containing vaccines and not directly with Hexyon:

- Temporary inflammation of nerves causing pain, paralysis and sensitivity disorders (Guillain-Barré syndrome), and severe pain and decreased mobility of arm and shoulder (brachial neuritis) have been reported after administration of a tetanus containing vaccine.
- Inflammation of several nerves causing sensory disorders or weakness of limbs (polyradiculoneuritis), facial paralysis, visual disturbances, sudden dimming or loss of vision (optic neuritis), inflammatory disease of brain and spinal cord (central nervous system demyelination, multiple sclerosis) have been reported after administration of a hepatitis B antigen containing vaccine.
- Swelling or inflammation of the brain (encephalopathy/encephalitis).
- In babies born very prematurely (at or before 28 weeks of gestation) longer gaps than normal between breaths may occur for 2 - 3 days after vaccination.
- Swelling of one or both feet and lower limbs which may occur along with bluish discoloration of the skin (cyanosis), redness, small areas of bleeding under the skin (transient purpura), and severe crying following vaccination with *Haemophilus influenzae* type b containing vaccines. If this reaction occurs, it is mainly after first injections and within the first few hours following vaccination. All symptoms should disappear completely within 24 hours without need for treatment.

Reporting of side effects

If your child gets any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Hexyon

Keep this vaccine out of the sight and reach of children.

Do not use this vaccine after the expiry date which is stated on the carton and the label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Do not freeze.

Keep the vaccine in the outer carton in order to protect it from the light.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Hexyon contains

The active substances are per dose (0.5 mL)¹:

Diphtheria Toxoid

not less than 20 IU^{2,4} (30 Lf)

Tetanus Toxoid

not less than 40 IU^{3,4} (10 Lf)

Bordetella pertussis antigens

Pertussis Toxoid	25 micrograms
Filamentous Haemagglutinin	25 micrograms
Poliovirus (Inactivated) ⁵	
Type 1 (Mahoney)	29 D-antigen units ⁶
Type 2 (MEF-1)	7 D-antigen units ⁶
Type 3 (Saukett)	26 D-antigen units ⁶
Hepatitis B surface antigen ⁷	10 micrograms
<i>Haemophilus influenzae</i> type b polysaccharide (Polyribosylribitol Phosphate)	12 micrograms
conjugated to Tetanus protein	22-36 micrograms

¹ Adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated (0.6 mg Al³⁺)

² As lower confidence limit (p= 0.95) and not less than 30 IU as mean value

³ As lower confidence limit (p= 0.95)

⁴ Or equivalent activity determined by an immunogenicity evaluation

⁵ Cultivated on Vero cells

⁶ These antigen quantities are strictly the same as those previously expressed as 40-8-32 D-antigen units, for virus type 1, 2 and 3 respectively, when measured by another suitable immunochemical method

⁷ Produced in yeast *Hansenula polymorpha* cells by recombinant DNA technology

The other ingredients are:

Disodium hydrogen phosphate, potassium dihydrogen phosphate, trometamol, sucrose, essential amino acids including L-phenylalanine, sodium hydroxide and/or acetic acid and/or hydrochloric acid (for pH adjustment), and water for injections.

The vaccine may contain traces of glutaraldehyde, formaldehyde, neomycin, streptomycin, and polymyxin B.

What Hexyon looks like and contents of the pack

Hexyon is provided as a suspension for injection in pre-filled syringe (0.5 mL).

Hexyon is available in pack containing 1, 10 or 50 pre-filled syringes, without attached needle.

Hexyon is available in pack containing 1 or 10 pre-filled syringes, with 1 separate needle.

Hexyon is available in pack containing 1 or 10 pre-filled syringes, with 2 separate needles.

Hexyon is available in multipack comprising 5 cartons, each containing 10 pre-filled syringes, without attached needle.

Hexyon is available in pack containing 1 or 10 pre-filled syringes, with 1 separate safety needle.

Not all pack sizes may be marketed.

After shaking, the normal appearance of the vaccine is a whitish cloudy suspension.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Marketing Authorisation Holder

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

Manufacturer

Sanofi Pasteur, 1541 avenue Marcel Mérieux, 69280 Marcy l'Etoile, France

Sanofi Pasteur, Parc Industriel d'Incarville, 27100 Val de Reuil, France

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium Tel: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UAB Tel: +370 5 236 91 40
България Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 2 4942 480	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium Tel: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország SANOFI-AVENTIS Zrt Tel: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.r.l. Tel: +39 02 39394 275
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Sanofi B.V. Tel: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel: +372 640 10 30	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα BIANEE A.E. Τηλ: +30.210.8009111	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi sp. z o.o. Tel: +48 22 280 00 00
France Sanofi Winthrop Industrie Tel: 0 800 222 555 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o. Tel: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel: +40 21 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija Swixx Biopharma d.o.o Tel: +386 235 51 00
Ísland Vistor Tel: +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o. Tel: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l. Tel: 800536389	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος C.A. Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel: +371 6 6164 750	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>.

Latest approved information on this vaccine is available on the following URL:
<https://hexyon.info.sanofi> or by scanning the QR code with a smartphone:
QR code to be included

The following information is intended for healthcare professionals only:

- Shake the pre-filled syringe so that the contents become homogeneous.
- Hexyon should not be mixed with other medicinal products.
- Hexyon must be administered intramuscularly. The recommended injection sites are the antero-lateral area of the upper thigh (preferred site) or the deltoid muscle in older children (possibly from 15 months of age).
The intradermal or intravenous routes must not be used. Do not administer by intravascular injection: ensure that the needle does not penetrate a blood vessel.
- Do not use the pre-filled syringes if the carton is damaged.

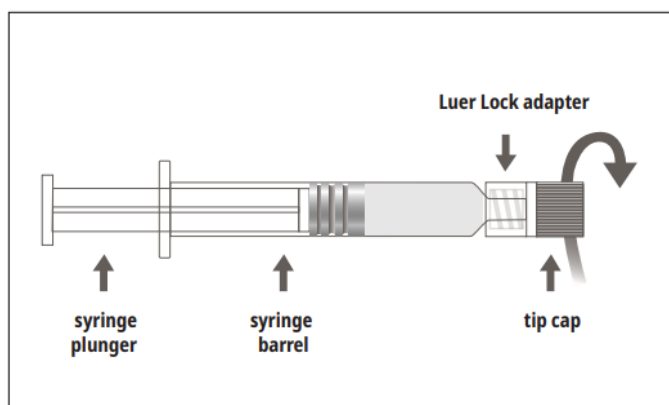
Preparation for administration

The syringe with suspension for injection should be visually inspected prior to administration. In the event of any foreign particulate matter, leakage, premature activation of the plunger or faulty tip seal, discard the pre-filled syringe.

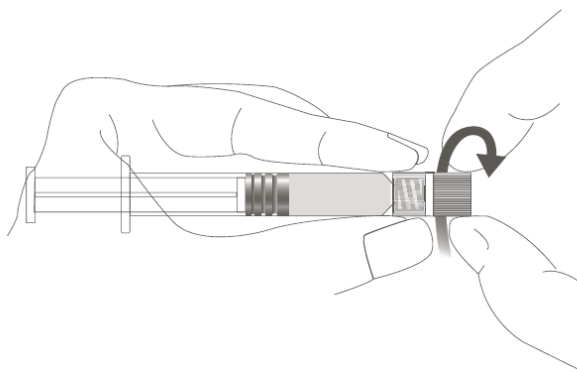
The syringe is intended for single use only and must not be reused.

Instructions for use of Luer Lock pre-filled syringe

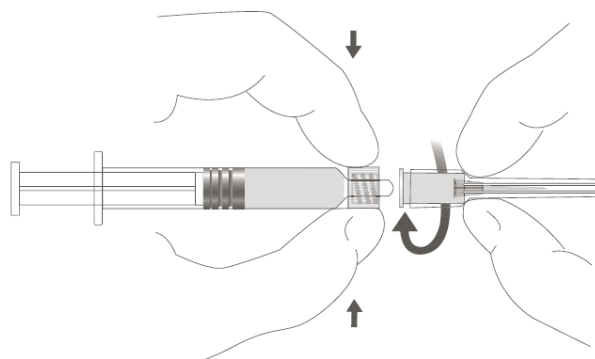
Picture A: Luer Lock syringe with Rigid Tip Cap



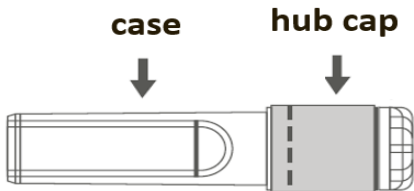
Step 1: Holding the Luer Lock adapter in one hand (avoid holding the syringe plunger or barrel), unscrew the tip cap by twisting it.



Step 2: To attach the needle to the syringe, gently twist the needle into the Luer Lock adapter of the syringe until slight resistance is felt.



<Instructions for use of safety needle with Luer Lock pre-filled syringe

Picture B: Safety Needle (inside case)	Picture C: Safety Needle Components (prepared for use)
	

Follow Step 1 and 2 above to prepare the Luer Lock syringe and needle for attachment.

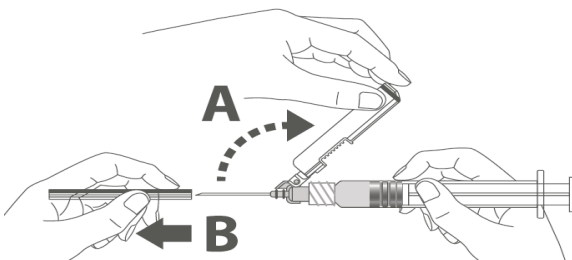
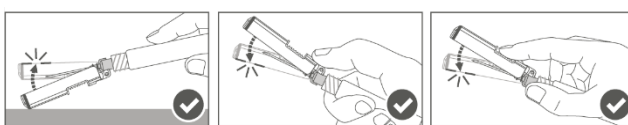
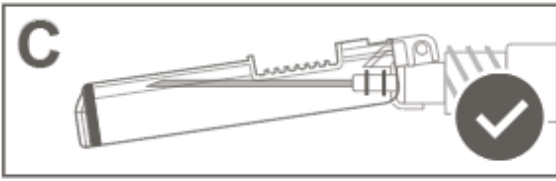
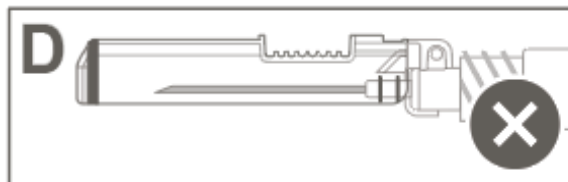
Step 3: Pull the safety needle's case straight off. The needle is covered by the safety shield and protector. Step 4: A: Move the safety shield away from the needle and toward the syringe barrel to the angle shown. B: Pull the protector straight off.	
Step 5: After injection is complete, lock (activate) the safety shield using one of the three (3) one-handed techniques illustrated: surface, thumb or finger activation. Note: Activation is verified by an audible and/or tactile "click."	
Step 6: Visually inspect the safety shield activation. The safety shield should be fully locked (activated) as shown in Figure C. Note: When fully locked (activated), the needle should be at an angle to the safety shield.	

Figure D shows the safety shield is **NOT fully locked (not activated)**.



Caution: Do not attempt to unlock (deactivate) the safety device by forcing the needle out of the safety shield.

>

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Package leaflet: Information for the user

Hexyon suspension for injection

Diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (inactivated) and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine (adsorbed)

Read all of this leaflet carefully before your child is vaccinated because it contains important information for him/her.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- If your child gets any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Hexyon is and what it is used for
2. What you need to know before Hexyon is given to your child
3. How Hexyon is given
4. Possible side effects
5. How to store Hexyon
6. Contents of the pack and other information

1. What Hexyon is and what it is used for

Hexyon (DTaP-IPV-HB-Hib) is a vaccine used to protect against infectious diseases.

Hexyon helps to protect against diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis and serious diseases caused by *Haemophilus influenzae* type b. Hexyon is given to children from six weeks of age.

The vaccine works by causing the body to produce its own protection (antibodies) against the bacteria and viruses that cause these different infections:

- Diphtheria is an infectious disease that usually first affects the throat. In the throat, the infection causes pain and swelling that can lead to suffocation. The bacterium that causes the disease also makes a toxin (poison) that can damage the heart, kidneys, and nerves.
- Tetanus (often called lock jaw) is usually caused by the tetanus bacterium entering a deep wound. The bacterium makes a toxin (poison) that causes spasms of the muscles leading to inability to breathe and the possibility of suffocation.
- Pertussis (often called whooping cough) is a highly infectious illness that affects the airways. It causes severe coughing that may lead to problems with breathing. The coughing often has a “whooping” sound. The cough may last for one to two months or longer. Whooping cough can also cause ear infections, chest infections (bronchitis) that may last a long time, lung infections (pneumonia), fits, brain damage, and even death.
- Hepatitis B is caused by the hepatitis B virus. It causes the liver to become swollen (inflamed). In some people, the virus can stay in the body for a long time and can eventually lead to serious liver problems, including liver cancer.
- Poliomyelitis (often just called polio) is caused by viruses that affect the nerves. It can lead to paralysis or muscle weakness most commonly of the legs. Paralysis of the muscles that control breathing and swallowing can be fatal.
- *Haemophilus influenzae* type b infections (often just called Hib) are serious bacterial infections and can cause meningitis (inflammation of the outer covering of the brain), which can lead to brain damage, deafness, epilepsy, or partial blindness. Infection can also cause inflammation and swelling of the throat leading to difficulties in swallowing and breathing. The infection can affect other parts of the body such as the blood, lungs, skin, bones, and joints.

Important information about the protection provided

- Hexyon will only help to prevent these diseases if they are caused by the bacteria or viruses targeted by the vaccine. Your child could get diseases with similar symptoms if they are caused by other bacteria or viruses.
- The vaccine does not contain any live bacteria or viruses and it cannot cause any of the infectious diseases against which it protects.
- This vaccine does not protect against infections caused by other types of *Haemophilus influenzae* nor against meningitis due to other micro-organisms.
- Hexyon will not protect against hepatitis infection caused by other agents such as hepatitis A, hepatitis C, and hepatitis E.
- Because symptoms of hepatitis B take a long time to develop, it is possible for unrecognised hepatitis B infection to be present at the time of vaccination. The vaccine may not prevent hepatitis B infection in such cases.
- As with any vaccine, Hexyon may not protect 100% of children who receive the vaccine.

2. What you need to know before Hexyon is given to your child

To make sure that Hexyon is suitable for your child, it is important to talk to your doctor or nurse if any of the points below apply to your child. If there is anything you do not understand, ask your doctor, pharmacist, or nurse to explain.

Do not use Hexyon if your child:

- has had respiratory disorder or swelling of the face (anaphylactic reaction) after administration of Hexyon
- has had an allergic reaction
 - to the active substances,
 - to any of the excipients listed in section 6,
 - to glutaraldehyde, formaldehyde, neomycin, streptomycin or polymyxin B, as these substances are used during the manufacturing process
 - after previous administration of Hexyon or any other diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, or Hib containing vaccines.
- suffered from a severe reaction affecting the brain (encephalopathy) within 7 days of a prior dose of a pertussis vaccine (acellular or whole cell pertussis).
- has an uncontrolled condition or severe illness affecting the brain and nervous system (uncontrolled neurologic disorder), or uncontrolled epilepsy.

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before vaccination if your child:

- has a moderate or high temperature or an acute illness (e.g. fever, sore throat, cough, cold, or flu). Vaccination with Hexyon may need to be delayed until your child is better.
- has had any of the following events after receiving a pertussis vaccine, as the decision to give further doses of pertussis containing vaccine will need to be carefully considered:
 - fever of 40°C or above within 48 hours of vaccination not due to another identifiable cause.
 - collapse or shock-like state with hypotonic-hyporesponsive episode (drop in energy) within 48 hours of vaccination.
 - persistent, inconsolable crying lasting 3 hours or more, occurring within 48 hours of vaccination.
 - fits (convulsions) with or without fever, occurring within 3 days of vaccination.
- previously had Guillain-Barré syndrome (temporary inflammation of nerves causing pain, paralysis, and sensitivity disorders) or brachial neuritis (severe pain and decreased mobility of arm and shoulder) after being given a vaccine containing tetanus toxoid (an inactivated form of

tetanus toxin). In this case, the decision to give any further vaccine containing tetanus toxoid should be evaluated by your doctor.

- is having a treatment that suppresses her/his immune system (the body's natural defenses) or has any disease that causes the weakness of the immune system. In these cases the immune response to the vaccine may be decreased. It is normally recommended to wait until the end of the treatment or disease before vaccinating. However children with long standing problems with their immune system such as HIV infection (AIDS) may still be given Hexyon, but the protection may not be as good as in children whose immune system is healthy.
- suffers from an acute or chronic illness including chronic renal insufficiency or failure (inability of the kidneys to work properly).
- suffers from any undiagnosed illness of the brain or epilepsy that is not controlled. Your doctor will assess the potential benefit offered by vaccination.
- has any problems with the blood that cause easy bruising or bleeding for a long time after minor cuts. Your doctor will advise you whether your child should have Hexyon.

Fainting can occur following, or even before, any needle injection. Therefore, tell your doctor or nurse your child fainted with a previous injection.

Other medicines or vaccines and Hexyon

Tell your doctor or nurse if your child is taking, has recently taken, or might take any other medicines or vaccines.

Hexyon can be given at the same time as other vaccines such as pneumococcal vaccines, measles, mumps, rubella vaccines, varicella vaccines, rotavirus vaccines, or meningococcal vaccines.

When given at the same time with other vaccines, Hexyon will be given at different injection sites.

Hexyon contains phenylalanine, potassium and sodium

Hexyon contains 85 micrograms phenylalanine in each 0.5-mL dose. Phenylalanine may be harmful if you have phenylketonuria (PKU), a rare genetic disorder in which phenylalanine builds up because the body cannot remove it properly.

Hexyon contains less than 1 mmol potassium (39 mg) and less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially "potassium-free" and "sodium-free".

3. How Hexyon is given

Hexyon will be given to your child by a doctor or nurse trained in the use of vaccines and who are equipped to deal with any uncommon severe allergic reaction to the injection (see section 4 Possible side effects).

Hexyon is given as an injection into a muscle (intramuscular route IM) in the upper part of your child's leg or upper arm. The vaccine will never be given into a blood vessel or into or under the skin.

The recommended dose is as follows:

First course of vaccination (primary vaccination)

Your child will receive either two injections given at an interval of two months, or three injections given at an interval of one to two months (at least four weeks apart). This vaccine should be used according to the local vaccination programme.

Additional injections (booster)

After the first course of injections, your child will receive a booster dose, in accordance with local recommendations, at least 6 months after the last dose of the first course. Your doctor will tell you when this dose should be given.

If your child misses a dose of Hexyon

If your child misses a scheduled injection, it is important that you discuss with your doctor or nurse who will decide when to give the missed dose.

It is important to follow the instructions from the doctor or nurse that your child completes the course of injections. If not, your child may not be fully protected against the diseases.

If you have any further questions on the use of this vaccine, ask your doctor, pharmacist, or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this vaccine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious allergic reactions (anaphylactic reaction)

If any of these symptoms occur after leaving the place where your child received his/her injection, you must consult a doctor IMMEDIATELY:

- difficulty in breathing
- blueness of the tongue or lips
- a rash
- swelling of the face or throat
- sudden and serious malaise with drop in blood pressure causing dizziness and loss of consciousness, accelerated heart rate associated with respiratory disorders

When these signs or symptoms (signs or symptoms of anaphylactic reaction) occur they usually develop quickly after the injection is given and while the child is still in the clinic or doctor's surgery.

Serious allergic reactions are a rare possibility (may affect up to 1 in 1 000 people) after receiving this vaccine.

Other side effects

If your child experiences any of the following side effects, please tell your doctor, nurse, or pharmacist.

- Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people) are:
 - loss of appetite (anorexia)
 - crying
 - sleepiness (somnolence)
 - vomiting
 - fever (temperature 38°C or higher)
 - irritability
 - pain, redness, or swelling at the injection site
- Common side effects (may affect up to 1 in 10 people) are:
 - abnormal crying (prolonged crying)
 - diarrhoea
 - injection site hardness (induration)
- Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people) are:
 - allergic reaction
 - high fever (temperature 39.6°C or higher)
 - a lump (nodule) at the injection site
- Rare side effects (may affect up to 1 in 1 000 people) are:
 - rash
 - large reactions at the injection site (larger than 5 cm), including extensive limb swelling from the injection site beyond one or both joints. These reactions start within 24-72 hours after vaccination, may be associated with redness, warmth, tenderness, or pain at the injection site,

- and get better within 3-5 days without the need for treatment.
- fits (convulsions) with or without fever
- Very rare side effects (may affect up to 1 in 10 000 people) are:
 - episodes when your child goes into a shock-like state or is pale, floppy and unresponsive for a period of time (hypotonic reactions or hypotonic hyporesponsive episodes HHE).

Potential side effects

Other side effects not listed above have been reported occasionally with other diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, or Hib-containing vaccines and not directly with Hexyon:

- Temporary inflammation of nerves causing pain, paralysis and sensitivity disorders (Guillain-Barré syndrome), and severe pain and decreased mobility of arm and shoulder (brachial neuritis) have been reported after administration of a tetanus containing vaccine.
- Inflammation of several nerves causing sensory disorders or weakness of limbs (polyradiculoneuritis), facial paralysis, visual disturbances, sudden dimming or loss of vision (optic neuritis), inflammatory disease of brain and spinal cord (central nervous system demyelination, multiple sclerosis) have been reported after administration of a hepatitis B antigen containing vaccine.
- Swelling or inflammation of the brain (encephalopathy/encephalitis).
- In babies born very prematurely (at or before 28 weeks of gestation) longer gaps than normal between breaths may occur for 2 - 3 days after vaccination.
- Swelling of one or both feet and lower limbs which may occur along with bluish discoloration of the skin (cyanosis), redness, small areas of bleeding under the skin (transient purpura), and severe crying following vaccination with *Haemophilus influenzae* type b containing vaccines. If this reaction occurs, it is mainly after first injections and within the first few hours following vaccination. All symptoms should disappear completely within 24 hours without need for treatment.

Reporting of side effects

If your child gets any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system](#) listed in [Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Hexyon

Keep this vaccine out of the sight and reach of children.

Do not use this vaccine after the expiry date which is stated on the carton and the label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Do not freeze.

Keep the vaccine in the outer carton in order to protect it from the light.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Hexyon contains

The active substances are per dose (0.5 mL)¹:

Diphtheria Toxoid

not less than 20 IU^{2,4} (30 Lf)

Tetanus Toxoid

not less than 40 IU^{3,4} (10 Lf)

<i>Bordetella pertussis</i> antigens	
Pertussis Toxoid	25 micrograms
Filamentous Haemagglutinin	25 micrograms
Poliovirus (Inactivated) ⁵	
Type 1 (Mahoney)	29 D-antigen units ⁶
Type 2 (MEF-1)	7 D-antigen units ⁶
Type 3 (Saukett)	26 D-antigen units ⁶
Hepatitis B surface antigen ⁷	10 micrograms
<i>Haemophilus influenzae</i> type b polysaccharide (Polyribosylribitol Phosphate)	12 micrograms
conjugated to Tetanus protein	22-36 micrograms

¹ Adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated (0.6 mg Al³⁺)

² As lower confidence limit (p= 0.95) and not less than 30 IU as mean value

³ As lower confidence limit (p= 0.95)

⁴ Or equivalent activity determined by an immunogenicity evaluation

⁵ Cultivated on Vero cells

⁶ These antigen quantities are strictly the same as those previously expressed as 40-8-32 D-antigen units, for virus type 1, 2 and 3 respectively, when measured by another suitable immunochemical method

⁷ Produced in yeast *Hansenula polymorpha* cells by recombinant DNA technology

The other ingredients are:

Disodium hydrogen phosphate, potassium dihydrogen phosphate, trometamol, sucrose, essential amino acids including L-phenylalanine, sodium hydroxide and/or acetic acid and/or hydrochloric acid (for pH adjustment), and water for injections.

The vaccine may contain traces of glutaraldehyde, formaldehyde, neomycin, streptomycin, and polymyxin B.

What Hexyon looks like and contents of the pack

Hexyon is provided as a suspension for injection in vial (0.5 mL).

Hexyon is available in pack containing 10 vials.

After shaking, the normal appearance of the vaccine is a whitish cloudy suspension.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Marketing Authorisation Holder

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

Manufacturer

Sanofi Pasteur, 1541 avenue Marcel Mérieux, 69280 Marcy l'Etoile, France

Sanofi Pasteur, Parc Industriel d'Incarville, 27100 Val de Reuil, France

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium Tel: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UAB Tel: +370 5 236 91 40
България Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0)2 4942 480	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium Tel: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország SANOFI-AVENTIS Zrt Tel: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.r.l. Tel: +39 02 39394 275
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Sanofi B.V.Tel: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel: +372 640 10 30	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα BIANEE A.E. Τηλ: +30.210.8009111	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi sp. z o.o. Tel: +48 22 280 00 00
France Sanofi Winthrop Industrie Tel: 0 800 222 555 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o. Tel: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel: +40 21 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija Swixx Biopharma d.o.o Tel: +386 235 51 00
Ísland Vistor Tel: +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o. Tel: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l. Tel: 800536389	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος C.A. Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel: +371 6 6164 750	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>.

Latest approved information on this vaccine is available on the following URL:
<https://hexyon.info.sanofi> or by scanning the QR code with a smartphone:
QR code to be included

The following information is intended for healthcare professionals only:

- The vial is intended for single use only and must not be reused.
- Shake the vial so that the contents become homogeneous.
- A dose of 0.5 mL is withdrawn using a syringe for injection
- Hexyon should not be mixed with other medicinal products.
- Hexyon must be administered intramuscularly. The recommended injection sites are the antero-lateral area of the upper thigh (preferred site) or the deltoid muscle in older children (possibly from 15 months of age).
The intradermal or intravenous routes must not be used. Do not administer by intravascular injection: ensure that the needle does not penetrate a blood vessel.
- Do not use the vials if the carton is damaged.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hexyon suspension injectable en seringue préremplie
Hexyon suspension injectable

Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'*Haemophilus influenzae* type b, adsorbé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une dose¹ (0,5 mL) contient :

Anatoxine diphtérique	pas moins de 20 UI ^{2,4} (30 Lf)
Anatoxine tétanique	pas moins de 40 UI ^{3,4} (10 Lf)
Antigènes de <i>Bordetella pertussis</i>	
Anatoxine pertussique	25 microgrammes
Hémagglutinine filamenteuse	25 microgrammes
Virus poliomyélitique (Inactivé) ⁵	
Type 1 (Mahoney)	29 Unités d'antigène D ⁶
Type 2 (MEF-1)	7 Unités d'antigène D ⁶
Type 3 (Saukett)	26 Unités d'antigène D ⁶
Antigène de surface de l'hépatite B ⁷	10 microgrammes
Polyoside d' <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Phosphate de Polyribosyl Ribitol)	12 microgrammes
conjugué à la protéine tétanique	22-36 microgrammes

¹ Adsorbée sur hydroxyde d'aluminium, hydraté (0,6 mg Al³⁺)

² Comme limite inférieure de confiance (p = 0,95) et pas moins de 30 UI comme valeur moyenne

³ Comme limite inférieure de confiance (p= 0,95)

⁴ Ou activité équivalente déterminée par une évaluation de l'immunogénicité

⁵ Cultivé sur cellules Vero

⁶ Ces quantités d'antigène sont strictement les mêmes que celles précédemment exprimées en unité d'antigène D 40-8-32, pour les virus de type 1, 2 et 3 respectivement, lorsqu'elles sont mesurées selon une autre méthode immunochimique appropriée

⁷ Produit sur cellules de levure *Hansenula polymorpha* selon une technologie d'ADN recombinant

Ce vaccin peut contenir des traces de glutaraldéhyde, de formaldéhyde, de néomycine, de streptomycine et de polymyxine B, utilisés au cours du procédé de fabrication (voir rubrique 4.3).

Excipient à effet notoire
Phénylalanine.....85 microgrammes
(Voir rubrique 4.4)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

Hexyon est une suspension blanchâtre, trouble.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hexyon (D-T-Polio-Ca-Hib-HepB) est indiqué chez le nourrisson, à partir de l'âge de 6 semaines pour la primovaccination et la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les maladies invasives à *Haemophilus influenzae* type b (Hib).

L'utilisation de ce vaccin doit se faire conformément aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et méthode d'administration

Posologie

Primovaccination

La primovaccination comporte 2 doses (en respectant un intervalle d'au moins 8 semaines) ou 3 doses (en respectant un intervalle d'au moins 4 semaines entre chaque dose) conformément aux recommandations officielles.

Tous les calendriers vaccinaux, y compris le Programme Elargi de Vaccination (PEV) de l'OMS à 6, 10, 14 semaines peuvent être utilisés, que l'enfant ait ou non reçu une dose de vaccin de l'hépatite B à la naissance.

Si une dose de vaccin de l'hépatite B est administrée à la naissance :

- Hexyon peut être utilisé à titre de doses supplémentaires du vaccin de l'hépatite B à partir de l'âge de 6 semaines. Si une deuxième dose de vaccin de l'hépatite B doit être administrée avant cet âge, un vaccin monovalent de l'hépatite B doit être utilisé.
- Hexyon peut être utilisé pour un schéma de vaccination mixte combinant hexavalent/pentavalent/hexavalent conformément aux recommandations officielles.

Rappel

Après une primovaccination en 2 doses avec Hexyon, une dose de rappel doit être administrée.

Après une primovaccination en 3 doses avec Hexyon, une dose de rappel doit être administrée.

Les doses de rappel doivent être administrées au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination et conformément aux recommandations officielles. Au minimum, une dose de vaccin Hib doit être administrée.

Par ailleurs :

En l'absence d'une vaccination contre l'hépatite B à la naissance, il est nécessaire d'administrer une dose de rappel de vaccin de l'hépatite B. Hexyon peut être utilisé pour la dose de rappel.

Lorsqu'un vaccin de l'hépatite B est administré à la naissance, après une primovaccination en 3 doses, Hexyon ou un vaccin pentavalent D-T-Polio-Ca/Hib peut être administré comme rappel.

Hexyon peut être utilisé comme rappel chez les personnes qui ont été précédemment vaccinées à l'aide d'un autre vaccin hexavalent ou d'un vaccin pentavalent D-T-Polio-Ca/Hib associé à un vaccin monovalent de l'hépatite B.

Schéma PEV de l'OMS (6, 10, 14 semaines).

Après un schéma PEV de l'OMS, une dose de rappel doit être administrée

- Au minimum, une dose de rappel de vaccin poliomyélitique doit être administrée
- en l'absence d'une vaccination contre l'hépatite B à la naissance, une dose de rappel de vaccin de l'hépatite B doit être administrée
- Hexyon peut être utilisé pour la dose de rappel

Autre population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité d'Hexyon chez les nourrissons de moins de 6 semaines n'ont pas été établies. Il n'y a pas de donnée disponible.

Il n'y a pas de donnée disponible chez les enfants plus âgés (voir rubriques 4.8 et 5.1)

Mode d'administration

Hexyon doit être administré par voie intramusculaire (IM). Les sites d'injection recommandés sont la partie antérolatérale du haut de la cuisse (site de préférence) chez le nourrisson ou le muscle deltoïde chez l'enfant plus âgé (possible à partir de l'âge de 15 mois).

Pour les instructions concernant la manipulation, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Antécédent de réaction anaphylactique après une précédente administration d'Hexyon.

Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, à des résidus à l'état de traces (glutaraldéhyde, formaldéhyde, néomycine, streptomycine et polymyxine B), à un vaccin coquelucheux, ou hypersensibilité suite à une précédente administration d'Hexyon ou d'un vaccin contenant les mêmes composants.

La vaccination par Hexyon est contre-indiquée chez une personne ayant présenté une encéphalopathie d'étiologie inconnue, survenue dans les 7 jours suivant l'administration d'un vaccin coquelucheux (vaccins coquelucheux à germes entiers ou acellulaires).

Dans ce cas, la vaccination contre la coqueluche doit être interrompue et le schéma de vaccination doit être poursuivi avec des vaccins diphtérie, tétanos, hépatite B, poliomyélite et Hib.

Le vaccin coquelucheux ne doit pas être administré chez les sujets présentant des troubles neurologiques non contrôlés ou une épilepsie non contrôlée avant qu'un traitement n'ait été mis en place, que l'état du patient n'ait été stabilisé et que le bénéfice ne soit clairement supérieur au risque.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hexyon ne protège pas contre les maladies causées par des agents pathogènes autres que *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, le virus de l'hépatite B, le virus de la poliomyélite ou *Haemophilus influenzae* type b. La vaccination pourrait cependant protéger contre l'hépatite D (causée par l'agent delta), qui ne survient pas en l'absence d'une infection par l'hépatite B.

Hexyon ne protège pas contre les infections hépatiques causées par d'autres agents pathogènes, telles que l'hépatite A, l'hépatite C ou l'hépatite E, ou par d'autres agents pathogènes du foie.

Du fait de la longue période d'incubation de l'hépatite B, il est possible que l'infection non diagnostiquée soit présente au moment de la vaccination. Dans ce cas, il se peut que le vaccin ne protège pas contre l'hépatite B.

Hexyon ne protège pas contre les maladies infectieuses dues à d'autres types d'*Haemophilus influenzae* ou contre les méningites d'autres origines.

Avant vaccination

La vaccination doit être différée chez les personnes présentant une maladie fébrile ou une infection aiguë modérée à sévère. La présence d'une infection mineure et/ou d'une fièvre de faible intensité ne doit pas entraîner le report de la vaccination.

La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux (en particulier les vaccinations précédentes et les réactions indésirables éventuelles). L'administration du vaccin Hexyon doit être envisagée avec précaution chez les personnes ayant des antécédents de réaction grave ou sévère survenue dans les 48 heures suivant l'injection d'un vaccin contenant des composants similaires.

Avant l'injection de tout médicament biologique, la personne responsable de l'administration doit prendre toutes les précautions d'usage pour la prévention des réactions allergiques ou autres. Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement et une surveillance doit être effectuée pour les cas où surviendrait une réaction anaphylactique après l'administration du vaccin.

Si l'un des événements suivants est survenu après l'administration d'un vaccin contenant la valence coquelucheuse, la décision d'administrer d'autres doses de vaccin contenant la valence coquelucheuse doit être soigneusement évaluée :

- Fièvre $\geq 40^{\circ}\text{C}$ dans les 48 heures suivant la vaccination, sans autre cause identifiable ;
- Collapsus ou état évoquant un état de choc (épisode d'hypotonie-hyporéactivité) dans les 48 heures suivant la vaccination ;
- Pleurs persistants, inconsolables, pendant une durée ≥ 3 heures, dans les 48 heures suivant la vaccination ;
- Convulsions avec ou sans fièvre, survenant dans les 3 jours suivant la vaccination.

Dans certaines circonstances (telles qu'une incidence élevée de coqueluche) les bénéfices potentiels l'emportent sur les possibles risques.

Des antécédents de convulsions fébriles, des antécédents familiaux de convulsion ou de syndrome de mort subite du nourrisson (MSN) ne constituent pas une contre-indication à l'utilisation d'Hexyon. Les personnes vaccinées ayant des antécédents de convulsions fébriles doivent être surveillées avec attention, de tels événements indésirables pouvant survenir dans les deux à trois jours suivant la vaccination.

Chez les sujets ayant présenté un syndrome de Guillain-Barré ou une neuropathie du plexus brachial lors de l'administration antérieure d'un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique, la décision d'administrer tout vaccin contenant de l'anatoxine tétanique doit être basée sur l'évaluation soignée des bénéfices et risques potentiels d'une poursuite de cette vaccination, comme par exemple que le schéma de primovaccination ait été ou non entièrement réalisé. La vaccination est habituellement justifiée chez les personnes pour lesquelles le schéma de primovaccination n'est pas complet (c'est-à-dire moins de trois doses administrées).

L'immunogénicité du vaccin peut être réduite par un traitement immunosuppresseur ou un état d'immunodéficience. Il est recommandé d'attendre la fin du traitement ou de la maladie pour vacciner. Néanmoins, la vaccination des personnes présentant une immunodéficience chronique, telle qu'une infection par le VIH, est recommandée même si la réponse immunitaire risque d'être limitée.

Populations particulières

Des données d'immunogénicité sont disponibles pour 105 prématurés. Ces données soutiennent l'utilisation d'Hexyon chez les prématurés. Comme attendu chez les prématurés, une réponse immunitaire plus faible a été observée pour certains antigènes, lorsqu'elle est indirectement comparée aux nourrissons nés à terme, bien que les niveaux de séroprotection aient été atteints (voir rubrique 5.1). Aucune donnée de tolérance n'a été recueillie chez les prématurés (naissance ≤ 37 semaines de gestation) au cours des essais cliniques.

Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48 à 72 heures doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands

prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée. Les réponses immunitaires au vaccin n'ont pas été étudiées dans un contexte de polymorphisme génétique.

Chez des personnes atteintes d'insuffisance rénale chronique, une réponse diminuée à la vaccination contre l'hépatite B est observée. L'administration de doses supplémentaires de vaccin de l'hépatite B doit être envisagée en fonction du taux d'anticorps contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (anti HBs).

Les données d'immunogénicité chez les nourrissons exposés au VIH (infectés et non infectés) ont montré qu'Hexyon est immunogène chez la population potentiellement immunodéficiente de nourrissons exposés au VIH quel que soit leur statut VIH à la naissance (voir rubrique 5.1). Aucun problème spécifique de sécurité n'a été observé chez cette population.

Précautions d'emploi

Ne pas administrer par voie intravasculaire, intradermique ou sous-cutanée.

Comme tout vaccin injectable, ce vaccin doit être administré avec précaution chez les personnes présentant une thrombocytopénie ou des troubles de la coagulation, en raison du risque de saignement pouvant survenir lors de l'administration intramusculaire.

Une syncope (évanouissement), en réaction psychogène à l'injection avec une aiguille, peut survenir après, voire avant, toute vaccination. Des mesures doivent être mises en place pour prévenir toute blessure due à l'évanouissement et prendre en charge les réactions syncopales.

Interférence avec les tests de laboratoire

Du fait de l'élimination urinaire de l'antigène polysidique capsulaire Hib, un résultat positif peut être observé lors d'un test urinaire durant 1 à 2 semaines après la vaccination. D'autres tests doivent être effectués pour confirmer une infection Hib pendant cette période.

Hexyon contient de la phénylalanine, du potassium et du sodium

Hexyon contient 85 microgrammes de phénylalanine par dose de 0,5 mL. La phénylalanine peut être dangereuse pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par un défaut d'élimination de la phénylalanine et son accumulation dans le corps.

Hexyon contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium et moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est considéré comme essentiellement « sans potassium » et « sans sodium ».

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

Hexyon peut être administré concomitamment avec un vaccin pneumococcique polysidique conjugué, les vaccins rougeole-oreillons-rubéole, et les vaccins varicelle, les vaccins rotavirus, un vaccin méningococcique C conjugué ou un vaccin méningococcique des groupes A, C, W-135 et Y conjugué, car aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps contre chacun des antigènes n'a été montrée.

Si une administration avec un autre vaccin est envisagée, la vaccination devra être réalisée à des sites d'injection séparés.

Hexyon ne doit pas être mélangé à aucun autre vaccin ou autre médicament administré par voie parentérale.

Aucune interaction cliniquement significative avec d'autres traitements ou produits biologiques n'a été rapportée à l'exception des traitements immunosuppresseurs (voir rubrique 4.4).

Pour les interférences avec les tests de laboratoire, voir rubrique 4.4.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Sans objet. Le vaccin n'est pas destiné aux femmes en âge de procréer.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Au cours des études cliniques conduites chez des personnes ayant reçu Hexyon, les réactions les plus fréquemment rapportées étaient la douleur au site d'injection, l'irritabilité, les pleurs et l'érythème au site d'injection. Une réactogénicité sollicitée légèrement supérieure a été observée après la première dose, par rapport aux doses suivantes.

La tolérance d'Hexyon chez les enfants de plus de 24 mois n'a pas été évaluée dans les études cliniques.

Liste tabulée des effets indésirables

La convention suivante est utilisée pour la classification des effets indésirables :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Très rare ($< 1/10\,000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques et lors de la surveillance post-commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Réaction d'hypersensibilité
	Rare	Réaction anaphylactique*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Anorexie (diminution de l'appétit)
Affections du système nerveux	Très fréquent	Pleurs, somnolence
	Fréquent	Pleurs anormaux (pleurs prolongés)
	Rare	Convulsions avec ou sans fièvre*

	Très rare	Réactions hypotoniques ou épisodes d'hypotonie-hyporéactivité (EHH)
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Vomissements
	Fréquent	Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Eruption cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$), irritabilité, douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, œdème au site d'injection
	Fréquent	Induration au site d'injection
	Peu fréquent	Fièvre ($\geq 39,6^{\circ}\text{C}$), nodule au site d'injection
	Rare	Œdème étendu du membre†

* Effets indésirables rapportés spontanément.

† Voir rubrique Description d'effets indésirables sélectionnés.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Œdème étendu du membre : de larges réactions au site d'injection ($> 50\text{ mm}$), incluant un œdème du membre pouvant s'étendre du point d'injection à l'une ou l'autre des articulations adjacentes ont été rapportées chez l'enfant. Ces réactions apparaissent dans les 24 à 72 heures après la vaccination et peuvent être associées à des symptômes de type érythème, chaleur, sensibilité ou douleur au site d'injection. Elles disparaissent spontanément dans les 3 à 5 jours. Le risque semble être dépendant du nombre de doses de vaccin contenant la valence coquelucheuse acellulaire administrées auparavant, avec un risque accru après la 4^{ème} dose.

Événements indésirables potentiels

Il s'agit des événements indésirables qui ont été rapportés avec d'autres vaccins contenant un ou plusieurs des composants d'Hexyon, mais pas directement avec Hexyon.

Affections du système nerveux

- Syndrome de Guillain-Barré et neuropathie du plexus brachial ont été rapportés après l'administration d'un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique
- Neuropathies périphériques (polyradiculonévrite, paralysie faciale), névrite optique, démyélinisation du système nerveux central (sclérose en plaques) ont été rapportées après administration d'un vaccin hépatite B
- Encéphalopathie/encéphalite

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) (voir rubrique 4.4).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Des réactions œdémateuses de l'un ou des deux membres inférieurs peuvent survenir après la vaccination par un vaccin contenant la valence *Haemophilus influenzae* type b. Ces réactions surviennent principalement après la primovaccination, dans les premières heures suivant la vaccination. Ces réactions peuvent s'accompagner de cyanose, érythème, purpura transitoire et de pleurs sévères. Ces réactions disparaissent spontanément dans les 24 heures sans séquelle.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins, vaccins bactériens et viraux combinés, code ATC : J07CA09.

L'immunogénicité d'Hexyon chez les enfants de plus de 24 mois n'a pas été évaluée dans les études cliniques.

Les tableaux ci-dessous résument les résultats obtenus pour chacune des valences :

Tableau 1 : Taux de séroprotection/séroconversion* un mois après primovaccination avec 2 ou 3

doses d'Hexyon

Seuils d'anticorps		Deux doses	Trois doses		
		3-5 Mois	6-10-14 Semaines	2-3-4 Mois	2-4-6 Mois
		N=249**	N=123 à 220†	N=322††	N=934 à 1270‡
		%	%	%	%
Anti-diphtérique (≥ 0,01 UI / mL)		99,6	97,6	99,7	97,1
Anti-tétanique (≥ 0,01 UI / mL)		100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-PT (Séroconversion‡‡) (Réponse vaccinale§)		93,4 98,4	93,6 100,0	88,3 99,4	96,0 99,7
Anti-FHA (Séroconversion‡‡) (Réponse vaccinale§)		92,5 99,6	93,1 100,0	90,6 99,7	97,0 99,9
Anti-HBs (≥ 10 mUI / mL)	Avec vaccination hépatite B à la naissance	/	99,0	/	99,7
	Sans vaccination hépatite B à la naissance	97,2	95,7	96,8	98,8
Anti-Polio de type 1 (≥ 8 (1/dilution))		90,8	100,0	99,4	99,9
Anti-Polio de type 2 (≥ 8 (1/dilution))		95,0	98,5	100,0	100,0
Anti-Polio de type 3 (≥ 8 (1/dilution))		96,7	100,0	99,7	99,9
Anti-PRP (≥ 0,15 µg / mL)		71,5	95,4	96,2	98,0

* Substituts (PT, FHA) ou corrélats de protection (autres composants) généralement acceptés.

N = Nombre de personnes analysées (dans la population per protocole)

** 3, 5 mois sans vaccination hépatite B à la naissance (Finlande, Suède)

† 6, 10, 14 semaines, avec et sans vaccination hépatite B à la naissance (Afrique du Sud)

†† 2, 3, 4 mois sans vaccination hépatite B à la naissance (Finlande)

‡ 2, 4, 6 mois sans vaccination hépatite B à la naissance (Argentine, Mexique, Pérou) et avec vaccination hépatite B à la naissance (Costa Rica et Colombie)

‡‡ Séroconversion : augmentation par un facteur ≥ 4 comparée au taux avant vaccination (pré-dose 1)

§ Réponse vaccinale : Si la concentration en anticorps avant la vaccination était < 8 UE / mL, alors la concentration en anticorps après vaccination devait être ≥ 8 UE / mL. Sinon, la concentration en anticorps après vaccination devait être ≥ au taux avant immunisation.

Tableau 2 : Taux de séroprotection/séroconversion* un mois après la vaccination de rappel avec Hexyon

Seuils d'anticorps		Rappel à 11-12 mois après un schéma de primo-vaccination en 2 doses	Rappel au cours de la deuxième année de vie après un schéma de primovaccination en trois doses		
		3-5 Mois	6-10-14 Semaines	2-3-4 Mois	2-4-6 Mois
		N=249**	N=204†	N=178††	N=177 à 396‡
		%	%	%	%
Anti-diphtérique (≥ 0,1 UI / mL)		100,0	100,0	100,0	97,2
Anti-tétanique (≥ 0,1 UI / mL)		100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-PT (Séroconversion‡‡) (Réponse vaccinale§)		94,3 98,0	94,4 100,0	86,0 98,8	96,2 100,0
Anti-FHA (Séroconversion‡‡) (Réponse vaccinale§)		97,6 100,0	99,4 100,0	94,3 100,0	98,4 100,0
Anti-HBs (≥ 10 mUI / mL)	Avec vaccination hépatite B à la naissance	/	100,0	/	99,7
	Sans vaccination hépatite B à la naissance	96,4	98,5	98,9	99,4
Anti-Polio de type 1 (≥ 8 (1/dilution))		100,0	100,0	98,9	100,0
Anti-Polio de type 2 (≥ 8 (1/dilution))		100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-Polio de type 3 (≥ 8 (1/dilution))		99,6	100,0	100,0	100,0
Anti-PRP (≥ 1,0 µg / mL)		93,5	98,5	98,9	98,3

* Substituts (PT, FHA) ou corrélats de protection (autres composants) généralement acceptés.

N = Nombre de personnes analysées (dans la population per protocole)

** 3, 5 mois sans vaccination hépatite B à la naissance (Finlande, Suède)

† 6, 10, 14 semaines, avec et sans vaccination hépatite B à la naissance (Afrique du Sud)

†† 2, 3, 4 mois sans vaccination hépatite B à la naissance (Finlande)

‡ 2, 4, 6 mois sans vaccination hépatite B à la naissance (Mexique) et avec vaccination hépatite B à la naissance (Costa Rica et Colombie)

‡‡ Séroconversion : augmentation par un facteur ≥ 4 comparée au taux avant vaccination (pré-dose 1)

§ Réponse vaccinale : Si la concentration en anticorps avant la vaccination (pré-dose 1) était < 8 UE / mL, alors la concentration en anticorps après rappel devait être ≥ 8 UE / mL. Sinon, la concentration en anticorps après rappel devait être ≥ celle avant vaccination (pré-dose 1).

Réponses immunitaires aux antigènes Hib et pertussiques après 2 doses à l'âge de 2 et 4 mois

Les réponses immunitaires aux antigènes Hib (PRP) et pertussiques (PT et FHA) ont été évaluées après 2 doses au sein d'un sous-groupe de sujets ayant reçu Hexyon (N=148) à l'âge de 2, 4, 6 mois. Les réponses immunitaires aux antigènes PRP, PT et FHA un mois après 2 doses administrées à l'âge de 2 et 4 mois étaient similaires à celles observées un mois après 2 doses de primovaccination administrées à l'âge de 3 et 5 mois :

- des titres anti-PRP $\geq 0,15 \mu\text{g} / \text{mL}$ ont été observés chez 73,0 % des sujets,
- une réponse vaccinale anti-PT chez 97,9 % des sujets,
- une réponse vaccinale anti-FHA chez 98,6 % des sujets.

Persistance de la réponse immunitaire

Les études de persistance à long terme des anticorps induits par le vaccin après différents schémas de primovaccination chez le nourrisson, avec ou sans vaccination hépatite B à la naissance, ont démontré le maintien de niveaux d'anticorps au-dessus des niveaux ou seuils reconnus comme protecteurs pour les antigènes du vaccin (voir Tableau 3).

Tableau 3 : Taux de séroprotection^a à l'âge de 4,5 ans après la vaccination avec Hexyon

Seuils d'anticorps	Primovaccination à 6-10-14 semaines et rappel à 15-18 mois		Primovaccination à 2-4-6 mois et rappel à 12-24 mois
	Sans vaccination hépatite B à la naissance	Avec vaccination hépatite B à la naissance	Avec vaccination hépatite B à la naissance
	N=173 ^b	N=103 ^b	N=220 ^c
	%	%	%
Anti-diphtérique (≥ 0,01 UI / mL) (≥ 0,1 UI / mL)	98,2 75,3	97 64,4	100 57,2
Anti-tétanique (≥ 0,01 UI / mL) (≥ 0,1 UI / mL)	100 89,5	100 82,8	100 80,8
Anti-PT ^e (≥ 8 UE / mL)	42,5	23,7	22,2
Anti-FHA ^e (≥ 8 UE / mL)	93,8	89,0	85,6
Anti-HBs (≥ 10 mUI / mL)	73,3	96,1	92,3
Anti-Polio type 1 (≥ 8 (1/dilution))	NA ^d	NA ^d	99,5
Anti-Polio type 2 (≥ 8 (1/dilution))	NA ^d	NA ^d	100
Anti-Polio type 3 (≥ 8 (1/dilution))	NA ^d	NA ^d	100
Anti-PRP (≥ 0.15 µg / mL)	98,8	100	100

N = Nombre de personnes analysées (dans la population per protocole)

a: Substituts (PT, FHA) ou corrélats de protection (autres composants) généralement acceptés

b: 6, 10, 14 semaines, avec et sans vaccination hépatite B à la naissance (Afrique du Sud)

c: 2, 4, 6 mois avec vaccination hépatite B à la naissance (Colombie)

d: En raison de Journées Nationales de Vaccination contre la Polio avec le Vaccin Polio Oral dans le pays, les résultats Polio n'ont pas été analysés.

e: 8 UE/mL correspond à 4 LIDQ (Limite Inférieure De Quantification de l'essai immuno-enzymatique ELISA)
La valeur de la LIDQ pour anti-PT et anti-FHA est de 2 UE / mL

La persistance des réponses immunitaires contre le composant hépatite B d'Hexyon a été évaluée chez des nourrissons primovaccinés à partir de deux schémas différents.

Après une primovaccination de 2 doses des nourrissons à l'âge de 3 et 5 mois sans hépatite B à la naissance, suivie d'un rappel à l'âge de 11-12 mois, 53,8 % des enfants étaient séroprotégés (anti-HBsAg ≥ 10 mUI / mL) à l'âge de 6 ans, et 96,7 % ont présenté une réponse anamnétique après l'administration d'une dose supplémentaire de vaccin monovalent de l'hépatite B.

Après une primovaccination d'une dose de vaccin de l'hépatite B administrée à la naissance suivie d'une série de 3 doses chez les nourrissons à l'âge de 2, 4 et 6 mois et pas de rappel, 49,3 % des enfants vaccinés étaient séroprotégés (anti-HBsAg ≥ 10 mUI / mL) à 9 ans, et 92,8 % ont présenté

une réponse anamnétique après l'administration d'une dose supplémentaire de vaccin monovalent de l'hépatite B.

Ces données soutiennent une persistance de la mémoire immunitaire induite chez les nourrissons primovaccinés avec Hexyon.

Réponses immunitaires à Hexyon chez les prématurés

Les réponses immunitaires aux antigènes d'Hexyon chez 105 prématurés (nés après une période de gestation de 28 à 36 semaines) dont 90 nourrissons nés de femmes vaccinées avec un vaccin dTca pendant leur grossesse et 15 nourrissons nés de femmes non vaccinées pendant leur grossesse, ont été évaluées après un schéma de primovaccination de 3 doses à l'âge de 2, 3 et 4 mois et d'une dose de rappel à l'âge de 13 mois.

Un mois après la primovaccination, tous les sujets étaient séroprotégés contre la diphtérie ($\geq 0,01$ UI / mL), le tétanos ($\geq 0,01$ UI / mL) et les types 1, 2 et 3 de poliovirus (≥ 8 (1/dilution)) ; 89,8 % des sujets étaient séroprotégés contre l'hépatite B (≥ 10 UI / mL) et 79,4 % étaient séroprotégés contre les maladies invasives à Hib ($\geq 0,15$ µg / mL).

Un mois après la dose de rappel, tous les sujets étaient séroprotégés contre la diphtérie ($\geq 0,1$ UI / mL), le tétanos ($\geq 0,1$ UI / mL) et les types 1, 2 et 3 de poliovirus (≥ 8 (1/dilution)) ; 94,6 % des sujets étaient séroprotégés contre l'hépatite B (≥ 10 UI / mL) et 90,6 % étaient séroprotégés contre les maladies invasives de Hib (≥ 1 µg / mL).

En ce qui concerne la coqueluche, un mois après la primovaccination, 98,7 % et 100 % des sujets ont développé des anticorps ≥ 8 EU / mL contre les antigènes PT et FHA respectivement. Un mois après la dose de rappel, 98,8 % des sujets ont développé des anticorps ≥ 8 EU / mL contre les antigènes PT et FHA. Les concentrations d'anticorps contre la coqueluche ont été multipliées par 13 après la primovaccination et de 6 à 14 fois après la dose de rappel.

Réponses immunitaires à Hexyon chez les nourrissons nés de femmes vaccinées avec un vaccin dTca pendant la grossesse

Les réponses immunitaires aux antigènes d'Hexyon chez 109 nourrissons nés à terme et chez les 90 prématurés, nés de femmes vaccinées avec le vaccin dTca pendant leur grossesse (entre 24 et 36 semaines de gestation) ont été évaluées après un schéma de primovaccination à 3 doses à l'âge de 2, 3 et 4 mois et d'une dose de rappel à l'âge de 13 mois (prématurés) ou à l'âge 15 mois (nourrissons nés à terme).

Un mois après la primovaccination, tous les sujets étaient séroprotégés contre la diphtérie ($\geq 0,01$ UI / mL), le tétanos ($\geq 0,01$ UI / mL) et les types 1 et 3 de poliovirus (≥ 8 (1/dilution)) ; 97,3 % des sujets étaient séroprotégés contre le type 2 de poliovirus (≥ 8 (1/dilution)) ; 94,6 % des sujets étaient séroprotégés contre l'hépatite B (≥ 10 UI / mL) et 88,0 % étaient séroprotégés contre les maladies invasives de Hib ($\geq 0,15$ µg / mL).

Un mois après la dose de rappel, tous les sujets étaient séroprotégés contre la diphtérie ($\geq 0,1$ UI / mL), le tétanos ($\geq 0,1$ UI / mL) et les types 1, 2 et 3 de poliovirus (≥ 8 (1/dilution)) ; 93,9 % des sujets étaient séroprotégés contre l'hépatite B (≥ 10 UI / mL) et 94,0 % étaient séroprotégés contre les maladies invasives à Hib (≥ 1 µg / mL).

En ce qui concerne la coqueluche, un mois après la primovaccination, 99,4 % et 100 % des sujets ont développé des anticorps ≥ 8 EU / mL contre les antigènes PT et FHA respectivement. Un mois après la dose de rappel, 99,4 % des sujets ont développé des anticorps ≥ 8 EU / mL contre les antigènes PT et FHA. Les concentrations d'anticorps contre la coqueluche ont été multipliées par 5 à 9 après la primovaccination et de 8 à 19 fois après la dose de rappel.

Réponses immunitaires à Hexyon chez les nourrissons exposés au VIH

Les réponses immunitaires aux antigènes d'Hexyon chez 51 nourrissons exposés au VIH (9 infectés et 42 non infectés) ont été évaluées après un schéma de primo-vaccination à 3 doses à l'âge de 6, 10 et 14 semaines et d'une dose de rappel à l'âge de 15 mois à 18 mois.

Un mois après la primo-vaccination, tous les nourrissons étaient séroprotégés contre la diphtérie ($\geq 0,01$ UI / mL), le tétanos ($\geq 0,01$ UI / mL), les types 1, 2 et 3 de poliovirus (≥ 8 (1/dilution)), l'hépatite B (≥ 10 UI / mL), et plus de 97,6 % contre les maladies invasives à Hib ($\geq 0,15$ µg / mL).

Un mois après la dose de rappel, tous les sujets étaient séroprotégés contre la diphtérie ($\geq 0,1$ UI / mL), le tétanos ($\geq 0,1$ UI / mL), les types 1, 2 et 3 de poliovirus (≥ 8 (1/dilution)), l'hépatite B (≥ 10 UI / mL) et plus de 96,6% contre les maladies invasives à Hib (≥ 1 µg / mL).

En ce qui concerne la coqueluche, un mois après la primo-vaccination, 100 % des sujets ont développé des anticorps ≥ 8 EU / mL contre les antigènes PT et FHA. Un mois après la dose de rappel, 100 % des sujets ont développé des anticorps ≥ 8 EU / mL contre les antigènes PT et FHA. Les taux de séroconversion définie comme une augmentation par un facteur ≥ 4 comparée au taux avant vaccination (pré-dose 1) étaient de 100 % pour les anti-PT et anti-FHA dans le groupe exposé au VIH et infecté, et de 96,6 % pour les anti-PT et 89,7 % pour les anti-FHA dans le groupe exposé au VIH et non infecté.

Efficacité vaccinale et efficacité sur le terrain contre la coqueluche

L'efficacité vaccinale des antigènes coquelucheux acellulaires (Ca) contenus dans Hexyon contre la forme la plus sévère de coqueluche caractéristique telle que définie par l'OMS (≥ 21 jours de toux paroxystique), est documentée dans une étude randomisée en double aveugle conduite chez des nourrissons ayant reçu une primovaccination en trois doses avec un vaccin DTCa dans un pays hautement endémique (le Sénégal). Cette étude a mis en évidence la nécessité d'une dose de rappel chez le jeune enfant.

La capacité des antigènes coquelucheux acellulaires (Ca) contenus dans Hexyon à diminuer à long terme l'incidence de la coqueluche et à contrôler la maladie a été démontrée dans le cadre d'une étude nationale de surveillance des cas de coqueluche menée en Suède avec le vaccin pentavalent D-T-Polio-Ca/Hib administré selon un schéma 3, 5, 12 mois. Les résultats à long terme ont démontré une réduction spectaculaire de l'incidence de la coqueluche après la deuxième dose quel que soit le vaccin utilisé.

Efficacité sur le terrain contre les infections invasives à Hib

L'efficacité sur le terrain des vaccins combinés DTCa et Hib (pentavalents et hexavalents, dont les vaccins contenant l'antigène Hib d'Hexyon) contre les infections invasives à Hib a été démontré dans le cadre d'une large étude de surveillance post-marketing menée en Allemagne (suivi de plus de cinq ans). L'efficacité vaccinale était de 96,7 % en primovaccination et de 98,5 % en rappel (quel que soit le schéma de primovaccination).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune étude de pharmacocinétique n'a été menée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et de tolérance locale n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des modifications inflammatoires histologiques chroniques ont été observées au site d'injection. En général, elles guérissent lentement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate disodique
Phosphate monopotassique
Trométamol
Saccharose
Acides aminés essentiels dont la L-phénylalanine
Hydroxyde de sodium, acide acétique ou acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables
Pour l'adsorbant : voir rubrique 2

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins ou d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Les données de stabilité montrent que les composants du vaccin sont stables à une température allant jusqu'à 25°C pendant une durée de 72 heures. A l'issue de cette période, Hexyon doit être utilisé ou jeté. Ces données sont destinées uniquement à orienter les professionnels de santé dans le cas d'une excursion temporaire de température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Hexyon en seringues préremplies

0,5 mL de suspension en seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston (halobutyle) et d'un adaptateur Luer lock avec un capuchon de protection (halobutyle + polypropylène).

Boîte de 1, 10, 50 ou conditionnement multiple de 50 (5 boîtes de 10) seringue(s) préremplie(s) sans aiguille(s).

Boîte de 1 ou 10 seringue(s) préremplie(s) avec aiguille(s) séparée(s).

Boîte de 1 ou 10 seringue(s) préremplie(s) avec aiguille(s) séparée(s) avec un bouclier de sécurité.

Hexyon en flacons

0,5 mL de suspension en flacon (verre de type I) avec bouchon (halobutyle).

Boîte de 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Hexyon en seringues préremplies

Avant administration, agiter la seringue préremplie jusqu'à obtention d'une suspension trouble,

blanchâtre, homogène.

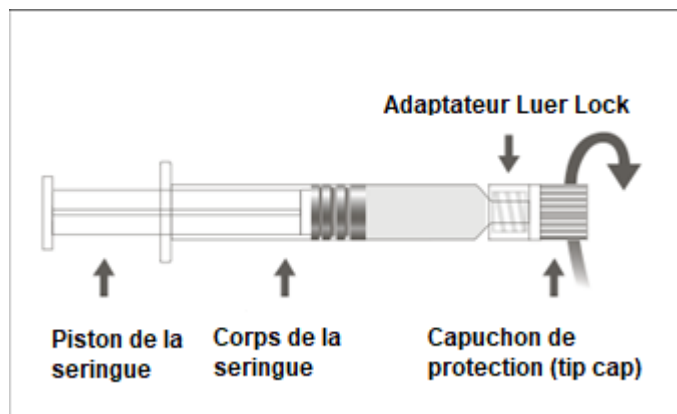
Préparation et administration

La seringue contenant la suspension injectable doit être inspectée visuellement avant administration. En cas de présence de particules étrangères, de fuite, d'activation prématurée du piston ou d'embout défectueux, jeter la seringue préremplie.

La seringue est destinée à un usage unique et ne doit pas être réutilisée.

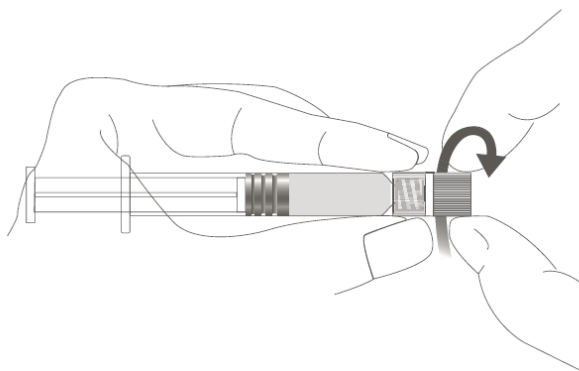
Instructions d'utilisation pour la seringue préremplie Luer lock

Figure A : seringue Luer Lock avec un capuchon de protection (tip cap) rigide



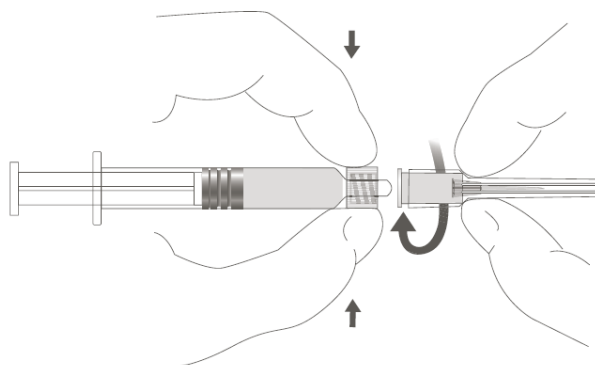
Etape 1 :

En tenant l'adaptateur Luer Lock d'une main (éviter de tenir le piston ou le corps de la seringue), dévisser le capuchon de protection (tip cap) en le tournant.



Etape 2 :

Pour fixer l'aiguille à la seringue, visser doucement l'aiguille à l'adaptateur Luer Lock jusqu'à sentir une légère résistance.



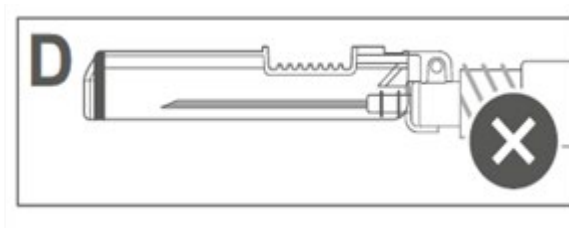
Instructions d'utilisation de l'aiguille sécurisée avec la seringue préremplie Luer Lock

Figure B : Aiguille sécurisée (à l'intérieur de la coque)	Figure C : Composants de l'aiguille sécurisée (préparée pour l'utilisation)

Suivre les étapes 1 et 2 ci-dessus pour préparer la seringue Luer Lock et la fixation de l'aiguille.

Étape 3 : Retirer la coque de l'aiguille sécurisée en tirant tout droit. L'aiguille est recouverte par le bouclier de sécurité et le protège-aiguille. Étape 4 : A : soulever le bouclier de sécurité en l'écartant de l'aiguille et en le poussant vers le corps de la seringue selon l'angle indiqué. B : Retirez le protège-aiguille en tirant tout droit.	
Étape 5 : Une fois l'injection terminée, verrouiller (activer) avec une seule main le bouclier de sécurité à l'aide de l'une des trois (3) techniques illustrées : activation à l'aide d'une surface, du pouce ou de l'index. Remarque : L'activation est vérifiée par un « clic » sonore et/ou tactile.	
Étape 6: Inspecter visuellement l'activation du bouclier de sécurité. Le bouclier de sécurité doit être entièrement verrouillé (activé), comme indiqué sur l'image C. Remarque : Lorsqu'il est entièrement verrouillé (activé), l'aiguille doit faire un angle avec le bouclier de sécurité.	

L'image D indique que le bouclier de sécurité n'est **PAS complètement verrouillé (non activé)**.



Attention : Ne pas essayer de déverrouiller (désactiver) le dispositif de sécurité en forçant l'aiguille à sortir du bouclier de sécurité.

Hexyon en flacons

Le flacon est destiné à un usage unique et ne doit pas être réutilisé.

Avant administration, agiter le flacon jusqu'à obtention d'une suspension trouble, blanchâtre, homogène.

La suspension doit être inspectée visuellement avant l'administration. Dans l'éventualité où l'on observerait des particules étrangères et/ou une modification de l'aspect physique, éliminer le flacon.

Prélever une dose de 0,5 mL en utilisant une seringue pour injection.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Hexyon en flacons

EU/1/13/829/001

Hexyon en seringues préremplies

EU/1/13/829/002

EU/1/13/829/003

EU/1/13/829/004

EU/1/13/829/005

EU/1/13/829/006

EU/1/13/829/007

EU/1/13/829/008

EU/1/13/829/009

EU/1/13/829/010

EU/1/13/829/011

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE

L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 17 Avril 2013
Date du dernier renouvellement : 08 Janvier 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DU (DES) PRINCIPES ACTIFS D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DU (DES) PRINCIPES ACTIFS D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) du (des) principe(s) actif(s) d'origine biologique

Sanofi Pasteur
1541 avenue Marcel Mérieux
69280 Marcy L'Etoile
France

Sanofi Pasteur
Calle 8, N° 703 (esquina 5)
Parque Industrial Pilar - (1629)
Provincia de Buenos Aires
Argentina

Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val de Reuil
France

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val de Reuil
France

Sanofi Pasteur
1541 avenue Marcel Mérieux
69280 Marcy L'Etoile
France

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'Etat ou un laboratoire désigné à cet effet.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toute actualisation ultérieure adoptée par le PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque que la soumission d'un PSUR coïncide avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Hexyon – Etui pour seringue préremplie sans aiguille. Boîte de 1, 10 ou 50.

Hexyon – Etui pour seringue préremplie avec une aiguille séparée. Boîte de 1 ou 10.

Hexyon – Etui pour seringue préremplie avec deux aiguilles séparées. Boîte de 1 ou 10.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hexyon suspension injectable en seringue préremplie

Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'*Haemophilus influenzae* type b, adsorbé

DTCaP-HepB-Hib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une dose¹ (0,5 mL) contient :

• Anatoxine diphtérique	≥ 20 UI (30 Lf)
• Anatoxine tétanique	≥ 40 UI (10 Lf)
• Antigènes de <i>Bordetella pertussis</i> :	
Anatoxine pertussique/Hémagglutinine filamenteuse	25/25 µg
• Virus poliomyélitique (Inactivé) 2 Types 1/2/3 D	29/7/26 Unités d'antigène
• Antigène de surface de l'hépatite B2	10 µg
• Polyoside d' <i>Haemophilus influenzae</i> type b conjugué à la protéine tétanique	12 µg 22-36 µg

¹ Adsorbée sur hydroxyde d'aluminium, hydraté (0,6 mg Al³⁺)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate disodique

Phosphate monopotassique

Trométamol

Saccharose

Acides aminés essentiels dont la L-phénylalanine

Hydroxyde de sodium, acide acétique ou acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable en seringue préremplie.

1 seringue préremplie (0,5 mL) sans aiguille

10 seringues préremplies (0,5 mL) sans aiguille

50 seringues préremplies (0,5 mL) sans aiguille

1 seringue préremplie (0,5 mL) avec 1 aiguille

10 seringues préremplies (0,5 mL) avec 10 aiguilles

1 seringue préremplie (0,5 mL) avec 2 aiguilles

10 seringues préremplies (0,5 mL) avec 20 aiguilles

1 seringue préremplie (0,5 mL) avec 1 aiguille sécurisée.

10 seringues préremplies (0,5 mL) avec 10 aiguilles sécurisées.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.

Agiter avant utilisation.

Lire la notice avant utilisation.

Scannez ici QR code à inclure ou visitez <https://hexyon.info.sanofi>

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le vaccin dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/829/002

EU/1/13/829/003

EU/1/13/829/004

EU/1/13/829/005

EU/1/13/829/006

EU/1/13/829/007

EU/1/13/829/008

EU/1/13/829/010

EU/1/13/829/011

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Hexyon – Etui pour seringue préremplie sans aiguille. Conditionnement multiple de 50 (5x10) (incluant la blue box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hexyon suspension injectable en seringue préremplie

Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'*haemophilus influenzae* type b, adsorbé

DTCaP-HepB-Hib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une dose¹ (0,5 mL) contient :

• Anatoxine diphtérique	≥ 20 UI (30 Lf)
• Anatoxine tétanique	≥ 40 UI (10 Lf)
• Antigènes de <i>Bordetella pertussis</i> :	
Anatoxine pertussique/Hémagglutinine filamenteuse	25/25 µg
• Virus poliomyélitique (Inactivé) Types 1/2/3	29/7/26 Unités d'antigène D
• Antigène de surface de l'hépatite B	10 µg
• Polyoside d' <i>Haemophilus influenzae</i> type b	12 µg
conjugué à la protéine tétanique	22-36 µg

¹ Adsorbée sur hydroxyde d'aluminium, hydraté (0,6 mg Al³⁺)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate disodique

Phosphate monopotassique

Trométamol

Saccharose

Acides aminés essentiels dont la L-phénylalanine

Hydroxyde de sodium, acide acétique ou acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable en seringue préremplie

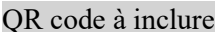
Conditionnement multiple : 50 (5 boîtes de 10) seringues préremplies (0,5 mL) sans aiguille.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.

Agiter avant utilisation.

Lire la notice avant utilisation.

Scannez ici  ou visitez <https://hexyon.info.sanofi>

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler

Conserver le vaccin dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/829/009

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Hexyon – Etui pour seringue préremplie sans aiguille. Boîte de 10 pour conditionnement multiple (sans la bluebox)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hexyon suspension injectable en seringue préremplie

Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'*haemophilus influenzae* type b, adsorbé

DTCaP-HepB-Hib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une dose¹ (0,5 mL) contient :

• Anatoxine diphtérique	≥ 20 UI (30 Lf)
• Anatoxine tétanique	≥ 40 UI (10 Lf)
• Antigènes de <i>Bordetella pertussis</i> :	
Anatoxine pertussique/Hémagglutinine filamenteuse	25/25 µg
• Virus poliomyélitique (Inactivé) Types 1/2/3	29/7/26 Unités d'antigène D
• Antigène de surface de l'hépatite B	10 µg
• Polyoside d' <i>Haemophilus influenzae</i> type b	12 µg
conjugué à la protéine tétanique	22-36 µg

¹ Adsorbée sur hydroxyde d'aluminium, hydraté (0,6 mg Al³⁺)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate disodique

Phosphate monopotassique

Trométamol

Saccharose

Acides aminés essentiels dont la L-phénylalanine

Hydroxyde de sodium, acide acétique ou acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable en seringue préremplie.

10 seringues préremplies (0,5 mL) sans aiguille.

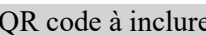
Élément du conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.

Agiter avant utilisation.

Lire la notice avant utilisation.

Scannez ici  ou visitez <https://hexyon.info.sanofi>

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le vaccin dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/829/009

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Etiquette –Seringue préremplie

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Hexyon suspension injectable
DTCaP-HepB-Hib
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 dose (0,5 mL)

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Hexyon – Etui pour flacon. Boîte de 10.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hexyon suspension injectable

Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'*haemophilus influenzae* type b, adsorbé

DTCaP-HepB-Hib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une dose¹ (0,5 mL) contient :

• Anatoxine diphtérique	≥ 20 UI (30 Lf)
• Anatoxine tétanique	≥ 40 UI (10 Lf)
• Antigènes de <i>Bordetella pertussis</i> :	
Anatoxine pertussique/Hémagglutinine filamenteuse	25/25 µg
• Virus poliomyélitique (Inactivé) Types 1/2/3	29/7/26 Unités d'antigène D
• Antigène de surface de l'hépatite B	10 µg
• Polyoside d' <i>Haemophilus influenzae</i> type b	12 µg
conjugué à la protéine tétanique	22-36 µg

¹ Adsorbée sur hydroxyde d'aluminium, hydraté (0,6 mg Al³⁺)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate disodique

Phosphate monopotassique

Trométamol

Saccharose

Acides aminés essentiels dont la L-phénylalanine

Hydroxyde de sodium, acide acétique ou acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable

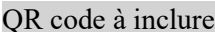
10 flacons (0,5 mL)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.

Agiter avant utilisation.

Lire la notice avant utilisation.

Scannez ici  ou visitez <https://hexyon.info.sanofi>

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le vaccin dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/829/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Etiquette –Flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Hexyon suspension injectable
DTCaP-HepB-Hib
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 dose (0,5 mL)

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Hexyon suspension injectable en seringue préremplie

Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'*Haemophilus influenzae* type b, adsorbé

Veillez lire attentivement cette notice avant de faire vacciner votre enfant car elle contient des informations importantes pour lui.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce qu'Hexyon et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'Hexyon ne soit administré à votre enfant
3. Comment Hexyon est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Hexyon
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Hexyon et dans quel cas est-il utilisé

Hexyon (DTCaP-HB-Hib) est un vaccin utilisé pour se protéger contre les maladies infectieuses.

Hexyon contribue à protéger contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les maladies graves à *Haemophilus influenzae* type b. Hexyon peut être donné aux enfants dès l'âge de six semaines.

Le vaccin agit de manière à ce que le corps développe sa propre protection (anticorps) contre les bactéries et virus responsables des maladies suivantes :

- La diphtérie, maladie infectieuse qui commence généralement par toucher la gorge, provoquant des douleurs et un gonflement pouvant entraîner une suffocation. La bactérie responsable de la maladie produit également une toxine (poison) pouvant endommager le cœur, les reins et les nerfs.
- Le tétanos, généralement causé par la pénétration de la bactérie du tétanos par une plaie profonde. La bactérie produit une toxine (poison) qui provoque des spasmes musculaires entraînant une incapacité à respirer et un risque de suffocation.
- La coqueluche est une maladie hautement infectieuse qui touche les voies respiratoires. Elle provoque une toux sévère susceptible de provoquer des difficultés à respirer. Cette toux ressemble au bruit que fait le coq lorsqu'il chante. La toux peut persister pendant un à deux mois, voire plus longtemps. La coqueluche peut aussi provoquer des infections des oreilles, des infections des bronches (bronchite) qui peuvent durer longtemps, des infections pulmonaires (pneumonie), des convulsions, des lésions cérébrales et même le décès.
- L'hépatite B est provoquée par le virus de l'hépatite B. Elle entraîne un gonflement du foie (une inflammation). Chez certaines personnes, le virus peut subsister dans le corps pendant longtemps et il peut finir par entraîner de graves problèmes de foie, y compris un cancer du foie.
- La poliomyélite (souvent appelée polio), causée par des virus qui affectent les nerfs. La poliomyélite peut entraîner la paralysie ou une faiblesse musculaire, le plus souvent des jambes. La paralysie des muscles contrôlant la respiration et la déglutition peut être fatale.
- Les infections à *Haemophilus influenzae* type b (souvent appelé Hib), infections bactériennes graves pouvant entraîner une méningite (inflammation de l'enveloppe externe du cerveau) susceptible d'entraîner des lésions cérébrales, une surdité, une épilepsie ou rendre partiellement

aveugle. L'infection peut provoquer une inflammation et un gonflement de la gorge entraînant des difficultés à avaler ou à respirer. L'infection peut toucher d'autres parties du corps comme le sang, les poumons, la peau, les os et les articulations.

Informations importantes concernant la protection conférée

- Hexyon aide à prévenir ces maladies uniquement si elles sont causées par les bactéries ou les virus ciblés par le vaccin. Votre enfant peut attraper des maladies dont les symptômes sont similaires, si elles sont dues à d'autres bactéries ou à d'autres virus.
- Ce vaccin ne contient pas de bactérie vivante ou de virus vivant et ne peut pas provoquer les maladies infectieuses contre lesquelles il protège.
- Ce vaccin ne protège pas contre les infections invasives dues à d'autres types d'*Haemophilus influenzae*. Il ne protège pas contre les méningites causées par d'autres micro-organismes.
- Hexyon ne protège pas contre les infections hépatiques causées par d'autres agents pathogènes, telles que ceux de l'hépatite A, l'hépatite C, l'hépatite E.
- Étant donné que les symptômes de l'hépatite B se développent lentement, il est possible qu'une infection non détectée soit présente lors de la vaccination. Dans ce cas, il se peut que le vaccin ne protège pas contre l'hépatite B.
- Comme pour tout autre vaccin, Hexyon ne peut pas garantir la protection de 100 % des enfants vaccinés.

2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'Hexyon ne soit administré à votre enfant

Pour être sûr qu'Hexyon convient bien à votre enfant, il est important de dire à votre médecin ou à votre infirmier/ère si l'un des cas ci-dessous s'applique à votre enfant. S'il y a quoi que ce soit que vous ne comprenez pas, demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère de vous l'expliquer.

N'utilisez jamais Hexyon si votre enfant :

- a présenté un trouble respiratoire ou un gonflement du visage (réaction anaphylactique) après l'administration d'Hexyon.
- a eu une réaction allergique
 - aux substances actives,
 - à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6,
 - au glutaraldéhyde, au formaldéhyde, à la néomycine, à la streptomycine ou à la polymyxine B, ces substances étant utilisées pendant le procédé de fabrication.
 - suite à une précédente administration d'Hexyon ou d'autres vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, l'hépatite B ou vaccins Hib.
- a souffert d'une réaction grave touchant le cerveau (encéphalopathie) dans les 7 jours suivant une précédente administration d'une dose de vaccin coquelucheux (acellulaire ou à germes entiers).
- a une maladie non contrôlée ou une maladie grave touchant le cerveau (troubles neurologiques non contrôlés) ou souffre d'une épilepsie non contrôlée.

Avertissements et précautions

Avant la vaccination, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère si votre enfant :

- présente une température modérée ou élevée ou une maladie aiguë (par ex., fièvre, mal de gorge, toux, rhume ou grippe). Il est possible que la vaccination par Hexyon doive être reportée jusqu'à ce que votre enfant se sente mieux.
- a présenté l'un des événements suivants après l'administration d'un vaccin coquelucheux, car la décision d'administrer d'autres doses de vaccin contenant la valence coquelucheuse devra être

évaluée soigneusement :

- fièvre supérieure ou égale à 40°C dans les 48 heures suivant la vaccination sans autre cause identifiable.
- collapsus (malaise brutal avec chute de la pression artérielle) ou état évoquant un état de choc avec épisode d'hypotonie-hyporéactivité (manque d'énergie) dans les 48 heures suivant la vaccination.
- pleurs persistants, inconsolables, pendant une durée de trois heures ou plus, survenant dans les 48 heures après la vaccination.
- convulsions avec ou sans fièvre, survenant dans les trois jours après la vaccination.
- a présenté précédemment un syndrome de Guillain-Barré (inflammation temporaire des nerfs provoquant une douleur, une paralysie et des troubles de la sensibilité) ou une neuropathie du plexus brachial (douleur sévère et réduction de la mobilité du bras et de l'épaule) après avoir reçu tout vaccin contenant de l'anatoxine tétanique (une forme inactivée de la toxine tétanique). Dans ce cas, la décision d'administrer de nouveau un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique devra être évaluée par votre médecin.
- suit actuellement un traitement qui supprime son système immunitaire (les défenses naturelles du corps) ou si votre enfant souffre d'une maladie qui affaiblit son système immunitaire. Dans ces cas la réponse immunitaire vis-à-vis du vaccin peut être diminuée. Il est alors habituellement recommandé d'attendre la fin du traitement ou de la maladie pour vacciner. Les enfants présentant une immunodéficience de longue durée, telle qu'une infection par le VIH (SIDA) peuvent toutefois recevoir Hexyon même si la protection dont ils bénéficieront peut ne pas être aussi bonne que celle observée chez les enfants dont le système immunitaire est normal.
- souffre d'une maladie aiguë ou chronique, dont l'insuffisance ou la défaillance rénale chronique (incapacité des reins à fonctionner correctement).
- souffre d'une maladie du cerveau non diagnostiquée ou d'une épilepsie non contrôlée. Votre médecin évaluera le bénéfice potentiel d'une vaccination.
- a, après des blessures mineures, des problèmes sanguins provoquant facilement des bleus et des saignements qui durent longtemps. Votre médecin vous dira s'il est souhaitable que votre enfant reçoive Hexyon.

Un évanouissement peut survenir après, voire avant, toute injection avec une aiguille. Aussi, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère si votre enfant s'est évanoui lors d'une précédente injection.

Autres médicaments ou vaccins et Hexyon

Informez votre médecin ou infirmier/ère si votre enfant prend, a récemment pris ou pourrait prendre d'autres médicaments ou vaccins.

Hexyon peut être administré en même temps que d'autres vaccins, tels que les vaccins pneumococciques polysaccharidiques conjugués, vaccins rougeole-oreillons-rubéole, vaccins contre la varicelle, vaccins rotavirus ou les vaccins méningococciques.

Lorsqu'il est administré en même temps que d'autres vaccins, Hexyon sera administré à des sites d'injections différents.

Hexyon contient de la phénylalanine, du potassium et du sodium

Hexyon contient 85 microgrammes de phénylalanine par dose de 0,5 mL. La phénylalanine peut être dangereuse pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par un défaut d'élimination de la phénylalanine et son accumulation dans le corps.

Hexyon contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium et moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est considéré comme essentiellement « sans potassium » et « sans sodium ».

3. Comment Hexyon est-il administré

Hexyon sera administré à votre enfant par un médecin ou un(e) infirmier/ère formés à l'utilisation des vaccins et équipés pour la prise en charge des cas, peu fréquents, de réaction allergique grave survenant après l'injection (voir rubrique 4 « Effets indésirables éventuels »).

Hexyon s'administre en injection dans un muscle (voie intramusculaire IM) du haut de la cuisse ou du

bras de votre enfant. Le vaccin ne sera jamais administré dans un vaisseau sanguin ou sous la peau.

Le schéma posologique est le suivant :

Première série de vaccinations (primovaccination)

Votre enfant recevra soit deux injections espacées de deux mois, soit trois injections espacées d'un à deux mois (intervalle d'au moins 4 semaines entre chaque injection). Ce vaccin doit être utilisé conformément au calendrier de vaccination local.

Injections supplémentaires (rappel)

Après la première série de vaccinations, votre enfant devra recevoir une dose de rappel, conformément à la réglementation locale en vigueur, au moins 6 mois après la dernière dose de la série. Votre médecin vous dira quand cette dose devra être administrée.

Si votre enfant manque une dose d'Hexyon

Si votre enfant manque une injection prévue, il est important que vous en discutiez avec votre médecin ou infirmier/ère. Il (elle) décidera du moment auquel la dose manquée doit être administrée. Il est important de suivre les instructions du médecin ou de l'infirmier/ère afin que votre enfant termine sa série d'injections. Dans le cas contraire, il risque de ne pas être complètement protégé contre les maladies.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce vaccin, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce vaccin peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques graves (réaction anaphylactique)

Si l'un de ces symptômes survient alors que votre enfant a déjà quitté l'endroit où il a reçu son injection, vous devez IMMEDIATEMENT consulter un médecin :

- une difficulté à respirer
- une coloration bleue de la langue ou des lèvres
- une éruption cutanée
- un gonflement du visage ou du cou
- malaise soudain et grave avec une baisse de la pression artérielle entraînant des sensations vertigineuses et perte de conscience, accélération du rythme cardiaque associée à des troubles respiratoires

Lorsque ces signes ou symptômes (signes ou symptômes d'une réaction anaphylactique) surviennent, ils se développent en général rapidement après l'injection et alors que l'enfant se trouve encore au centre médical ou au cabinet du médecin.

Des réactions allergiques graves, bien que rares (touchant jusqu'à 1 personne sur 1 000), peuvent survenir après cette vaccination.

Autres effets indésirables

Si votre enfant présente l'un des effets indésirables décrits ci-dessous, veuillez en informer votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

- Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :
 - perte d'appétit (anorexie)
 - pleurs

- somnolence
- vomissements
- fièvre (température de 38°C ou plus)
- irritabilité
- douleur, rougeur ou gonflement au site d'injection
- Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :
 - pleurs anormaux (pleurs prolongés)
 - diarrhée
 - durcissement au site d'injection (induration)
- Effets indésirables peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :
 - réaction allergique
 - forte fièvre (température de 39,6°C ou plus)
 - boule (nodule) au site d'injection
- Effets indésirables rares (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :
 - Eruption cutanée
 - Grandes réactions au point d'injection, supérieures à 5 cm, avec un gonflement du membre pouvant s'étendre jusqu'aux articulations de chaque côté du point d'injection. Ces réactions apparaissent 24 à 72 heures après la vaccination et peuvent être associées à des symptômes de type rougeur, chaleur, sensibilité ou douleur au site d'injection. Elles disparaissent en 3 à 5 jours sans traitement.
 - Convulsions avec ou sans fièvre.
- Effets indésirables très rares (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) :
 - Périodes pendant lesquelles votre enfant semble être en état de choc ou est pâle, ne réagit pas, (hypotonie ou épisodes d'hypotonie-hyporéactivité, EHH).

Effets indésirables potentiels

D'autres effets indésirables, non mentionnés ci-dessus, ont été rapportés occasionnellement avec d'autres vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, l'hépatite B ou des vaccins Hib et non directement avec Hexyon :

- Une inflammation temporaire des nerfs provoquant douleurs, paralysie et troubles de la sensibilité (syndrome de Guillain-Barré) ou une douleur sévère et réduction de la mobilité du bras et de l'épaule (neuropathie du plexus brachial) ont été rapportés suite à l'administration d'un vaccin contenant l'anatoxine tétanique.
- Une inflammation de plusieurs nerfs provoquant des troubles sensoriels ou une faiblesse dans les membres (polyradiculonévrite), une paralysie faciale, des troubles visuels, une baisse ou une perte soudaine de la vision (névrite optique), une maladie inflammatoire du cerveau et de la moelle épinière (démýélinisation du système nerveux central, sclérose en plaques) ont été rapportés après administration d'un vaccin hépatite B.
- Un gonflement ou une inflammation du cerveau (encéphalopathie/encéphalite).
- Chez les nourrissons nés grands prématurés (à 28 semaines de grossesse ou moins) des pauses respiratoires peuvent survenir pendant 2 à 3 jours après la vaccination.
- Gonflement d'un ou des deux pieds ou membres inférieurs, pouvant s'accompagner d'une coloration bleutée de la peau (cyanose), de rougeurs, ou de petites taches de sang sous la peau (purpura transitoire) et de pleurs sévères, survenant généralement après les premières injections (primovaccination) par un vaccin contenant la valence Haemophilus influenzae type b. Si cette réaction se produit, elle apparaît principalement dans les premières heures suivant la vaccination. Les symptômes disparaissent complètement dans les 24 heures sans nécessiter de traitement.

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Hexyon

Tenir ce vaccin hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce vaccin après la date de péremption mentionnée sur la boîte et l'étiquette après EXP.

La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver le vaccin dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Hexyon

- Les substances actives par dose (0,5 mL) ¹ sont :	
Anatoxine diphtérique	pas moins de 20 UI ^{2,4} (30 Lf)
Anatoxine tétanique	pas moins de 40 UI ^{3,4} (30 Lf)
Antigènes de Bordetella pertussis	
Anatoxine pertussique	25 microgrammes
Hémagglutinine filamenteuse	25 microgrammes
Virus poliomyélitique (Inactivé) ⁵	
Type 1 (Mahoney)	29 Unités d'antigène D ⁶
Type 2 (MEF-1)	7 Unités d'antigène D ⁶
Type 3 (Saukett)	26 Unités d'antigène D ⁶
Antigène de surface de l'hépatite B ⁷	10 microgrammes
Polyoside d' <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Polyribosyl Ribitol Phosphate)	12 microgrammes
conjugué à la protéine tétanique	22-36 microgrammes

¹ Adsorbée sur hydroxyde d'aluminium, hydraté (0,6 mg Al³⁺)

² Comme limite inférieure de confiance ($p = 0,95$) et pas moins de 30 UI comme valeur moyenne

³ Comme limite inférieure de confiance ($p = 0,95$)

⁴ Ou activité équivalente déterminée par une évaluation de l'immunogénicité

⁵ Cultivé sur cellules Vero

⁶ Ces quantités d'antigène sont strictement les mêmes que celles précédemment exprimées en unité d'antigène D 40-8-32, pour les virus de type 1, 2 et 3 respectivement, lorsqu'elles sont mesurées par une autre méthode immunochimique appropriée

⁷ Produit sur cellules de levure *Hansenula polymorpha* selon une technologie d'ADN recombinant

- Les autres composants sont:

Phosphate disodique, phosphate monopotassique, trométamol, saccharose, acides aminés essentiels dont la L-phénylalanine, hydroxyde de sodium et/ou acide acétique et/ou acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), et eau pour préparations injectables.

Le vaccin peut contenir des traces de glutaraldéhyde, de formaldéhyde, de néomycine, de streptomycine et de polymyxine B.

Qu'est-ce qu'Hexyon et contenu de l'emballage extérieur

Hexyon se présente sous forme de suspension injectable en seringue préremplie (0,5 mL).

Hexyon est disponible en boîte de 1, 10 ou 50 seringues préremplies, sans aiguille.

Hexyon est disponible en boîte de 1 ou 10 seringues préremplies, avec 1 aiguille séparée.
Hexyon est disponible en boîte de 1 ou 10 seringues préremplies, avec 2 aiguilles séparées.
Hexyon est disponible en conditionnement multiple comprenant 5 boîtes, contenant chacune 10 seringues préremplies, sans aiguille.
Hexyon est disponible en boîte de 1 ou 10 seringues préremplies, avec 1 aiguille sécurisée séparée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Une fois agité, l'aspect normal du vaccin est une suspension blanchâtre, trouble.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

Fabricant

Sanofi Pasteur, 1541 avenue Marcel Mérieux, 69280 Marcy l'Etoile, France

Sanofi Pasteur, Parc Industriel d'Incarville, 27100 Val de Reuil, France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium Tel: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UAB Tel: +370 5 236 91 40
България Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0)2 4942 480	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium Tel: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország SANOFI-AVENTIS Zrt Tel: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.r.l. Tel: +39 02 39394 275
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Sanofi B.V. Tel: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel: +372 640 10 30	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα BIANE A.E. Τηλ: +30.210.8009111	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi sp. z o.o. Tel: +48 22 280 00 00
France Sanofi Winthrop Industrie Tel: 0800 222 555 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o. Tel: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel: +40 21 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija Swixx Biopharma d.o.o Tel: +386 235 51 00
Ísland Vistor Tel: +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o. Tel: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l. Tel: 800536389	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος C.A. Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel: +371 6 6164 750	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

La dernière information approuvée sur ce vaccin est disponible sur l'URL suivante : <https://hexyon.info.sanofi> ou en scannant le QR code à l'aide d'un appareil mobile.
QR code à inclure

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

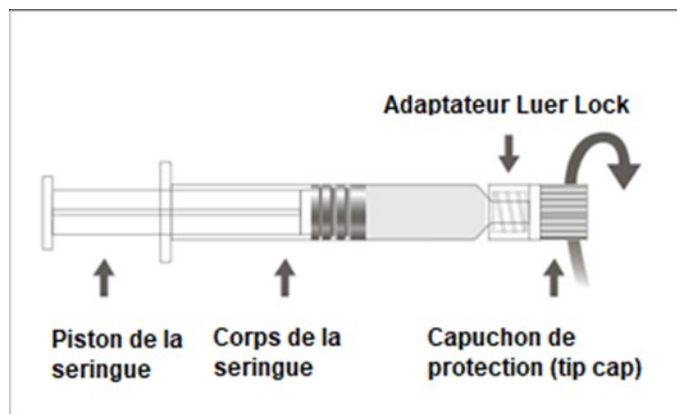
- Agiter la seringue préremplie pour homogénéiser le contenu.
- Hexyon ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.
- Hexyon doit être administré par voie intramusculaire. Les sites d'injection recommandés sont la partie antérolatérale du haut de la cuisse (site de préférence) chez le nourrisson et le jeune enfant, ou le muscle deltoïde chez l'enfant plus âgé (possible à partir de l'âge de 15 mois). Ne pas utiliser les voies intradermique ou intraveineuse. Ne pas injecter par voie intravasculaire : s'assurer que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin.
- N'utilisez pas les seringues préremplies si la boîte est endommagée.

Préparation et administration :

La seringue contenant la suspension injectable doit être inspectée visuellement avant administration. En cas de présence de particules étrangères, de fuite, d'activation prématurée du piston ou d'embout défectueux, jeter la seringue préremplie.

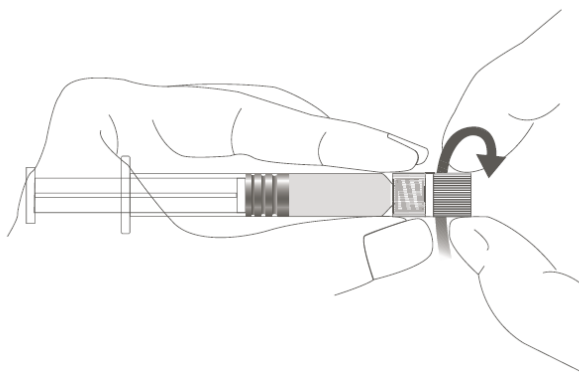
La seringue est destinée à un usage unique et ne doit pas être réutilisée.

Figure A : seringue Luer Lock avec un capuchon de protection (tip cap) rigide



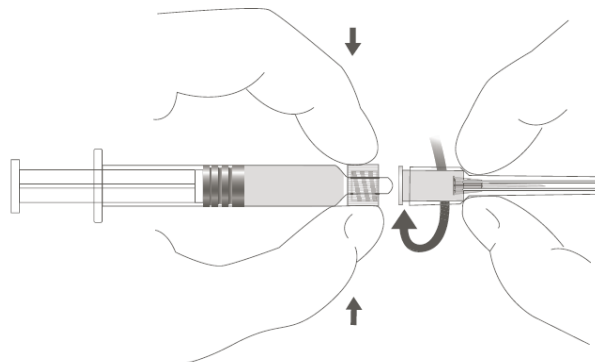
Etape 1 :

En tenant l'adaptateur Luer Lock d'une main (éviter de tenir le piston ou le corps de la seringue), dévisser le capuchon de protection (tip cap) en le tournant.



Etape 2 :

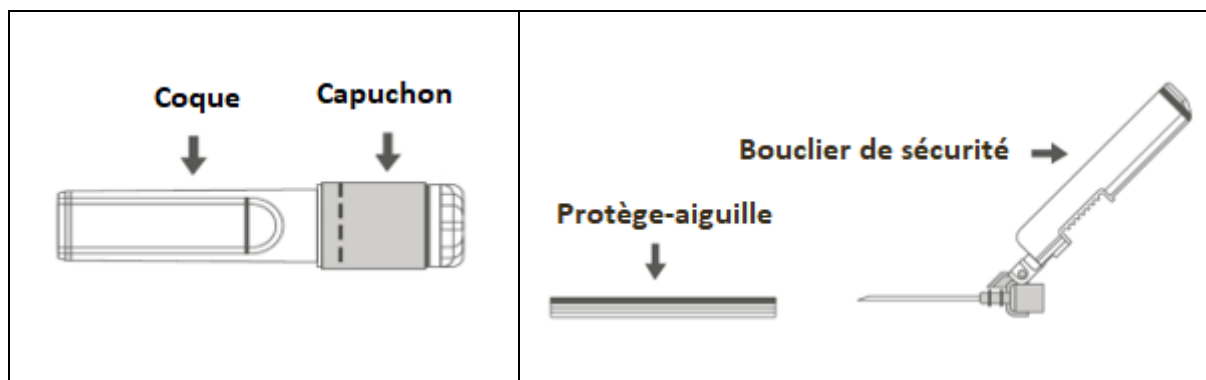
Pour fixer l'aiguille à la seringue, visser doucement l'aiguille à l'adaptateur Luer Lock jusqu'à sentir une légère résistance.



<Instructions d'utilisation de l'aiguille sécurisée avec la seringue préremplie Luer Lock :

Figure B : Aiguille sécurisée (à l'intérieur de la coque)

Figure C : Composants de l'aiguille sécurisée (préparée pour l'utilisation)



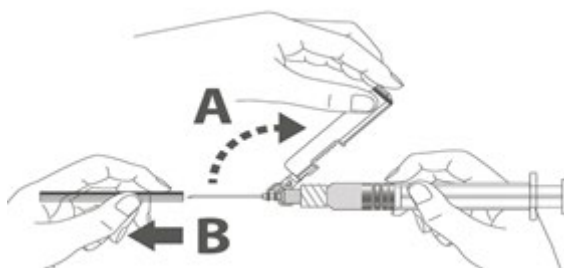
Suivre les étapes 1 et 2 ci-dessus pour préparer la seringue Luer Lock et la fixation de l'aiguille.

Étape 3 : Retirer la coque de l'aiguille sécurisée en tirant tout droit. L'aiguille est recouverte par le bouclier de sécurité et le protège-aiguille.

Étape 4 :

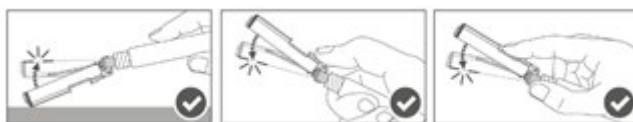
A : soulever le bouclier de sécurité en l'écartant de l'aiguille et en le poussant vers le corps de la seringue selon l'angle indiqué.

B : Retirez le protège-aiguille en tirant tout droit.



Étape 5 : Une fois l'injection terminée, verrouiller (activer) **avec une seule main** le bouclier de sécurité à l'aide de l'une des trois (3) techniques illustrées : activation à l'aide d'une surface, du pouce ou de l'index.

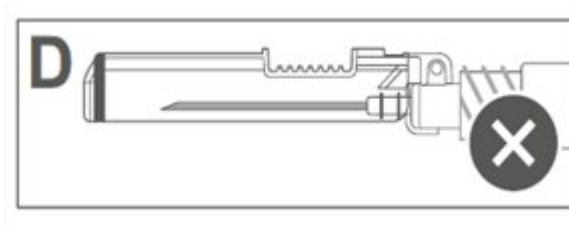
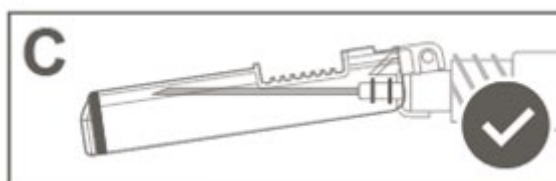
Remarque : L'activation est vérifiée par un « clic » sonore et/ou tactile.



Étape 6: Inspecter visuellement l'activation du bouclier de sécurité. Le bouclier de sécurité doit être **entièrement verrouillé (activé)**, comme indiqué sur l'image C.

Remarque : Lorsqu'il est entièrement verrouillé (activé), l'aiguille doit faire un angle avec le bouclier de sécurité.

L'image D indique que le bouclier de sécurité n'est **PAS complètement verrouillé (non activé)**.



Attention : Ne pas essayer de déverrouiller (désactiver) le dispositif de sécurité en forçant l'aiguille à sortir du bouclier de sécurité.

>

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Notice : information de l'utilisateur

Hexyon suspension injectable

Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'*Haemophilus influenzae* type b, adsorbé

Veillez lire attentivement cette notice avant de faire vacciner votre enfant car elle contient des informations importantes pour lui.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce qu'Hexyon et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'Hexyon ne soit administré à votre enfant
3. Comment Hexyon est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Hexyon
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Hexyon et dans quel cas est-il utilisé

Hexyon (DTCaP-HB-Hib) est un vaccin utilisé pour se protéger contre les maladies infectieuses.

Hexyon contribue à protéger contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les maladies graves à *Haemophilus influenzae* type b. Hexyon peut être donné aux enfants dès l'âge de six semaines.

Le vaccin agit de manière à ce que le corps développe sa propre protection (anticorps) contre les bactéries et virus responsables des maladies suivantes :

- La diphtérie, maladie infectieuse qui commence généralement par toucher la gorge, provoquant des douleurs et un gonflement pouvant entraîner une suffocation. La bactérie responsable de la maladie produit également une toxine (poison) pouvant endommager le cœur, les reins et les nerfs.
- Le tétanos, généralement causé par la pénétration de la bactérie du tétanos par une plaie profonde. La bactérie produit une toxine (poison) qui provoque des spasmes musculaires entraînant une incapacité à respirer et un risque de suffocation.
- La coqueluche est une maladie hautement infectieuse qui touche les voies respiratoires. Elle provoque une toux sévère susceptible de provoquer des difficultés à respirer. Cette toux ressemble au bruit que fait le coq lorsqu'il chante. La toux peut persister pendant un à deux mois, voire plus longtemps. La coqueluche peut aussi provoquer des infections des oreilles, des infections des bronches (bronchite) qui peuvent durer longtemps, des infections pulmonaires (pneumonie), des convulsions, des lésions cérébrales et même le décès.
- L'hépatite B est provoquée par le virus de l'hépatite B. Elle entraîne un gonflement du foie (une inflammation). Chez certaines personnes, le virus peut subsister dans le corps pendant longtemps et il peut finir par entraîner de graves problèmes de foie, y compris un cancer du foie.
- La poliomyélite (souvent appelée polio), causée par des virus qui affectent les nerfs. La poliomyélite peut entraîner la paralysie ou une faiblesse musculaire, le plus souvent des jambes. La paralysie des muscles contrôlant la respiration et la déglutition peut être fatale.
- Les infections à *Haemophilus influenzae* type b (souvent appelé Hib), infections bactériennes graves pouvant entraîner une méningite (inflammation de l'enveloppe externe du cerveau)

susceptible d'entraîner des lésions cérébrales, une surdité, une épilepsie ou rendre partiellement aveugle. L'infection peut provoquer une inflammation et un gonflement de la gorge entraînant des difficultés à avaler ou à respirer. L'infection peut toucher d'autres parties du corps comme le sang, les poumons, la peau, les os et les articulations.

Informations importantes concernant la protection conférée

- Hexyon aide à prévenir ces maladies uniquement si elles sont causées par les bactéries ou les virus ciblés par le vaccin. Votre enfant peut attraper des maladies dont les symptômes sont similaires, si elles sont dues à d'autres bactéries ou à d'autres virus.
- Ce vaccin ne contient pas de bactérie vivante ou de virus vivant et ne peut pas provoquer les maladies infectieuses contre lesquelles il protège.
- Ce vaccin ne protège pas contre les infections invasives dues à d'autres types d'*Haemophilus influenzae*. Il ne protège pas contre les méningites causées par d'autres micro-organismes.
- Hexyon ne protège pas contre les infections hépatiques causées par d'autres agents pathogènes, telles que ceux de l'hépatite A, l'hépatite C, l'hépatite E.
- Étant donné que les symptômes de l'hépatite B se développent lentement, il est possible qu'une infection non détectée soit présente lors de la vaccination. Dans ce cas, il se peut que le vaccin ne protège pas contre l'hépatite B.
- Comme pour tout autre vaccin, Hexyon ne peut pas garantir la protection de 100 % des enfants vaccinés.

2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'Hexyon ne soit administré à votre enfant

Pour être sûr qu'Hexyon convient bien à votre enfant, il est important de dire à votre médecin ou à votre infirmier/ère si l'un des cas ci-dessous s'applique à votre enfant. S'il y a quoi que ce soit que vous ne comprenez pas, demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère de vous l'expliquer.

N'utilisez jamais Hexyon si votre enfant :

- a présenté un trouble respiratoire ou un gonflement du visage (réaction anaphylactique) après l'administration d'Hexyon.
- a eu une réaction allergique
 - aux substances actives,
 - à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6,
 - au glutaraldéhyde, au formaldéhyde, à la néomycine, à la streptomycine ou à la polymyxine B, ces substances étant utilisées pendant le procédé de fabrication.
 - suite à une précédente administration d'Hexyon ou d'autres vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, l'hépatite B ou vaccins Hib.
- a souffert d'une réaction grave touchant le cerveau (encéphalopathie) dans les 7 jours suivant une précédente administration d'une dose de vaccin coquelucheux (acellulaire ou à germes entiers).
- a une maladie non contrôlée ou une maladie grave touchant le cerveau (troubles neurologiques non contrôlés) ou souffre d'une épilepsie non contrôlée.

Avertissements et précautions

Avant la vaccination, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère si votre enfant :

- présente une température modérée ou élevée ou une maladie aiguë (par ex., fièvre, mal de gorge, toux, rhume ou grippe). Il est possible que la vaccination par Hexyon doive être reportée jusqu'à ce que votre enfant se sente mieux.
- a présenté l'un des événements suivants après l'administration d'un vaccin coquelucheux, car la

décision d'administrer d'autres doses de vaccin contenant la valence coquelucheuse devra être évaluée soigneusement :

- fièvre supérieure ou égale à 40°C dans les 48 heures suivant la vaccination sans autre cause identifiable.
- collapsus (malaise brutal avec chute de la pression artérielle) ou état évoquant un état de choc avec épisode d'hypotonie-hyporéactivité (manque d'énergie) dans les 48 heures suivant la vaccination.
- pleurs persistants, inconsolables, pendant une durée de trois heures ou plus, survenant dans les 48 heures après la vaccination.
- convulsions avec ou sans fièvre, survenant dans les trois jours après la vaccination.
- a présenté précédemment un syndrome de Guillain-Barré (inflammation temporaire des nerfs provoquant une douleur, une paralysie et des troubles de la sensibilité) ou une neuropathie du plexus brachial (douleur sévère et réduction de la mobilité du bras et de l'épaule) après avoir reçu tout vaccin contenant de l'anatoxine tétanique (une forme inactivée de la toxine tétanique). Dans ce cas, la décision d'administrer de nouveau un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique devra être évaluée par votre médecin.
- suit actuellement un traitement qui supprime son système immunitaire (les défenses naturelles du corps) ou si votre enfant souffre d'une maladie qui affaiblit son système immunitaire. Dans ces cas la réponse immunitaire vis-à-vis du vaccin peut être diminuée. Il est alors habituellement recommandé d'attendre la fin du traitement ou de la maladie pour vacciner. Les enfants présentant une immunodéficience de longue durée, telle qu'une infection par le VIH (SIDA) peuvent toutefois recevoir Hexyon même si la protection dont ils bénéficieront peut ne pas être aussi bonne que celle observée chez les enfants dont le système immunitaire est normal.
- souffre d'une maladie aiguë ou chronique, dont l'insuffisance ou la défaillance rénale chronique (incapacité des reins à fonctionner correctement).
- souffre d'une maladie du cerveau non diagnostiquée ou d'une épilepsie non contrôlée. Votre médecin évaluera le bénéfice potentiel d'une vaccination.
- a, après des blessures mineures, des problèmes sanguins provoquant facilement des bleus et des saignements qui durent longtemps. Votre médecin vous dira s'il est souhaitable que votre enfant reçoive Hexyon.

Un évanouissement peut survenir après, voire avant, toute injection avec une aiguille. Aussi, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère si votre enfant s'est évanoui lors d'une précédente injection.

Autres médicaments ou vaccins et Hexyon

Informez votre médecin ou infirmier/ère si votre enfant prend, a récemment pris ou pourrait prendre d'autres médicaments ou vaccins.

Hexyon peut être administré en même temps que d'autres vaccins, tels que les vaccins pneumococciques polysaccharidiques conjugués, vaccins rougeole-oreillons-rubéole, vaccins contre la varicelle, vaccins rotavirus ou les vaccins méningococciques.

Lorsqu'il est administré en même temps que d'autres vaccins, Hexyon sera administré à des sites d'injections différents.

Hexyon contient de la phénylalanine, du potassium et du sodium

Hexyon contient 85 microgrammes de phénylalanine par dose de 0,5 mL. La phénylalanine peut être dangereuse pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par un défaut d'élimination de la phénylalanine et son accumulation dans le corps.

Hexyon contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium et moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est considéré comme essentiellement « sans potassium » et « sans sodium ».

3. Comment Hexyon est-il administré

Hexyon sera administré à votre enfant par un médecin ou un(e) infirmier/ère formés à l'utilisation des vaccins et équipés pour la prise en charge des cas, peu fréquents, de réaction allergique grave survenant après l'injection (voir rubrique 4 « Effets indésirables éventuels »).

Hexyon s'administre en injection dans un muscle (voie intramusculaire IM) du haut de la cuisse ou du bras de votre enfant. Le vaccin ne sera jamais administré dans un vaisseau sanguin ou sous la peau.

Le schéma posologique est le suivant :

Première série de vaccinations (primovaccination)

Votre enfant recevra soit deux injections espacées de deux mois, soit trois injections espacées d'un à deux mois (intervalle d'au moins 4 semaines entre chaque injection). Ce vaccin doit être utilisé conformément au calendrier de vaccination local.

Injections supplémentaires (rappel)

Après la première série de vaccinations, votre enfant devra recevoir une dose de rappel, conformément à la réglementation locale en vigueur, au moins 6 mois après la dernière dose de la série. Votre médecin vous dira quand cette dose devra être administrée.

Si votre enfant manque une dose d'Hexyon

Si votre enfant manque une injection prévue, il est important que vous en discutiez avec votre médecin ou infirmier/ère. Il (elle) décidera du moment auquel la dose manquée doit être administrée. Il est important de suivre les instructions du médecin ou de l'infirmier/ère afin que votre enfant termine sa série d'injections. Dans le cas contraire, il risque de ne pas être complètement protégé contre les maladies.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce vaccin, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce vaccin peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques graves (réaction anaphylactique)

Si l'un de ces symptômes survient alors que votre enfant a déjà quitté l'endroit où il a reçu son injection, vous devez IMMEDIATEMENT consulter un médecin :

- une difficulté à respirer
- une coloration bleue de la langue ou des lèvres
- une éruption cutanée
- un gonflement du visage ou du cou
- malaise soudain et grave avec une baisse de la pression artérielle entraînant des sensations vertigineuses et perte de conscience, accélération du rythme cardiaque associée à des troubles respiratoires

Lorsque ces signes ou symptômes (signes ou symptômes d'une réaction anaphylactique) surviennent, ils se développent en général rapidement après l'injection et alors que l'enfant se trouve encore au centre médical ou au cabinet du médecin.

Des réactions allergiques graves, bien que rares (touchant jusqu'à 1 personne sur 1 000), peuvent survenir après cette vaccination.

Autres effets indésirables

Si votre enfant présente l'un des effets indésirables décrits ci-dessous, veuillez en informer votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

- Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :
 - perte d'appétit (anorexie)

- pleurs
- somnolence
- vomissements
- fièvre (température de 38°C ou plus)
- irritabilité
- douleur, rougeur ou gonflement au site d'injection
- Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :
 - pleurs anormaux (pleurs prolongés)
 - diarrhée
 - durcissement au site d'injection (induration)
- Effets indésirables peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :
 - réaction allergique
 - forte fièvre (température de 39,6°C ou plus)
 - boule (nodule) au site d'injection
- Effets indésirables rares (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :
 - Eruption cutanée
 - Grandes réactions au point d'injection, supérieures à 5 cm, avec un gonflement du membre pouvant s'étendre jusqu'aux articulations de chaque côté du point d'injection. Ces réactions apparaissent 24 à 72 heures après la vaccination et peuvent être associées à des symptômes de type rougeur, chaleur, sensibilité ou douleur au site d'injection. Elles disparaissent en 3 à 5 jours sans traitement.
 - Convulsions avec ou sans fièvre.
- Effets indésirables très rares (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) :
 - Périodes pendant lesquelles votre enfant semble être en état de choc ou est pâle, ne réagit pas, (hypotonie ou épisodes d'hypotonie-hyporéactivité, EHH).

Effets indésirables potentiels

D'autres effets indésirables, non mentionnés ci-dessus, ont été rapportés occasionnellement avec d'autres vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, l'hépatite B ou des vaccins Hib et non directement avec Hexyon :

- Une inflammation temporaire des nerfs provoquant douleurs, paralysie et troubles de la sensibilité (syndrome de Guillain-Barré) ou une douleur sévère et réduction de la mobilité du bras et de l'épaule (neuropathie du plexus brachial) ont été rapportés suite à l'administration d'un vaccin contenant l'anatoxine tétanique.
- Une inflammation de plusieurs nerfs provoquant des troubles sensoriels ou une faiblesse dans les membres (polyradiculonévrite), une paralysie faciale, des troubles visuels, une baisse ou une perte soudaine de la vision (névrite optique), une maladie inflammatoire du cerveau et de la moelle épinière (démýélinisation du système nerveux central, sclérose en plaques) ont été rapportés après administration d'un vaccin hépatite B.
- Un gonflement ou une inflammation du cerveau (encéphalopathie/encéphalite).
- Chez les nourrissons nés grands prématurés (à 28 semaines de grossesse ou moins) des pauses respiratoires peuvent survenir pendant 2 à 3 jours après la vaccination.
- Gonflement d'un ou des deux pieds ou membres inférieurs, pouvant s'accompagner d'une coloration bleutée de la peau (cyanose), de rougeurs, ou de petites taches de sang sous la peau (purpura transitoire) et de pleurs sévères, survenant généralement après les premières injections (primovaccination) par un vaccin contenant la valence *Haemophilus influenzae* type b. Si cette réaction se produit, elle apparaît principalement dans les premières heures suivant la vaccination. Les symptômes disparaissent complètement dans les 24 heures sans nécessiter de traitement.

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir

davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Hexyon

Tenir ce vaccin hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce vaccin après la date de péremption mentionnée sur la boîte et l'étiquette après EXP.

La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver le vaccin dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Hexyon

- Les substances actives par dose (0,5 mL)¹ sont :

Anatoxine diphtérique	pas moins de 20 UI ^{2,4} (30 Lf)
Anatoxine tétanique	pas moins de 40 UI ^{3,4} (10 Lf)
Antigènes de Bordetella pertussis	
Anatoxine pertussique	25 microgrammes
Hémagglutinine filamenteuse	25 microgrammes
Virus poliomyélitique (Inactivé) ⁵	
Type 1 (Mahoney)	29 Unités d'antigène D ⁶
Type 2 (MEF-1)	7 Unités d'antigène D ⁶
Type 3 (Saukett)	26 Unités d'antigène D ⁶
Antigène de surface de l'hépatite B ⁷	10 microgrammes
Polyoside d'Haemophilus influenzae type b (Polyribosyl Ribitol Phosphate)	12 microgrammes
conjugué à la protéine tétanique	22-36 microgrammes

¹ Adsorbée sur hydroxyde d'aluminium, hydraté (0,6 mg Al³⁺)

² Comme limite inférieure de confiance ($p = 0,95$) et pas moins de 30 UI comme valeur moyenne

³ Comme limite inférieure de confiance ($p = 0,95$)

⁴ Ou activité équivalente déterminée par une évaluation de l'immunogénicité

⁵ Cultivé sur cellules Vero

⁶ Ces quantités d'antigène sont strictement les mêmes que celles précédemment exprimées en unité d'antigène D 40-8-32, pour les virus de type 1, 2 et 3 respectivement, lorsqu'elles sont mesurées par une autre méthode immunochimique appropriée

⁷ Produit sur cellules de levure *Hansenula polymorpha* selon une technologie d'ADN recombinant

- Les autres composants sont:

Phosphate disodique, phosphate monopotassique, trométamol, saccharose, acides aminés essentiels dont la L-phénylalanine, hydroxyde de sodium et/ou acide acétique et/ou acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), et eau pour préparations injectables.

Le vaccin peut contenir des traces de glutaraldéhyde, de formaldéhyde, de néomycine, de streptomycine et de polymyxine B.

Qu'est-ce qu'Hexyon et contenu de l'emballage extérieur

Hexyon se présente sous forme de suspension injectable en flacon (0,5 mL). Hexyon est disponible en boîte de 10 flacons.

Une fois agité, l'aspect normal du vaccin est une suspension blanchâtre, trouble.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

Fabricant

Sanofi Pasteur, 1541 avenue Marcel Mérieux, 69280 Marcy l'Etoile, France

Sanofi Pasteur, Parc Industriel d'Incarville, 27100 Val de Reuil, France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium Tel: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UAB Tel: +370 5 236 91 40
България Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0)2 4942 480	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium Tel: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország SANOFI-AVENTIS Zrt Tel: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.r.l. Tel: +39 02 39394 275
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Sanofi B.V. Tel: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel: +372 640 10 30	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα BIANE A.E. Τηλ: +30.210.8009111	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi Sp. z o.o. Tel: +48 22 280 00 00
France Sanofi Winthrop Industrie Tel: 0800 222 555 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o. Tel: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel: +40 21 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija Swixx Biopharma d.o.o Tel: +386 235 51 00
Ísland Vistor Tel: +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o. Tel: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l. Tel: 800536389	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος C.A. Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel: +371 6 6164 750	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

La dernière information approuvée sur ce vaccin est disponible sur l'URL suivante : <https://hexyon.info.sanofi> ou en scannant le QR code à l'aide d'un appareil mobile.
QR code à inclure

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

- Le flacon est destiné à un usage unique et ne doit pas être réutilisé.
- Agiter le flacon pour homogénéiser le contenu.
- Prélever une dose de 0,5 mL en utilisant une seringue pour injections.
- Hexyon ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.
- Hexyon doit être administré par voie intramusculaire. Les sites d'injection recommandés sont la partie antérolatérale du haut de la cuisse (site de préférence) chez le nourrisson et le jeune enfant, ou le muscle deltoïde chez l'enfant plus âgé (possible à partir de l'âge de 15 mois).
Ne pas utiliser les voies intradermique ou intraveineuse. Ne pas injecter par voie intravasculaire : s'assurer que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin.
- N'utilisez pas les flacons si la boîte est endommagée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

IT



COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE

Bruxelles, 06-IV-2006
C(2006)1565

DECISIONE DELLA COMMISSIONE

del 06-IV-2006

che accorda a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio l'autorizzazione ad immettere in commercio il "ProQuad - Vaccino del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella (vivo)", un medicinale per uso umano

(IL TESTO IN LINGUA FRANCESE È IL SOLO FACENTE FEDE)

EN

EN

DECISIONE DELLA COMMISSIONE

del 06-IV-2006

che accorda a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio l'autorizzazione ad immettere in commercio il "ProQuad - Vaccino del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella (vivo)", un medicinale per uso umano

(Testo rilevante ai fini del SEE)

LA COMMISSIONE DELLE COMUNITA EUROPEE

visto il trattato che istituisce la Comunità europea,
visto il regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio, del 22 luglio 1993, che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un'agenzia europea di valutazione dei medicinali¹,

visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali², in particolare l'articolo 10, paragrafo 2,

vista la domanda presentata il 18 ottobre 2004 dalla Aventis Pasteur MSD SNC ai sensi dell'articolo 4, paragrafo 1 del regolamento (CEE) n. 2309/93,

visto il/i parere/i dell'agenzia europea per i medicinali, formulato/i il 23 febbraio 2006 dal comitato per i medicinali per uso umano,

considerando quanto segue:

- (1) Il medicinale "ProQuad - Vaccino del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella (vivo)" risponde ai requisiti della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano³.
- (2) È pertanto opportuno rilasciare l'autorizzazione all'immissione in commercio per tale medicinale.

¹ GU L 214 del 24.8.1993, pag. 1; regolamento modificato da ultimo dal regolamento (CE) n. 1647/2003 (GU L 245 del 29.9.2003, pag. 19).

² GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1

³ GU L 311 del 28.11.2001, pag.67; direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 2004/27/CE (GU L 136 del 30-4-2004, pag.34)

- (3) Le misure di cui alla presente decisione sono conformi al parere del comitato permanente per i medicinali per uso umano,

HA ADOTTATO LA PRESENTE DECISIONE:

Articolo 1

Al medicinale "ProQuad - Vaccino del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella (vivo)", le cui caratteristiche sono riepilogate nell'allegato I della presente decisione, è concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio di cui all'articolo 3 del regolamento (CE) n. 726/2004. Il "ProQuad - Vaccino del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella (vivo)" viene iscritto nel registro comunitario dei medicinali coi numeri

EU/1/05/323/001	ProQuad - 0,5 ml - Polvere e solvente per sospensione iniettabile - Uso sottocutaneo - polvere: flaconcino (vetro); solvente: flaconcino (vetro) - 0,5 ml - 1 flaconcino + 1 flaconcino
EU/1/05/323/002	ProQuad - 0,5 ml - Polvere e solvente per sospensione iniettabile - Uso sottocutaneo - polvere: flaconcino (vetro); solvente: flaconcino (vetro) - 0,5 ml - 10 flaconcini +10 flaconcini
EU/1/05/323/003	ProQuad - 0,5 ml - Polvere e solvente per sospensione iniettabile - Uso sottocutaneo - polvere: flaconcino (vetro); solvente: siringa preriempita (vetro) - 0,5 ml - 1 flaconcino + 1 siringa preriempita con ago presaldato
EU/1/05/323/004	ProQuad - 0,5 ml - Polvere e solvente per sospensione iniettabile - Uso sottocutaneo - polvere: flaconcino (vetro); solvente: siringa preriempita (vetro) - 0,5 ml - 10 flaconcini +10 siringhe preriempite con ago presaldato
EU/1/05/323/005	ProQuad - 0,5 ml - Polvere e solvente per sospensione iniettabile - Uso sottocutaneo - polvere: flaconcino (vetro); solvente: siringa preriempita (vetro) - 0,5 ml - 1 flaconcino + 1 siringa preriempita senza ago
EU/1/05/323/006	ProQuad - 0,5 ml - Polvere e solvente per sospensione iniettabile - Uso sottocutaneo - polvere: flaconcino (vetro); solvente: siringa preriempita (vetro) - 0,5 ml - 10 flaconcini +10 siringhe preriempite senza ago
EU/1/05/323/007	ProQuad - 0,5 ml - Polvere e solvente per sospensione iniettabile - Uso sottocutaneo - polvere: flaconcino (vetro); solvente: siringa preriempita (vetro) - 0,5 ml - 20 flaconcini +20 siringhe preriempite senza ago
EU/1/05/323/008	ProQuad - 0,5 ml - Polvere e solvente per sospensione iniettabile - Uso sottocutaneo - polvere: flaconcino (vetro); solvente: siringa

- preriempta (vetro) - 0,5 ml - 1 flaconcino + 1 siringa preriempta + 1 ago
- EU/1/05/323/009 ProQuad - 0,5 ml - Polvere e solvente per sospensione iniettabile -
Uso sottocutaneo - polvere: flaconcino (vetro); solvente: siringa
preriempta (vetro) - 0,5 ml - 10 flaconcini +10 siringhe preriempte
+10 aghi
- EU/1/05/323/010 ProQuad - 0,5 ml - Polvere e solvente per sospensione iniettabile -
Uso sottocutaneo - polvere: flaconcino (vetro); solvente: siringa
preriempta (vetro) - 0,5 ml - 1 flaconcino +1 siringa preriempta +2
aghi
- EU/1/05/323/011 ProQuad - 0,5 ml - Polvere e solvente per sospensione iniettabile -
Uso sottocutaneo - polvere: flaconcino (vetro); solvente: siringa
preriempta (vetro) - 0,5 ml - 10 flaconcini +10 siringhe preriempte
+20 aghi

Articolo 2

L'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di cui all'articolo 1 è subordinata al rispetto delle condizioni, segnatamente in tema di fabbricazione e d'importazione, di controllo e di fornitura, riportate nell'allegato II.

Articolo 3

L'etichettatura ed il foglietto illustrativo relativi al medicinale di cui all'articolo 1 devono essere conformi a quanto stabilito nell'allegato III.

Articolo 4

L'autorizzazione ha una validità di cinque anni a decorrere dalla notificazione della presente decisione.

Articolo 5

Sanofi Pasteur MSD, SNC, 8, rue Jonas Salk, Lyon 69007, FRANCE è destinatario della presente decisione.

Fatto a Bruxelles, 06-IV-2006

Per la Commissione
Günter VERHEUGEN
Vicepresidente della Commissione

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ProQuad polvere e solvente per sospensione iniettabile

ProQuad polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita

Vaccino del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella (vivo)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo la ricostituzione, una dose (0,5 mL) contiene:

Virus del morbillo¹ ceppo Enders Edmonston (vivo, attenuato).....non meno di 3,00 log₁₀ DICT₅₀ *

Virus della parotite¹ ceppo Jeryl Lynn™ (Livello B) (vivo, attenuato) non meno di 4,30 log₁₀ DICT₅₀ *

Virus della rosolia² ceppo Wistar RA 27/3 (vivo, attenuato).....non meno di 3,00 log₁₀ DICT₅₀ *

Virus della varicella³ ceppo Oka/Merck (vivo, attenuato).....non meno di 3,99 log₁₀ PFU**

*50% della dose infettante la coltura tissutale

**unità formanti placca

(¹) Prodotto su cellule embrionali di pollo.

(²) Prodotto su fibroblasti di polmone diploidi umani (WI-38).

(³) Prodotto su cellule diploidi umane (MRC-5).

Il vaccino può contenere tracce di albumina umana ricombinante (rHA).

Questo vaccino contiene una quantità in tracce di neomicina. Vedere paragrafo 4.3.

Eccipiente(i) con effetti noti

Il vaccino contiene 16 milligrammi di sorbitolo per dose. Vedere paragrafo 4.4.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile

Prima della ricostituzione la polvere è una massa compatta cristallina di colore da bianco a giallo pallido ed il solvente è un liquido limpido incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ProQuad è indicato per la vaccinazione simultanea contro morbillo, parotite, rosolia e varicella, in individui a partire da 12 mesi di età.

ProQuad può essere somministrato ad individui a partire da 9 mesi di età in circostanze particolari (ad es., per conformità con le schedule di vaccinazione nazionale, epidemie, o viaggi in zone con alta prevalenza di morbillo; vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

ProQuad deve essere impiegato in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

- Individui di età pari o superiore ai 12 mesi
Negli individui a partire da 12 mesi di età somministrare due dosi di ProQuad o una singola dose di ProQuad seguita da una seconda dose di un vaccino monovalente antivaricella per ottenere una protezione ottimale contro la varicella (vedere paragrafo 5.1). Deve trascorrere almeno un mese tra la prima e la seconda dose di un qualsiasi vaccino virale vivo attenuato. È preferibile che la seconda dose sia somministrata entro i tre mesi successivi alla prima dose.
- Individui di età compresa tra 9 e 12 mesi
I dati di sicurezza ed immunogenicità mostrano che ProQuad può essere somministrato a individui tra 9 e 12 mesi di età, in circostanze particolari (ad es., in accordo alle raccomandazioni ufficiali o quando è considerata necessaria una protezione anticipata). In questi casi, gli individui devono ricevere una seconda dose di ProQuad, somministrata alla distanza minima di 3 mesi, per assicurare una protezione ottimale contro il morbillo e la varicella (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
- Individui di età inferiore a 9 mesi
ProQuad non è indicato in questo sottogruppo di popolazione pediatrica. La sicurezza e l'efficacia di ProQuad in bambini sotto i 9 mesi di età non sono state stabilite.

ProQuad può essere usato come seconda dose negli individui che abbiano precedentemente ricevuto un vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia ed un vaccino della varicella.

Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere iniettato per via intramuscolare (i.m.) o sottocutanea (s.c.).

I siti preferiti di iniezione sono l'area antero-laterale della coscia nei bambini più piccoli e l'area deltoidea nei bambini più grandi, negli adolescenti e negli adulti.

Il vaccino deve essere somministrato per via sottocutanea in pazienti affetti da trombocitopenia o da un qualsiasi disturbo della coagulazione.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale: vedere paragrafo 6.6.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Il vaccino non deve essere somministrato per via intravascolare in nessuna circostanza.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a qualsiasi vaccino della varicella o vaccino del morbillo, della parotite o della rosolia o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, compresa la neomicina (vedere paragrafi 2 e 4.4).

Discrasie ematiche, leucemie, linfomi di qualunque tipo o altre neoplasie maligne del sistema ematopoietico e linfatico.

Terapia immunosoppressiva in corso (comprese dosi elevate di corticosteroidi) (vedere paragrafo 4.8). ProQuad non è controindicato negli individui che ricevono corticosteroidi per via topica o a basso dosaggio per via parenterale (ad es., per la profilassi dell'asma o per terapia sostitutiva).

Grave immunodeficienza umorale o cellulare (primaria o acquisita), ad es. immunodeficienza combinata grave, agammaglobulinemia e AIDS o infezione da HIV sintomatica, oppure una percentuale età-specifica di linfociti T CD4+ in bambini di età inferiore a 12 mesi: CD4+ < 25%; in bambini di età compresa tra 12-35 mesi: CD4+ < 20%; in bambini di età compresa tra 36-59 mesi: CD4+ < 15% (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Negli individui gravemente immunocompromessi, inavvertitamente vaccinati con un vaccino contenente morbillo, sono state riportate encefaliti da morbillo con corpi inclusi, polmoniti, ed esito fatale quale diretta conseguenza di un'infezione diffusa dal virus vaccinico del morbillo.

Anamnesi familiare di immunodeficienza congenita o ereditaria, a meno che non sia dimostrata l'immunocompetenza del potenziale destinatario del vaccino.

Tubercolosi attiva non trattata. Bambini in trattamento antitubercolare non hanno manifestato esacerbazione della malattia quando immunizzati con il vaccino a virus vivo del morbillo. Ad oggi non sono stati riportati studi sull'effetto dei vaccini a virus del morbillo su bambini con tubercolosi non trattata.

La vaccinazione deve essere posticipata in presenza di qualsiasi malattia con febbre > 38,5°C.

Gravidanza. Inoltre, la gravidanza deve essere evitata nel primo mese successivo alla vaccinazione (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Un trattamento medico e una supervisione adeguati devono essere sempre prontamente disponibili in caso di una rara reazione anafilattica a seguito della somministrazione del vaccino.

Inoltre, il vaccino vivo del morbillo ed il vaccino vivo della parotite sono prodotti su colture di cellule embrionali di pollo. Le persone con anamnesi di reazioni di tipo anafilattico, anafilattoide, o altre reazioni immediate (ad es., orticaria, edema della bocca e della gola, difficoltà di respirazione, ipotensione o shock) successive all'ingestione di uova, possono essere soggette ad un aumentato rischio di reazioni di ipersensibilità di tipo immediato. In questi casi il rapporto potenziale rischio-beneficio deve essere attentamente valutato prima di procedere alla vaccinazione.

È necessario porre la dovuta cautela nella somministrazione di ProQuad a persone con anamnesi individuale o familiare di convulsioni o anamnesi di danno cerebrale. Il medico deve essere avvertito dell'aumento di temperatura che può comparire a seguito della vaccinazione (vedere paragrafo 4.8).

Individui con meno di 12 mesi di età che sono stati vaccinati con un vaccino contenente il morbillo durante le epidemie di morbillo o per altri motivi, possono non rispondere al vaccino a causa della presenza di anticorpi circolanti di origine materna e/o dell'imaturità del sistema immunitario (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

I soggetti vaccinati devono evitare l'uso di salicilati per le 6 settimane successive alla vaccinazione con ProQuad poiché è stata riportata la sindrome di Reye a seguito dell'uso di salicilati durante l'infezione da varicella selvaggia.

La vaccinazione con ProQuad può non assicurare la protezione di tutti i soggetti vaccinati.

Trasmissione

L'escrezione di piccole quantità di virus della rosolia vivo attenuato dal naso o dalla gola si è verificata nella maggior parte degli individui suscettibili 7-28 giorni dopo la vaccinazione. Non c'è alcuna evidenza confermata che indichi che questo virus possa essere trasmesso a persone suscettibili che sono in contatto con i soggetti vaccinati. Di conseguenza, la trasmissione attraverso stretto contatto personale, mentre è accettata quale possibilità teorica, non è considerata quale rischio significativo; tuttavia, la trasmissione del virus vaccinico della rosolia a lattanti attraverso il latte materno è stata documentata senza alcuna evidenza di malattia clinica (vedere paragrafo 4.6).

Non sono stati riportati casi di trasmissione del ceppo più attenuato Enders Edmonston del virus del morbillo o del ceppo Jeryl Lynn™ del virus della parotite dagli individui vaccinati agli individui suscettibili in contatto.

L'esperienza post-marketing suggerisce che la trasmissione del virus vaccinico della varicella (ceppo Oka/Merck) che determina infezione da varicella, compresa malattia disseminata, può verificarsi raramente da individui vaccinati (sia che sviluppino sia che non sviluppino un'eruzione cutanea simile a varicella) ad individui suscettibili alla varicella, compresi quelli sani, così come a individui ad alto rischio (vedere paragrafo 4.8).

Gli individui ad alto rischio suscettibili alla varicella includono:

- individui immunocompromessi (vedere paragrafo 4.3),
- donne in gravidanza senza anamnesi positiva documentata di varicella o senza evidenza di una precedente infezione documentata da prove di laboratorio,
- neonati da madri senza anamnesi positiva documentata di varicella o senza evidenza di una precedente infezione documentata da prove di laboratorio.

Gli individui vaccinati devono evitare, ove possibile, contatti stretti con individui ad alto rischio suscettibili alla varicella fino a 6 settimane dopo la vaccinazione. Nei casi in cui il contatto con individui ad alto rischio suscettibili alla varicella sia inevitabile, il rischio potenziale di trasmissione del virus vaccinico della varicella deve essere valutato rispetto al rischio di acquisire e trasmettere il virus selvaggio della varicella.

Trombocitopenia

Questo vaccino deve essere somministrato per via sottocutanea in individui affetti da trombocitopenia o un qualsiasi disturbo della coagulazione, poiché in questi individui può verificarsi un sanguinamento a seguito della somministrazione intramuscolare.

Negli studi clinici condotti non sono stati riportati casi di sviluppo o peggioramento di trombocitopenia in individui vaccinati con ProQuad. Casi di trombocitopenia sono stati riportati durante la sorveglianza post-marketing dopo la vaccinazione primaria con ProQuad. In aggiunta, casi di trombocitopenia sono stati riportati dopo la vaccinazione primaria o la rivaccinazione con un vaccino del morbillo, un vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia, ed un vaccino della varicella. La sorveglianza post-marketing con un vaccino vivo del morbillo, della parotite e della rosolia, indica che individui con trombocitopenia in corso possono sviluppare una trombocitopenia più severa a seguito della vaccinazione. Inoltre, individui che hanno sviluppato trombocitopenia dopo la prima dose di un vaccino vivo del morbillo, della parotite e della rosolia, possono sviluppare trombocitopenia con dosi successive. Al fine di determinare se dosi aggiuntive di vaccino siano necessarie o meno può essere valutato lo stato sierologico. In questi casi il rapporto rischio-beneficio deve essere attentamente valutato prima di procedere alla vaccinazione con ProQuad (vedere paragrafo 4.8).

Crisi convulsive febbrili

Nel periodo di tempo tra 5 e 12 giorni successivi alla somministrazione della prima dose dei vaccini quadrivalenti del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella, nei bambini, è stato osservato

un rischio aumentato di crisi convulsive febbrili rispetto alla somministrazione concomitante dei vaccini del morbillo, della parotite, della rosolia, e della varicella (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Altro

La vaccinazione può essere considerata in pazienti con immunodeficienze selezionate laddove i benefici superano i rischi (pazienti affetti da HIV asintomatico, carenze delle sottoclassi di IgG, neutropenia congenita, malattia granulomatosa cronica, e patologie da deficit del complemento).

Pazienti immunocompromessi che non hanno alcuna controindicazione per questa vaccinazione (vedere paragrafo 4.3) possono non rispondere come i pazienti immunocompetenti; pertanto, alcuni di questi pazienti possono contrarre il morbillo, la parotite, la rosolia o la varicella in caso di contatto, nonostante un'appropriata somministrazione del vaccino. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati per identificare i sintomi di morbillo, parotite, rosolia e varicella.

Profilassi post-esposizione

Non ci sono dati clinici disponibili per ProQuad somministrato dopo l'esposizione a morbillo, parotite, rosolia o varicella. Tuttavia, una profilassi post-esposizione per la varicella e per il morbillo è stata dimostrata rispettivamente con il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) e con i vaccini contenenti morbillo prodotti da Merck & Co., Inc.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose ed è considerato essenzialmente senza sodio.

Potassio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (39 mg) di potassio per dose ed è considerato essenzialmente senza potassio.

Sorbitolo

L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato.

Interferenza con gli esami di laboratorio: vedere paragrafo 4.5.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Deve trascorrere almeno un mese tra la somministrazione di un vaccino a virus vivo e ProQuad.

I soggetti vaccinati devono evitare l'uso di salicilati per le 6 settimane successive alla vaccinazione con ProQuad (vedere paragrafo 4.4).

Non somministrare immunoglobuline (IG) o Immunoglobuline Varicella-Zoster (VZIG) in concomitanza con ProQuad.

La somministrazione di immunoglobuline in concomitanza con ProQuad può interferire con la risposta immunitaria attesa. La vaccinazione deve essere posticipata di almeno 3 mesi dopo trasfusioni di sangue o plasma, o somministrazione di immunoglobuline (IG). Tuttavia, l'adeguato intervallo di tempo raccomandato tra una trasfusione o somministrazione di IG e la vaccinazione varierà a seconda del tipo di trasfusione o indicazione e dose di IG (ad es., 5 mesi per VZIG).

La somministrazione di derivati del sangue contenenti anticorpi contro il virus della varicella zoster, incluse le VZIG o altre preparazioni di immunoglobuline, entro 1 mese dopo una dose di ProQuad, può ridurre la risposta immunitaria al vaccino e quindi la sua efficacia protettiva. Pertanto la somministrazione di uno qualunque di questi prodotti deve essere evitata nel primo mese successivo ad una dose di ProQuad, a meno che non venga ritenuta indispensabile.

È stato segnalato che i vaccini a virus vivi attenuati del morbillo, della parotite e della rosolia, somministrati separatamente possono determinare una depressione temporanea della intradermoreazione alla tubercolina. Perciò, se si dovesse eseguire un test alla tubercolina, è necessario effettuarlo prima, contemporaneamente oppure da 4 a 6 settimane dopo l'immunizzazione con ProQuad.

Uso concomitante con altri vaccini:

Gli studi clinici condotti hanno dimostrato che ProQuad può essere somministrato in concomitanza (ma in siti di iniezione separati) con: Prevenar e/o un vaccino dell'epatite A, o con vaccini monovalenti o combinati contenenti gli antigeni difterite, tetano, pertosse acellulare, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite inattivata, o epatite B. Nel corso di tali studi clinici è stato dimostrato che le risposte immunitarie sono rimaste inalterate. I profili di sicurezza dei vaccini somministrati sono risultati comparabili (vedere paragrafo 4.8).

I dati a supporto dell'uso di ProQuad con qualsiasi altro vaccino sono insufficienti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Le donne in gravidanza non devono essere vaccinate con ProQuad.

Non sono stati condotti studi con ProQuad in donne in gravidanza. Non è noto se ProQuad può causare danno fetale quando somministrato a donne in gravidanza o interferire con la capacità riproduttiva.

La gravidanza deve essere evitata nel primo mese successivo alla vaccinazione. È necessario quindi consigliare alle donne che intendono avere una gravidanza, di posticiparla.

Allattamento

Gli studi hanno mostrato che le donne che hanno partorito vaccinate con il vaccino vivo attenuato della rosolia che allattano possono secernere il virus nel latte e trasmetterlo ai lattanti. Dei lattanti con evidenza sierologica di infezione da rosolia, nessuno ha presentato malattia sintomatica. Non vi è alcuna evidenza che il virus vaccinico della varicella sia secreto nel latte. Non è noto se i virus vaccinici del morbillo o della parotite siano secreti nel latte umano. Pertanto, si deve fare attenzione nel caso in cui si decida di somministrare ProQuad a donne che allattano.

Fertilità

Studi di riproduzione negli animali non sono stati condotti con ProQuad. ProQuad non è stato valutato relativamente a potenziali effetti sulla riduzione della fertilità.

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

Non ci sono studi riguardanti gli effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. È atteso che ProQuad non abbia alcuna influenza o abbia un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Nel corso di 5 studi clinici ProQuad è stato somministrato, non in concomitanza con altri vaccini, a 6.038 bambini da 12 a 23 mesi d'età. Nel corso di questi studi i bambini hanno ricevuto sia l'attuale formulazione refrigerata che la precedente formulazione di ProQuad. Nel corso di questi studi i bambini sono stati monitorati per sei settimane dopo la vaccinazione. I profili di sicurezza delle due differenti formulazioni sono risultati confrontabili dopo la somministrazione di una singola dose. Le uniche reazioni avverse sistemiche correlate al vaccino segnalate con una frequenza significativamente superiore in individui che hanno ricevuto la precedente formulazione di ProQuad, rispetto agli individui che hanno ricevuto il vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto

da Merck & Co., Inc. ed il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck), sono state febbre alta ($\geq 39,4^{\circ}\text{C}$ misurazione equivalente rettale o anormale) e esantema morbilliforme. Sia la febbre sia l'esantema morbilliforme si sono manifestati solitamente entro 5-12 giorni dalla vaccinazione, sono stati di breve durata e si sono risolti senza sequele a lungo termine. Dolore/dolorabilità/indurimento al sito di iniezione sono stati riportati con una frequenza statisticamente inferiore negli individui che hanno ricevuto ProQuad.

L'unica reazione avversa al sito di iniezione correlata al vaccino, che è stata più frequente tra i soggetti vaccinati con ProQuad rispetto a quelli vaccinati con il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) ed il vaccino antimorbillo, antiparotite ed antirosolia prodotti da Merck & Co. Inc., è stata eruzione cutanea al sito di iniezione.

A seguito della somministrazione del solo ProQuad in 7 studi clinici, i tassi di febbre osservati ($\geq 39,4^{\circ}\text{C}$ misurazione equivalente rettale) variavano da 10,1% a 39,4%. Per confronto, a seguito della co-somministrazione di ProQuad con Prevenar e/o un vaccino dell'epatite A in 3 studi clinici, i tassi osservati di febbre riportata ($\geq 39,4^{\circ}\text{C}$ misurazione equivalente rettale) variavano da 15,2% a 27,2%.

In uno studio clinico in cui ProQuad è stato co-somministrato con Infanrix Hexa, i tassi di febbre ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ misurazione rettale equivalente) sono stati del 69,3% a seguito della co-somministrazione, del 61,1% a seguito della somministrazione del solo ProQuad, e del 57,3% a seguito della somministrazione del solo Infanrix Hexa; i tassi di febbre ($\geq 39,4^{\circ}\text{C}$ misurazione equivalente rettale) sono stati del 22,6% a seguito della co-somministrazione, del 20,5% a seguito della somministrazione del solo ProQuad, e del 15,9% a seguito della somministrazione del solo Infanrix Hexa.

Il profilo complessivo di sicurezza di ProQuad è risultato comparabile nel caso di co-somministrazione o di somministrazione singola.

Bambini che hanno ricevuto una seconda dose di ProQuad

Nel corso di otto studi clinici la frequenza complessiva di reazioni avverse dopo una seconda dose di ProQuad è stata in genere simile, o inferiore, a quella osservata dopo la prima dose. In tre di questi studi, la frequenza di eritema e gonfiore al sito di iniezione è stata statisticamente più alta dopo la seconda dose rispetto alla prima dose; tuttavia, negli altri cinque studi, la frequenza di ciascuna di queste reazioni è stata simile dopo la prima e la seconda dose. La frequenza di febbre in tutti gli otto studi è stata più bassa dopo la seconda dose rispetto alla prima dose.

Bambini che hanno ricevuto ProQuad per via intramuscolare

I profili di sicurezza generale delle vie di somministrazione i.m. o s.c. sono stati paragonabili: tuttavia, alcuni bambini del gruppo i.m. hanno presentato reazioni avverse al sito di iniezione dopo ciascuna dose (vedere paragrafo 5.1 per la descrizione dello studio).

Bambini che hanno ricevuto ProQuad tra 4 e 6 anni d'età dopo un'immunizzazione primaria con il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) e con il vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotti da Merck & Co., Inc.

Le frequenze ed i tipi di reazioni avverse osservate nel gruppo di studio che ha ricevuto ProQuad sono stati generalmente simili a quelli osservati nei gruppi che hanno ricevuto il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) ed il vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotti da Merck & Co., Inc. (vedere paragrafo 5.1 per la descrizione dello studio).

Nessuno studio specifico è stato condotto in individui a partire da 2 anni di età che non avevano precedentemente ricevuto i vaccini del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella.

I più comuni eventi avversi riportati con l'uso di ProQuad sono stati: reazioni al sito di iniezione che hanno incluso dolore/dolorabilità/irritazione, rossore, gonfiore o livido; febbre ($\geq 39,4^{\circ}\text{C}$ misurazione equivalente rettale); irritabilità; rash (inclusi esantema morbilliforme, eruzione cutanea simile a varicella, e eruzione cutanea in sede di iniezione); infezione del tratto respiratorio superiore; vomito e diarrea.

b. Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate come correlate al vaccino dallo sperimentatore in individui vaccinati con una singola dose di ProQuad. Diversi eventi avversi sono stati riportati negli studi clinici e sono segnalati con il simbolo (†). Inoltre, sono stati riportati altri eventi avversi durante la sorveglianza post-marketing di ProQuad e/o durante gli studi clinici e la sorveglianza post-marketing del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc., o i vaccini monovalenti del morbillo, della parotite e della rosolia prodotti da Merck & Co., Inc., o il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck). La frequenza di queste reazioni avverse è descritta come “non nota” quando non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Reazioni avverse	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	
Infezione dell'orecchio, gastroenterite, otite media, faringite, infezione virale, eruzione cutanea virale	Non comune
Cellulite, infezione delle vie respiratorie, infezione della cute, tonsillite, varicella [†] , congiuntivite virale	Raro
Meningite asettica*, encefalite*, epididimite, herpes zoster*, infezione, morbillo, orchite, parotite	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Leucocitosi, linfadenopatia	Raro
Linfadenite, trombocitopenia	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	
Ipersensibilità	Raro
Reazione anafilattoide, reazione anafilattica, angioedema, edema della faccia ed edema periferico	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Riduzione dell'appetito	Non comune
Disidratazione	Raro
Disturbi psichiatrici	
Irritabilità	Comune
Pianto, disturbi del sonno	Non comune
Apatia, dipendenza, irrequietezza	Raro
Patologie del sistema nervoso	
Crisi convulsiva febbrile*, sonnolenza	Non comune
Atassia, crisi convulsiva, cefalea, ipercinesia, ipersonnia, letargia, tremore	Raro
Paralisi di Bell, accidente cerebrovascolare, capogiro, encefalopatia*, sindrome di Guillain-Barré, encefaliti da morbillo con corpi inclusi (vedere paragrafo 4.3), paralisi oculare, parestesia, polineuropatia, panencefalite sclerosante subacuta*, sincope, mielite trasversa	Non nota
Patologie dell'occhio	
Congiuntivite, secrezione oculare, blefarite, irritazione dell'occhio, tumefazione degli occhi, iperemia oculare, lacrimazione aumentata, fastidio oculare	Raro
Edema delle palpebre, neurite ottica, retinite, neurite retrobulbare	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Dolore all'orecchio	Raro
Sordità neurosensoriale	Non nota
Patologie vascolari	
Rossore, pallore	Raro
Stravaso	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Tosse, congestione delle vie respiratorie, rinorrea	Non comune

Patologia sinusale, starnuto, respiro sibilante	Raro
Broncospasmo, bronchite, polmonite (vedere paragrafo 4.3), infezione polmonare, rinite, sinusite, dolore orofaringeo	Non nota
Patologie gastrointestinali	
Diarrea, vomito	Comune
Dolore addominale superiore, nausea, stomatite	Raro
Dolore addominale, ematochezia	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Eruzione simil-morbillosa [‡] , eruzione cutanea, eruzione cutanea simile a varicella [‡]	Comune
Dermatite (che comprende dermatite da contatto e atopica), eruzione cutanea simile alla rosolia [‡] , orticaria, eritema	Non comune
Sudore freddo, dermatite esfoliativa, eruzione da farmaci, porpora di Henoch-Schönlein, eruzione cutanea papulare, prurito, alterazione del colore della pelle, lesione cutanea, eruzione cutanea zosteriforme	Raro
Eritema multiforme, pannicolite, porpora, indurimento cutaneo, sindrome di Stevens-Johnson	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Dolore al braccio, rigidità muscoloscheletrica	Raro
Artrite, artralgia*, dolore muscoloscheletrico, mialgia, tumefazione	Non nota
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Febbre [‡] , eritema [‡] o dolore/dolorabilità/irritazione [‡] in sede di iniezione	Molto comune
Ecchimosi o gonfiore [‡] in sede di iniezione, eruzione cutanea in sede di iniezione [‡]	Comune
Astenia, stanchezza, emorragia in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione, massa in sede di iniezione, malessere	Non comune
Malattia simil-influenzale, esfoliazione in sede di iniezione, alterazione del colore in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, cicatrice in sede di iniezione, ipertermia, dolore	Raro
Disturbi in sede di iniezione (dolore, edema, orticaria, ematoma, indurimento, massa, vescicole), infiammazione, papillite	Non nota
Esami diagnostici	
Perdita di peso	Raro
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	
Contusione	Raro
Circostanze sociali	
Attività della vita quotidiana compromesse	Raro

[‡]Varicella causata dal ceppo vaccinico è stata osservata durante l'impiego post-marketing con il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck).

*vedere paragrafo c

c. Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Meningite asettica

Casi di meningite asettica sono stati riportati a seguito della vaccinazione per il morbillo, la parotite e la rosolia. Sebbene è stata mostrata una relazione causale tra altri ceppi del vaccino della parotite e la meningite asettica, non esiste evidenza che correli il vaccino della parotite Jeryl Lynn™ alla meningite asettica.

Complicazioni associate alla varicella

In individui immunocompromessi o immunocompetenti sono state riportate complicazioni della varicella dal ceppo vaccinico, incluse herpes zoster e malattie diffuse come meningite asettica ed encefalite.

Crisi convulsive febbrili

Crisi convulsive febbrili sono state riportate nei bambini che hanno ricevuto ProQuad. In accordo con i dati provenienti da uno studio clinico condotto sulle tempistiche di febbre e esantema morbilliforme, uno studio osservazionale post marketing condotto su bambini da 12 a 60 mesi di età ha mostrato un aumento approssimativo di due-volte (0,70 per 1.000 bambini vs 0,32 per 1.000 bambini) del rischio di crisi convulsive febbrili nel periodo di tempo da 5 a 12 giorni dopo la somministrazione della prima dose di ProQuad (N=31.298) rispetto alla somministrazione concomitante del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc., e del vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) (N=31.298). Questi dati suggeriscono un caso di crisi convulsiva febbrile in più ogni 2.600 bambini vaccinati con ProQuad rispetto alla somministrazione separata del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc., e del vaccino della varicella vivo (Oka/Merck). Questi dati sono stati confermati da uno studio osservazionale post-marketing sponsorizzato dal *U.S. Centers for Disease Control and Prevention*. A 30 giorni dalla vaccinazione, non è stato osservato alcun rischio aumentato di crisi convulsive febbrili (vedere paragrafo 5.1).

Encefalite ed encefalopatia

Negli individui gravemente immunocompromessi, inavvertitamente vaccinati con un vaccino contenente morbillo, sono state riportate encefaliti da morbillo con corpi inclusi, polmoniti, ed esito fatale quale diretta conseguenza di un'infezione diffusa da virus vaccinico del morbillo (vedere paragrafo 4.3); è stata inoltre riportata un'infezione diffusa da virus vaccinico della parotite e della rosolia.

SSPE

Non esiste alcuna evidenza che il vaccino del morbillo possa causare SSPE. Sono stati riportati casi di SSPE nei bambini che non avevano una storia di infezione da morbillo selvaggio ma che avevano ricevuto il vaccino del morbillo. Alcuni di questi casi possono essere ricondotti ad episodi di morbillo non diagnosticati nel primo anno di vita, oppure è possibile che siano dipesi dalla vaccinazione per il morbillo. I risultati di uno studio retrospettivo caso-controllo condotto nel USA *Centers for Disease Control and Prevention* mostrano che l'effetto globale del vaccino del morbillo è stato quello di proteggere nei confronti della SSPE mediante la prevenzione del morbillo e del rischio ad esso associato di SSPE.

Artralgia e/o artrite

Artralgia e/o artrite (di solito transitoria e raramente cronica) e polineurite sono sintomi di infezione da rosolia selvaggia e variano in frequenza e gravità con l'età e con il sesso, essendo più ricorrenti nelle donne adulte e meno nei bambini in età prepuberale. A seguito della vaccinazione nei bambini, reazioni alle articolazioni sono generalmente non comuni (da 0 a 3%) e di breve durata. Nelle donne i livelli di incidenza di artrite e di artralgia sono di solito superiori a quelli osservati nei bambini (da 12 a 20%), e le reazioni tendono ad essere più accentuate e di durata maggiore. I sintomi possono persistere per alcuni mesi o, in rare occasioni, per anni. Nelle ragazze adolescenti, le reazioni sembrano essere di incidenza intermedia tra quelle osservate nei bambini e nelle donne adulte. Anche nelle donne più mature (da 35 a 45 anni) queste reazioni sono generalmente ben tollerate ed interferiscono raramente con le normali attività.

Artrite cronica

L'artrite cronica è stata associata all'infezione da ceppo selvaggio della rosolia ed è stata correlata al persistere del virus e/o dell'antigene virale isolato nei tessuti dell'organismo. Solo raramente i soggetti vaccinati hanno sviluppato sintomi cronici alle articolazioni.

Casi di herpes zoster negli studi clinici

In uno studio clinico sono stati riportati 2 casi di herpes zoster su 2.108 soggetti sani tra 12 e 23 mesi di età che erano stati vaccinati con una dose di ProQuad e monitorati per un anno. Entrambi i casi sono stati irrilevanti e non sono state riportate sequele.

Dati di sorveglianza attiva in bambini vaccinati con il vaccino vivo della Varicella (Oka/Merck) e seguiti per 14 anni dopo la vaccinazione non hanno dimostrato alcun aumento della frequenza dell'herpes zoster rispetto ai bambini che, in epoca pre-vaccinale, hanno contratto l'infezione naturale

della varicella. Questi dati di sorveglianza suggeriscono effettivamente che i bambini vaccinati contro la varicella possano avere un rischio più basso di herpes zoster. Tuttavia, l'effetto a lungo termine della vaccinazione contro la varicella sull'incidenza dell'herpes zoster è tuttora sconosciuto. Non ci sono attualmente dati a lungo termine disponibili per ProQuad (vedere paragrafo 5.1).

Trasmissione

Sulla base della sorveglianza post-marketing, esiste la possibilità che il virus del vaccino della varicella (ceppo Oka/Merck) possa raramente essere trasmesso a soggetti entrati in contatto con persone vaccinate con ProQuad, sia che sviluppino sia che non sviluppino un'eruzione cutanea simile a varicella (vedere paragrafo 4.4).

d. Altre popolazioni speciali

Individui immunocompromessi (vedere paragrafo 4.3)

Durante la sorveglianza post-marketing è stata riportata retinite necrotizzante in individui immunocompromessi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#)**.

4.9 Sovradosaggio

Raramente è stata segnalata la somministrazione di una dose di ProQuad superiore a quella raccomandata e il profilo delle reazioni avverse è stato paragonabile a quello osservato con la dose raccomandata di ProQuad.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino virale, codice ATC: J07BD54.

Efficacia

Non sono stati effettuati studi ufficiali per valutare l'efficacia di ProQuad. Tuttavia, l'efficacia del vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) e del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia, prodotti da Merck & Co., Inc. è stata dimostrata in numerosi studi.

L'efficacia delle componenti morbillo, parotite, e rosolia di ProQuad è stata stabilita precedentemente in una serie di studi di settore controllati in doppio cieco con i vaccini monovalenti prodotti da Merck & Co., Inc., che hanno dimostrato un alto grado di efficacia protettiva. In questi studi la sierconversione in risposta alla vaccinazione contro morbillo, parotite e rosolia, ha rispecchiato una protezione nei confronti di queste malattie. ProQuad determina livelli di risposta anticorpale contro il morbillo, la parotite, e la rosolia, simili a quelli osservati dopo la vaccinazione con il vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc.

Più di 518 milioni di dosi del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc. sono state distribuite nel mondo (dal 1978 al 2007). L'impiego diffuso di una schedula vaccinale a 2 dosi negli Stati Uniti ed in paesi quali la Finlandia e la Svezia ha portato ad una riduzione > 99% nell'incidenza di ciascuna delle 3 malattie interessate.

In studi clinici combinati su una singola dose di vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) in bambini sani, l'efficacia protettiva del vaccino contro tutte le complicanze da varicella è stata compresa tra l'81% ed il 100%. In un ampio studio caso-controllo il vaccino si è dimostrato efficace nell'85% dei

casi contro tutte le forme di varicella ed efficace nel 97% dei casi contro forme moderatamente gravi o gravi della malattia.

In uno studio che paragonava 1 dose (N=1.114) a 2 dosi (N=1.102) del vaccino della varicella vivo (Oka/Merck), l'efficacia stimata del vaccino contro tutte le complicanze da varicella per il periodo di osservazione di 10 anni è stata del 94% per 1 dose e del 98% per 2 dosi ($p < 0,001$). Per un periodo di osservazione superiore a 10 anni l'incidenza complessiva di varicella è stata del 7,5% dopo 1 dose e del 2,2% dopo 2 dosi. La maggior parte dei casi di varicella osservati nei soggetti vaccinati con 1 o 2 dosi di vaccino è stata di lieve entità.

È stato dimostrato che risposte anticorpali contro il virus della varicella ≥ 5 unità gpELISA/mL con *glycoprotein enzyme-linked immunosorbent assay* (gpELISA, saggio altamente sensibile non disponibile in commercio) sono strettamente correlate ad una protezione a lungo termine. Studi clinici hanno mostrato che l'immunizzazione con ProQuad determina livelli di risposta anticorpale contro il virus della varicella ≥ 5 unità gpELISA/mL simili a quelli osservati dopo la vaccinazione con il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck).

Immunogenicità

L'immunogenicità è stata studiata in bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi, con anamnesi clinica negativa di morbillo, parotite, rosolia e varicella, che hanno partecipato a 5 studi clinici randomizzati. L'immunogenicità dell'attuale formulazione refrigerata si è dimostrata simile all'immunogenicità della precedente formulazione di ProQuad a sei settimane dopo la somministrazione di una dose singola di vaccino. L'immunogenicità di una singola dose della precedente formulazione di ProQuad è stata paragonabile all'immunogenicità di una singola dose delle singole componenti vacciniche (vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) e vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotti da Merck & Co., Inc.) attualmente impiegate in alcuni paesi nella vaccinazione di routine.

Studi clinici condotti su 6.987 soggetti che hanno ricevuto ProQuad hanno mostrato risposte immunitarie al morbillo, parotite, rosolia e varicella, rilevabili in un'alta percentuale di individui. La presenza di anticorpi rilevabili è stata saggiata con *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) adeguatamente sensibile per il morbillo, la parotite (ceppi selvaggio e vaccinico), la rosolia, e con gpELISA per la varicella. A seguito di una singola dose di ProQuad i livelli di risposta del vaccino sono stati del 97,7% per il morbillo, dal 96,3% al 98,8% per la parotite, e del 98,8% per la rosolia. Mentre il tasso di sieroconversione per la varicella è stato uniformemente elevato (da 97,9% a 99,8% per tutti gli studi), non è stato mostrato che la sieroconversione sia ben correlata alla protezione. Il tasso di risposta al vaccino è stato del 90,9% (intervallo da 80,8% a 94,5%) per la varicella, basato su un titolo anticorpale post-vaccinazione ≥ 5 unità gpELISA/mL (un titolo anticorpale che è stato dimostrato essere strettamente correlato alla protezione a lungo termine). Questi risultati sono stati simili ai livelli di risposta immunitaria indotti dalla somministrazione contemporanea di una singola dose del vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) e del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotti da Merck & Co., Inc., in differenti siti di iniezione.

Valutazione dell'immunogenicità nei bambini da 9 a 12 mesi di età al momento della prima dose

È stato condotto uno studio clinico con ProQuad somministrato sulla base di una schedula a 2 dosi, e le dosi sono state somministrate a 3 mesi di distanza in 1.620 soggetti sani da 9 a 12 mesi di età al momento della prima dose. Il profilo di sicurezza dopo la dose 1 e la dose 2 è stato generalmente comparabile per tutte le coorti di età.

Nella popolazione Full Analysis Set (soggetti vaccinati a prescindere dal loro titolo anticorpale al basale) si sono sviluppati alti tassi di sieroprotezione, di $> 99\%$, verso parotite, rosolia e varicella dopo la dose 2, indipendentemente dall'età dei vaccinati alla prima dose. Dopo la dose 2, il tasso di sieroprotezione contro il morbillo era del 98,1%, quando la prima dose era stata somministrata a 11 mesi, rispetto al 98,9% quando la prima dose era stata somministrata a 12 mesi (obiettivo dello studio di non inferiorità raggiunto). Dopo due dosi, i tassi di sieroprotezione contro il morbillo erano del 94,6%, quando la prima dose era stata somministrata a 9 mesi, rispetto al 98,9% quando la prima dose era stata somministrata a 12 mesi (obiettivo dello studio di non inferiorità non raggiunto).

I tassi di sieroprotezione verso il morbillo, la parotite, la rosolia e la varicella 6 settimane dopo la dose 1 e 6 settimane dopo la dose 2, per la popolazione Full Analysis Set, sono riportati nella tabella seguente.

Valenza (livello di sieroprote- zione)	tempo	Dose 1 a 9 mesi / Dose 2 a 12 mesi N = 527	Dose 1 a 11 mesi / Dose 2 a 14 mesi N = 480	Dose 1 a 12 mesi / Dose 2 a 15 mesi N = 466
		Tassi di sieroprotezione [IC 95%]	Tassi di sieroprotezione [IC 95%]	Tassi di sieroprotezione [IC 95%]
Morbillo (titolo ≥255 mUI/mL)	Post- dose 1	72,3% [68,2 - 76,1]	87,6% [84,2 - 90,4]	90,6% [87,6 - 93,1]
	Post- dose 2	94,6% [92,3 - 96,4]	98,1% [96,4 - 99,1]	98,9% [97,5 - 99,6]
Parotite (titolo ≥10 ELISA Ab unità/mL)	Post- dose 1	96,4% [94,4 - 97,8]	98,7% [97,3 - 99,5]	98,5% [96,9 - 99,4]
	Post- dose 2	99,2% [98,0 - 99,8]	99,6% [98,5 - 99,9]	99,3% [98,1 - 99,9]
Rosolia (titolo ≥10 UI/mL)	Post- dose 1	97,3% [95,5 - 98,5]	98,7% [97,3 - 99,5]	97,8% [96,0 - 98,9]
	Post- dose 2	99,4% [98,3 - 99,9]	99,4% [98,1 - 99,9]	99,6% [98,4 - 99,9]
Varicella (titolo ≥5 gp ELISA unità/mL)	Post- dose 1	93,1% [90,6 - 95,1]	97,0% [95,1 - 98,4]	96,5% [94,4 - 98,0]
	Post- dose 2	100% [99,3 - 100]	100% [99,2 - 100]	100% [99,2 - 100]

La media geometrica dei titoli anticorpali (GMTs) dopo la dose 2 contro parotite, rosolia, varicella è stata confrontabile rispetto a tutte le fasce di età, mentre le GMTs contro il morbillo sono state più basse nei soggetti che hanno ricevuto la prima dose a 9 mesi di età rispetto a quelli che hanno ricevuto la prima dose a 11-12 mesi di età.

Bambini che hanno ricevuto una seconda dose di ProQuad

Nel corso di 2 studi clinici, a 1.035 soggetti è stata somministrata una seconda dose di ProQuad approssimativamente 3 mesi dopo la prima dose. I livelli di risposta al vaccino sono stati del 99,4% per il morbillo, 99,9% per la parotite, 98,3% per la rosolia, e 99,4% per la varicella (≥ 5 unità gpELISA/mL). La media geometrica dei titoli anticorpali (GMTs) a seguito della seconda dose di ProQuad è aumentata approssimativamente di 2 volte per il morbillo, la parotite e la rosolia, ed approssimativamente di 41 volte per la varicella (per le informazioni sulla sicurezza, vedere paragrafo 4.8).

Bambini che hanno ricevuto 2 dosi di ProQuad per via intramuscolare o sottocutanea

In uno studio clinico, 405 bambini hanno ricevuto 2 dosi di ProQuad, per via intramuscolare o per via sottocutanea. Le due dosi di ProQuad somministrate per via i.m. hanno mostrato la stessa immunogenicità delle due dosi somministrate per via s.c., in termini di tasso di risposta anticorpale e di titoli anticorpali per morbillo, parotite, rosolia e varicella.

Bambini che hanno ricevuto ProQuad tra i 4 e i 6 anni d'età dopo vaccinazione primaria con il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) ed il vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotti da Merck & Co., Inc.

L'immunogenicità e la sicurezza di ProQuad sono state valutate in uno studio clinico su 799 soggetti di età compresa tra 4 e 6 anni che avevano ricevuto il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) ed il vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotti da Merck & Co., Inc. almeno un mese prima di essere arruolati nello studio. A seguito della somministrazione di ProQuad i valori di GMTs per il morbillo, la parotite, la rosolia e la varicella, sono stati simili a quelli osservati a seguito di una

seconda dose di vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) e di vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotti da Merck & Co., Inc, somministrati in concomitanza, in diversi siti di iniezione. Inoltre, i valori di GMTs per il morbillo, per la parotite e per la rosolia, sono stati simili a quelli osservati a seguito di una seconda dose del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc. somministrato in concomitanza con il placebo (per le informazioni di sicurezza, vedere paragrafo 4.8).

Persistenza della risposta immunitaria

La persistenza di anticorpi ad un anno dalla vaccinazione è stata valutata in un sottogruppo di 2.108 soggetti che sono stati coinvolti in uno studio clinico. I livelli di persistenza anticorpale nell'anno seguente la vaccinazione nei soggetti vaccinati con una singola dose di ProQuad sono stati del 98,9% (1.722/1.741) per il morbillo, 96,7% (1.676/1.733) per la parotite, 99,6% (1.796/1.804) per la rosolia, e 97,5% (1.512/1.550) per la varicella (≥ 5 unità gpELISA/mL).

L'esperienza con il vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc. dimostra che gli anticorpi per i virus del morbillo, parotite e rosolia, sono ancora rilevabili nella maggior parte degli individui da 11 a 13 anni dopo la prima dose. In studi clinici condotti su soggetti sani che hanno ricevuto una dose del vaccino della varicella vivo (Oka/Merck), anticorpi rilevabili contro la varicella erano presenti nella maggior parte degli individui coinvolti nello studio fino a 10 anni dopo la vaccinazione.

Studi osservazionali sull'efficacia del vaccino contro la varicella a lungo termine

Dati di sorveglianza provenienti da due studi osservazionali statunitensi di efficacia nella reale pratica clinica (effectiveness) hanno confermato che una diffusa vaccinazione contro la varicella riduce il rischio di infezione di circa il 90% e che la protezione è mantenuta per un periodo di almeno 15 anni sia nei vaccinati che nei non vaccinati. Questi dati inoltre suggeriscono che la vaccinazione contro la varicella può ridurre il rischio di herpes zoster negli individui vaccinati.

Nel primo studio, uno studio a lungo termine, di coorte, prospettico, approssimativamente 7.600 bambini vaccinati nel 1995 con il vaccino della varicella nel loro secondo anno di vita sono stati monitorati attivamente per 14 anni al fine di stimare l'incidenza di varicella ed herpes zoster. Durante tutta la durata del follow-up, l'incidenza della varicella è stata approssimativamente 10 volte più bassa tra i vaccinati rispetto ai bambini della stessa età nell'epoca pre-vaccinale (l'effectiveness stimata del vaccino durante il periodo di studio è stata tra il 73% e il 90%). Rispetto all'herpes zoster, durante il periodo di follow-up si è verificato tra i vaccinati contro la varicella un numero inferiore di casi di herpes zoster rispetto a quanto previsto dai tassi di incidenza osservati in bambini della stessa età, con precedente infezione naturale da varicella, nell'epoca pre-vaccinale (rischio relativo = 0,61, IC 95% 0,43 – 0,89). I casi di varicella ed herpes zoster tra i vaccinati sono stati in genere di lieve entità.

In un secondo studio di sorveglianza a lungo termine, sono state condotte 5 indagini trasversali sull'incidenza di varicella, ognuna su un campione random di approssimativamente 8.000 bambini ed adolescenti di età da 5 a 19 anni, per un periodo di 15 anni, dal 1995 (epoca pre-vaccinale) al 2009. I risultati hanno dimostrato un graduale declino dei tassi di incidenza di varicella fino al 90-95% (approssimativamente da 10 a 20 volte) dal 1995 al 2009 in tutti i gruppi di età, nei bambini ed adolescenti sia vaccinati che non vaccinati. Inoltre, è stata osservata una diminuzione di circa il 90% (circa 10 volte) nei tassi di ospedalizzazione per varicella in tutti i gruppi di età.

Studio di sorveglianza di sicurezza osservazionale post-marketing

La sicurezza è stata valutata in uno studio osservazionale che ha incluso 69.237 bambini di età compresa tra 12 mesi e 12 anni vaccinati con ProQuad, e 69.237 bambini corrispondenti, appartenenti ad un gruppo di confronto storico, che sono stati vaccinati in concomitanza con il vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc., e con il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck). Inoltre, al fine di stimare l'incidenza di crisi convulsive febbrili entro i 30 giorni dalla prima dose (vedere paragrafo 4.8), lo studio ha anche valutato la sicurezza generale di ProQuad nel periodo di 30 giorni successivo alla prima o seconda dose. In aggiunta all'incremento delle crisi convulsive febbrili dopo la prima dose, non è stata identificata nessuna problematica di sicurezza dopo la prima o seconda dose.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati i tradizionali studi non-clinici, ma non ci sono aspetti non-clinici considerati rilevanti per la sicurezza clinica oltre i dati già inclusi negli altri paragrafi del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Saccarosio
Gelatina idrolizzata
Sodio cloruro
Sorbitolo (E 420)
Sodio glutammato
Sodio fosfato
Sodio bicarbonato
Potassio fosfato
Potassio cloruro
Medium 199 con sali di Hanks
Medium minimo di Eagle (MEM)
Neomicina
Rosso Fenolo
Acido cloridrico (per aggiustare il pH)
Sodio idrossido (per aggiustare il pH)
Urea

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo vaccino non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

Dopo la ricostituzione il vaccino deve essere utilizzato immediatamente. Tuttavia, la stabilità durante l'impiego è stata dimostrata per 30 minuti quando conservato ad una temperatura compresa tra 20°C e 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del prodotto, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

ProQuad con solvente per la ricostituzione fornito in un flaconcino:

Polvere in flaconcino (vetro di Tipo I) con tappo (gomma butilica) e solvente in flaconcino (vetro di Tipo I) con tappo (gomma clorobutilica) in confezioni da 1 e 10.

ProQuad con solvente per la ricostituzione fornito in una siringa preriempita:

Polvere in flaconcino (vetro di Tipo I) con tappo (gomma butilica) e solvente in siringa preriempita (vetro di Tipo I) con guarnizione del pistone (gomma clorobutilica) e cappuccio (gomma in stirene-butadiene), senza ago, in confezioni da 1, 10 e 20.

Polvere in flaconcino (vetro di Tipo I) con tappo (gomma butilica) e solvente in siringa preriempita (vetro di Tipo I) con guarnizione del pistone (gomma clorobutilica) e cappuccio (gomma in stirene-butadiene), con uno o due aghi separati, in confezioni da 1, 10 e 20.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della miscelazione con il solvente, il vaccino in polvere si presenta come una massa cristallina compatta di colore da bianco a giallo pallido. Il solvente si presenta come un liquido limpido incolore. Quando completamente ricostituito, il vaccino si presenta come un liquido limpido da giallo pallido a leggermente rosato.

Per la ricostituzione del vaccino utilizzare solamente il solvente fornito, poiché esso è privo di conservanti o di altre sostanze antivirali che possono inattivare il vaccino.

È importante utilizzare una siringa sterile separata e un ago per ciascun individuo in modo da prevenire la trasmissione di agenti infettivi da un individuo all'altro.

Devono essere utilizzati un ago per la ricostituzione e un ago separato nuovo per l'iniezione.

ProQuad non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini.

Istruzioni per la ricostituzione

ProQuad con solvente per la ricostituzione fornito in un flaconcino:

Aspirare l'intero contenuto del flaconcino di solvente in una siringa. Iniettare l'intero contenuto della siringa nel flaconcino contenente la polvere. Agitare delicatamente fino a completa dissoluzione.

Il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione per verificare la presenza di eventuali particelle estranee e/o variazioni dell'aspetto fisico. Qualora si osservi una delle due condizioni, eliminare il vaccino.

Si raccomanda di somministrare il vaccino immediatamente dopo la ricostituzione per minimizzare la perdita di efficacia. Eliminare il vaccino ricostituito se non utilizzato entro 30 minuti.

Non congelare il vaccino ricostituito.

Aspirare con una siringa dal flaconcino l'intero contenuto di vaccino ricostituito, cambiare l'ago e iniettare l'intero volume per via sottocutanea o intramuscolare.

ProQuad con solvente per la ricostituzione fornito in una siringa preriempita:

Per la sua applicazione, l'ago deve essere posizionato saldamente sulla punta della siringa e fissato ruotandolo di un quarto di giro (90°).

Iniettare l'intera quantità di solvente contenuta nella siringa all'interno del flaconcino contenente la polvere. Agitare delicatamente fino a completa dissoluzione.

Il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione per verificare la presenza di eventuali particelle estranee e/o variazioni dell'aspetto fisico. Qualora si osservi una delle due condizioni, eliminare il vaccino.

Si raccomanda di somministrare il vaccino immediatamente dopo la ricostituzione per minimizzare la perdita di efficacia. Eliminare il vaccino ricostituito se non utilizzato entro 30 minuti.

Non congelare il vaccino ricostituito.

Aspirare con una siringa dal flaconcino l'intero contenuto di vaccino ricostituito, cambiare l'ago e iniettare l'intero volume per via sottocutanea o intramuscolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/323/001
EU/1/05/323/002
EU/1/05/323/005
EU/1/05/323/006
EU/1/05/323/007
EU/1/05/323/008
EU/1/05/323/009
EU/1/05/323/010
EU/1/05/323/011
EU/1/05/323/012
EU/1/05/323/013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06 aprile 2006
Data del rinnovo più recente: 16 dicembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore dei principi attivi biologici

Merck Sharp & Dohme Corp.
Sumneytown Pike
West Point
Pennsylvania 19486
U.S.A.

Merck Sharp & Dohme Corp.
5325 Old Oxford Road
Durham
North Carolina 27712
U.S.A.

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem
P.O. BOX 581, 2003 PC Haarlem
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ProQuad – Polvere in flaconcino e solvente in flaconcino – Confezione da 1, 10

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ProQuad polvere e solvente per sospensione iniettabile
Vaccino del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella (vivo)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 mL) contiene (vivi, attenuati):

Virus del morbillo ceppo Enders Edmonston $\geq 3,00 \log_{10} \text{DICT}_{50}$
Virus della parotite ceppo Jeryl Lynn™ (Livello B)..... $\geq 4,30 \log_{10} \text{DICT}_{50}$
Virus della rosolia ceppo Wistar RA 27/3..... $\geq 3,00 \log_{10} \text{DICT}_{50}$
Virus della varicella ceppo Oka/Merck..... $\geq 3,99 \log_{10} \text{PFU}$

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Saccarosio, gelatina idrolizzata, sodio cloruro, E 420, sodio glutammato, sodio fosfato, sodio bicarbonato, potassio fosfato, potassio cloruro, Medium 199 con sali di Hanks, MEM, neomicina, rosso fenolo, acido cloridrico, sodio idrossido, urea, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile
1 flaconcino (polvere) + 1 flaconcino (solvente)
10 flaconcini (polvere) + 10 flaconcini (solvente)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare o sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero. Non congelare. Conservare il flaconcino di polvere nella scatola per proteggerlo dalla luce.

Dopo la ricostituzione, utilizzare immediatamente o entro 30 minuti se conservato tra 20°C e 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/323/001 - confezione da 1
EU/1/05/323/002 - confezione da 10

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO DI SOLVENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per ProQuad

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 dose

6. ALTRO

MSD

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
ProQuad – Polvere in flaconcino e solvente in siringa preriempita senza ago – Confezione da 1, 10, 20

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ProQuad polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella (vivo)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 mL) contiene (vivi, attenuati):

Virus del morbillo ceppo Enders Edmonston $\geq 3,00 \log_{10} \text{DICT}_{50}$
Virus della parotite ceppo Jeryl LynnTM (Livello B) $\geq 4,30 \log_{10} \text{DICT}_{50}$
Virus della rosolia ceppo Wistar RA 27/3 $\geq 3,00 \log_{10} \text{DICT}_{50}$
Virus della varicella ceppo Oka/Merck $\geq 3,99 \log_{10} \text{PFU}$

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Saccarosio, gelatina idrolizzata, sodio cloruro, E 420, sodio glutammato, sodio fosfato, sodio bicarbonato, potassio fosfato, potassio cloruro, Medium 199 con sali di Hanks, MEM, neomicina, rosso fenolo, acido cloridrico, sodio idrossido, urea, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile

1 flaconcino (polvere) + 1 siringa preriempita senza ago (solvente)

10 flaconcini (polvere) + 10 siringhe preriempite senza ago (solvente)

20 flaconcini (polvere) + 20 siringhe preriempite senza ago (solvente)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare o sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero. Non congelare. Conservare il flaconcino di polvere nella scatola per proteggerlo dalla luce.

Dopo la ricostituzione, utilizzare immediatamente o entro 30 minuti se conservato tra 20°C e 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/323/005 - confezione da 1
EU/1/05/323/006 - confezione da 10
EU/1/06/323/007 - confezione da 20

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
ProQuad – Polvere in flaconcino e solvente in siringa preriempita con 1 ago separato –
Confezione da 1, 10, 20

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ProQuad polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella (vivo)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 mL) contiene (vivi, attenuati):

Virus del morbillo ceppo Enders Edmonston $\geq 3,00 \log_{10} \text{DICT}_{50}$
Virus della parotite ceppo Jeryl Lynn™ (Livello B)..... $\geq 4,30 \log_{10} \text{DICT}_{50}$
Virus della rosolia ceppo Wistar RA 27/3..... $\geq 3,00 \log_{10} \text{DICT}_{50}$
Virus della varicella ceppo Oka/Merck..... $\geq 3,99 \log_{10} \text{PFU}$

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Saccarosio, gelatina idrolizzata, sodio cloruro, E 420, sodio glutammato, sodio fosfato, sodio bicarbonato, potassio fosfato, potassio cloruro, Medium 199 con sali di Hanks, MEM, neomicina, rosso fenolo, acido cloridrico, sodio idrossido, urea, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile

1 flaconcino (polvere) + 1 siringa preriempita (solvente) + 1 ago

10 flaconcini (polvere) + 10 siringhe preriempite (solvente) + 10 aghi

20 flaconcini (polvere) + 20 siringhe preriempite (solvente) + 20 aghi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare o sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero. Non congelare. Conservare il flaconcino di polvere nella scatola per proteggerlo dalla luce.

Dopo la ricostituzione, utilizzare immediatamente o entro 30 minuti se conservato tra 20°C e 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/323/008 - confezione da 1
EU/1/05/323/009 - confezione da 10
EU/1/05/323/012 - confezione da 20

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
ProQuad – Polvere in flaconcino e solvente in siringa preriempita con 2 aghi separati –
Confezione da 1, 10, 20

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ProQuad polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella (vivo)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 mL) contiene (vivi, attenuati):

Virus del morbillo ceppo Enders Edmonston $\geq 3,00 \log_{10} \text{DICT}_{50}$
Virus della parotite ceppo Jeryl Lynn™ (Livello B)..... $\geq 4,30 \log_{10} \text{DICT}_{50}$
Virus della rosolia ceppo Wistar RA 27/3..... $\geq 3,00 \log_{10} \text{DICT}_{50}$
Virus della varicella ceppo Oka/Merck..... $\geq 3,99 \log_{10} \text{PFU}$

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Saccarosio, gelatina idrolizzata, sodio cloruro, E 420, sodio glutammato, sodio fosfato, sodio bicarbonato, potassio fosfato, potassio cloruro, Medium 199 con sali di Hanks, MEM, neomicina, rosso fenolo, acido cloridrico, sodio idrossido, urea, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile

1 flaconcino (polvere) + 1 siringa preriempita (solvente) + 2 aghi

10 flaconcini (polvere) + 10 siringhe preriempite (solvente) + 20 aghi

20 flaconcini (polvere) + 20 siringhe preriempite (solvente) + 40 aghi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare o sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero. Non congelare. Conservare il flaconcino di polvere nella scatola per proteggerlo dalla luce.

Dopo la ricostituzione, utilizzare immediatamente o entro 30 minuti se conservato tra 20°C e 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/323/010 - confezione da 1
EU/1/05/323/011 - confezione da 10
EU/1/05/323/013 - confezione da 20

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO DI POLVERE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ProQuad polvere per sospensione iniettabile
i.m./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 dose

6. ALTRO

MSD

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA DI SOLVENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per ProQuad

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 dose

6. ALTRO

MSD

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

ProQuad

Polvere e solvente per sospensione iniettabile

Vaccino del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella (vivo)

Legga attentamente questo foglio prima che lei o il bambino siate vaccinati perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo vaccino è stato prescritto soltanto per lei o per il suo bambino. Non lo dia mai ad altri.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è ProQuad e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato ProQuad
3. Come usare ProQuad
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ProQuad
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è ProQuad e a cosa serve

ProQuad è un vaccino contenente i virus del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella che sono stati attenuati. Quando ad una persona viene somministrato il vaccino, il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) produrrà anticorpi contro i virus del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella. Gli anticorpi aiutano a proteggersi contro le malattie causate da questi virus.

ProQuad è indicato per aiutare il bambino a proteggersi contro il morbillo, la parotite, la rosolia e la varicella. Il vaccino può essere somministrato a partire da 12 mesi di età.

ProQuad può essere somministrato anche a lattanti da 9 mesi di età in circostanze particolari (per conformità con le schedule di vaccinazione nazionale, epidemie, o viaggi in regioni con alta prevalenza di morbillo).

Anche se ProQuad contiene virus vivi, questi sono troppo deboli per causare morbillo, parotite, rosolia o varicella in persone sane.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato ProQuad

Non usi ProQuad

- Se la persona che deve essere vaccinata è allergica ad un qualsiasi vaccino della varicella o vaccino del morbillo, della parotite o della rosolia o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo vaccino (elencati al paragrafo 6) compresa la neomicina.
- Se la persona che deve essere vaccinata è affetta da disturbi del sangue o qualsiasi tipo di tumore che interessi il sistema immunitario.
- Se la persona che deve essere vaccinata è sotto trattamento o sta assumendo medicinali che possono indebolire il sistema immunitario (fatta eccezione per i corticosteroidi a bassa dose in caso di terapia per l'asma o terapia sostitutiva).
- Se la persona che deve essere vaccinata ha il sistema immunitario indebolito a causa di una malattia (incluso AIDS).
- Se la persona che deve essere vaccinata ha un'anamnesi familiare di immunodeficienza congenita od ereditaria, a meno che la competenza immunitaria di questa persona non venga accertata.

- Se la persona che deve essere vaccinata è affetta da tubercolosi attiva non trattata.
- Se la persona che deve essere vaccinata presenta febbre superiore a 38,5°C; tuttavia, una febbre di bassa temperatura non è di per sé motivo di ritardo della vaccinazione.
- Se la persona che deve essere vaccinata è in gravidanza (inoltre, la gravidanza deve essere evitata nel primo mese successivo alla vaccinazione, vedere Gravidanza e allattamento).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima che venga somministrato ProQuad, se la persona che deve essere vaccinata ha manifestato uno dei seguenti effetti:

- Una reazione allergica alle uova o a qualsiasi prodotto contenente uova.
- Un'anamnesi personale o un'anamnesi familiare di allergie o convulsioni (attacchi).
- Un effetto indesiderato dopo la vaccinazione con vaccini del morbillo, della parotite e/o della rosolia che ha comportato facile formazione di ecchimosi o sanguinamento più a lungo della norma.
- Un'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) senza manifestare i sintomi da malattia da HIV. Tuttavia, la vaccinazione può essere meno efficace rispetto a persone non infette (vedere **Non usi ProQuad**).

In caso di disturbi della coagulazione del sangue o bassi livelli di piastrine nel sangue, l'iniezione verrà effettuata sotto la cute.

In rare circostanze, è possibile contrarre la varicella, compresa la varicella grave, da una persona che è stata vaccinata con ProQuad. Ciò può verificarsi nelle persone che non sono state precedentemente vaccinate contro la varicella o che hanno avuto la varicella, nonché nelle persone che rientrano in una delle seguenti categorie:

- Individui con una ridotta resistenza alle malattie.
- Donne in gravidanza che non abbiano avuto la varicella o non siano state vaccinate contro la varicella.
- Neonati da madri che non hanno avuto la varicella o non sono state vaccinate contro la varicella.

Gli individui che sono stati vaccinati con ProQuad, ove possibile, devono cercare di evitare il contatto stretto, per almeno 6 settimane dopo la vaccinazione, con chiunque rientri in una delle categorie sopra descritte. Informi il medico se c'è qualcuno che rientra in una delle categorie sopra descritte e che può venire a stretto contatto con la persona vaccinata.

Come con qualunque altro vaccino, ProQuad può non proteggere completamente tutte le persone vaccinate. Inoltre, se la persona che deve essere vaccinata è già stata esposta al virus del morbillo, della parotite, della rosolia o della varicella, ma non è ancora malata, ProQuad può non essere sufficiente per prevenire la comparsa della malattia.

Altri medicinali e ProQuad

Informi il medico o il farmacista se la persona che deve essere vaccinata sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale (o altri vaccini).

ProQuad può essere somministrato insieme con altri vaccini pediatrici quali Prevenar, e/o vaccino dell'epatite A, o con vaccini contenenti difterite, tetano, pertosse acellulare, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite inattivata, o epatite B. Per ciascun vaccino saranno impiegati siti differenti di iniezione.

Il medico può ritardare la vaccinazione per almeno 3 mesi a seguito di trasfusioni di sangue o plasma, o somministrazione di immunoglobuline (IG), o immunoglobuline varicella zoster (VZIG). A seguito della vaccinazione con ProQuad, IG o VZIG non devono essere somministrate per 1 mese, a meno che non sia consigliato altrimenti dal medico.

Se è necessario eseguire un test della tubercolina, questo deve essere effettuato ogni volta prima, in contemporanea, oppure da 4 a 6 settimane dopo la vaccinazione con ProQuad.

Informi il medico se la persona che deve essere vaccinata è stata vaccinata recentemente o se pianifica una vaccinazione nel prossimo futuro. Il medico deciderà quando ProQuad può essere somministrato.

L'uso di salicilati (per esempio, acido acetilsalicilico, una sostanza presente in molti medicinali utilizzati come antidolorifici ed antipiretici) deve essere evitato per le 6 settimane successive alla vaccinazione con ProQuad.

Gravidanza e allattamento

ProQuad non deve essere somministrato a donne in gravidanza. Le donne in età fertile devono utilizzare le necessarie precauzioni per evitare la gravidanza nel primo mese successivo alla vaccinazione.

Le donne che allattano o che hanno intenzione di allattare devono riferirlo al medico. Il medico deciderà se somministrare o meno ProQuad.

Se la persona che deve essere vaccinata è in gravidanza o in allattamento, sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo vaccino.

ProQuad contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

ProQuad contiene potassio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (39 mg) di potassio per dose, cioè essenzialmente “senza potassio”.

ProQuad contiene sorbitolo

Questo medicinale contiene 16 mg di sorbitolo per dose. L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato.

3. Come usare ProQuad

ProQuad deve essere iniettato nel muscolo o sotto la cute nell'area esterna della coscia o nel braccio.

Generalmente, per le iniezioni nel muscolo, per i bambini più piccoli il sito preferito di iniezione è l'area della coscia, mentre per gli individui più grandi è l'area del braccio.

Se la persona che deve essere vaccinata ha un disturbo della coagulazione o bassi livelli di piastrine, il vaccino deve essere somministrato sotto la cute, perché a seguito della somministrazione nel muscolo può verificarsi sanguinamento.

ProQuad non deve essere iniettato direttamente in un vaso sanguigno.

ProQuad viene somministrato per iniezione come segue:

- Lattanti tra 9 e 12 mesi di età:
ProQuad può essere somministrato a partire da 9 mesi di età. Per assicurare una protezione ottimale contro la varicella ed il morbillo, due dosi di ProQuad devono essere somministrate a distanza di almeno 3 mesi.
- Individui di età pari a 12 mesi o superiore:
Per assicurare una protezione ottimale contro la varicella, due dosi di ProQuad devono essere somministrate a distanza di almeno 1 mese.

Il momento opportuno per la vaccinazione ed il numero di iniezioni saranno determinati dal medico in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

Le istruzioni per la ricostituzione, rivolte ai medici ed agli operatori sanitari, sono riportate alla fine del foglio illustrativo.

Se dimentica di prendere ProQuad

Il medico valuterà quando somministrare la dose saltata.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini e i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Possono verificarsi reazioni allergiche (orticaria). Alcune di queste reazioni possono essere gravi e possono includere difficoltà a respirare o deglutire. Se la persona vaccinata manifesta una reazione allergica, contatti immediatamente il medico.

A seguito della somministrazione di ProQuad sono stati riportati altri effetti indesiderati, alcuni dei quali erano gravi. Questi includono:

- Non comune (che possono interessare fino a 1 persona su 100): crisi convulsive con febbre.
- Raro (che possono interessare fino a 1 persona su 1.000): instabilità nel camminare.

I seguenti altri effetti indesiderati riportati con l'uso di ProQuad sono stati:

- Molto comune (che possono interessare più di 1 persona su 10): reazioni al sito di iniezione che includono dolore/dolorabilità/indurimento, arrossamento; febbre (38,9°C o superiore);
- Comune (che possono interessare fino a 1 persona su 10): reazioni al sito di iniezione che includono gonfiore o livido; irritabilità; eruzione cutanea (inclusi eruzione cutanea simile a quella del morbillo, eruzione cutanea simile a quella della varicella e eruzione cutanea al sito di iniezione); infezione delle vie respiratorie superiori; vomito e diarrea.

Sono stati riportati altri effetti indesiderati con l'uso di almeno uno dei seguenti vaccini: ProQuad, formulazioni precedenti di vaccini monovalenti e combinati del morbillo, della parotite, e della rosolia prodotti da Merck & Co., Inc., o vaccino della varicella vivo (Oka/Merck). Questi eventi avversi includono:

- Non comune (che possono interessare più di 1 persona su 100): tosse
- Raro (che possono interessare fino a 1 persona su 1.000): infezioni della pelle; varicella
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): sanguinamento insolito o ecchimosi sottopelle, gonfiore dei testicoli; formicolio della pelle, herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio); infiammazione cerebrale (encefalite); infiammazione delle membrane che ricoprono il cervello e il midollo spinale non causata da infezione batterica (meningite asettica); gravi alterazioni della cute; ictus; crisi convulsive senza febbre; dolore e/o gonfiore alle articolazioni (che può essere transitorio o cronico); ed infiammazione polmonare (polmonite infettiva/polmonite).

Il medico possiede una lista più completa degli effetti indesiderati di ProQuad e delle componenti vacciniche di ProQuad (il vaccino del morbillo, della parotite, e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc. e il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck)).

Segnalazione di effetti indesiderati

Se la persona vaccinata manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ProQuad

Conservi questo vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare il flaconcino nella scatola per proteggerlo dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ProQuad

Dopo la ricostituzione, una dose (0,5 mL) contiene:

I principi attivi sono:

Virus del morbillo¹ ceppo Enders Edmonston (vivo, attenuato).....non meno di 3,00 log₁₀ DICT₅₀ *
Virus della parotite¹ ceppo Jeryl Lynn™ (Livello B) (vivo, attenuato)..non meno di 4,30 log₁₀ DICT₅₀ *
Virus della rosolia² ceppo Wistar RA 27/3 (vivo, attenuato).....non meno di 3,00 log₁₀ DICT₅₀ *
Virus della varicella³ ceppo Oka/Merck (vivo, attenuato).....non meno di 3,99 log₁₀ PFU**

*50% della dose infettante la coltura tissutale

**unità formanti placca

(¹) Prodotto su cellule embrionali di pollo.

(²) Prodotto su fibroblasti di polmone diploidi umani (WI-38).

(³) Prodotto su cellule diploidi umane (MRC-5).

Gli altri componenti sono:

Polvere

Saccarosio, gelatina idrolizzata, urea, sodio cloruro, sorbitolo (E 420), sodio glutammato, sodio fosfato, sodio bicarbonato, potassio fosfato, potassio cloruro, Medium 199 con sali di Hanks, MEM, neomicina, rosso fenolo, acido cloridrico e sodio idrossido.

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di ProQuad e contenuto della confezione

Il vaccino è una polvere per sospensione iniettabile contenuta in un flaconcino monodose, che deve essere ricostituita con il solvente fornito insieme al flaconcino di polvere.

La polvere si presenta come una massa cristallina compatta di colore da bianco a giallo pallido e il solvente si presenta come un liquido limpido incolore.

ProQuad è disponibile in confezione da 1 ed in confezione da 10. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Paesi Bassi

Produttore responsabile del rilascio dei lotti: Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme,
Tel: +370.5.2780.247
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
тел.: + 359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s. r. o.
Tel: +420.233.010.111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft
Tel: + 36.1.888.5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited., Tel:
8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48.22.549.51.00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tel: + 33 (0)1 80 46 40 40

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371.67364.224
msd_lv@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386.1.520.4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421.2.58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Prima della miscelazione con il solvente, il vaccino in polvere si presenta come una massa cristallina compatta di colore da bianco a giallo pallido. Il solvente si presenta come un liquido limpido incolore. Quando completamente ricostituito, il vaccino si presenta come un liquido limpido da giallo pallido a leggermente rosato.

Per la ricostituzione del vaccino utilizzare solamente il solvente fornito, poiché esso è privo di conservanti o di altre sostanze antivirali che possono inattivare il vaccino.

È importante utilizzare una siringa sterile separata e un ago per ciascun individuo in modo da prevenire la trasmissione di agenti infettivi da un individuo all'altro.

Devono essere utilizzati un ago per la ricostituzione e un ago separato nuovo per l'iniezione.

ProQuad non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini.

Istruzioni per la ricostituzione

Aspirare l'intero contenuto del flaconcino di solvente in una siringa. Iniettare l'intero contenuto della siringa nel flaconcino contenente la polvere. Agitare delicatamente fino a completa dissoluzione.

Il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione per verificare la presenza di eventuali particelle estranee e/o variazioni dell'aspetto fisico. Qualora si osservi una delle due condizioni, eliminare il vaccino.

Si raccomanda di somministrare il vaccino immediatamente dopo la ricostituzione per minimizzare la perdita di efficacia. Eliminare il vaccino ricostituito se non utilizzato entro 30 minuti.

Non congelare il vaccino ricostituito.

Aspirare con una siringa dal flaconcino l'intero contenuto di vaccino ricostituito, cambiare l'ago e iniettare l'intero volume per via sottocutanea o intramuscolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Vedere anche il paragrafo 3 Come usare ProQuad

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

ProQuad

Polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita

Vaccino del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella (vivo)

Legga attentamente questo foglio prima che lei o il bambino siate vaccinati perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo vaccino è stato prescritto soltanto per lei o per il suo bambino. Non lo dia mai ad altri.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è ProQuad e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato ProQuad
3. Come usare ProQuad
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ProQuad
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è ProQuad e a cosa serve

ProQuad è un vaccino contenente i virus del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella che sono stati attenuati. Quando ad una persona viene somministrato il vaccino, il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) produrrà anticorpi contro i virus del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella. Gli anticorpi aiutano a proteggersi contro le malattie causate da questi virus.

ProQuad è indicato per aiutare il bambino a proteggersi contro il morbillo, la parotite, la rosolia e la varicella. Il vaccino può essere somministrato a partire da 12 mesi di età.

ProQuad può essere somministrato anche a lattanti da 9 mesi di età in circostanze particolari (per conformità con le schedule di vaccinazione nazionale, epidemie, o viaggi in regioni con alta prevalenza di morbillo).

Anche se ProQuad contiene virus vivi, questi sono troppo deboli per causare morbillo, parotite, rosolia o varicella in persone sane.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato ProQuad

Non usi ProQuad

- Se la persona che deve essere vaccinata è allergica ad un qualsiasi vaccino della varicella o vaccino del morbillo, della parotite o della rosolia o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo vaccino (elencati al paragrafo 6) compresa neomicina.
- Se la persona che deve essere vaccinata è affetta da disturbi del sangue o qualsiasi tipo di tumore che interessi il sistema immunitario.
- Se la persona che deve essere vaccinata è sotto trattamento o sta assumendo medicinali che possono indebolire il sistema immunitario (fatta eccezione per i corticosteroidi a bassa dose in caso di terapia per l'asma o terapia sostitutiva).
- Se la persona che deve essere vaccinata ha il sistema immunitario indebolito a causa di una malattia (incluso AIDS).
- Se la persona che deve essere vaccinata ha un'anamnesi familiare di immunodeficienza congenita od ereditaria, a meno che la competenza immunitaria di questa persona non venga accertata.

- Se la persona che deve essere vaccinata è affetta da tubercolosi attiva non trattata.
- Se la persona che deve essere vaccinata presenta febbre superiore a 38,5°C; tuttavia, una febbre di bassa temperatura non è di per sé motivo di ritardo della vaccinazione.
- Se la persona che deve essere vaccinata è in gravidanza (inoltre, la gravidanza deve essere evitata nel primo mese successivo alla vaccinazione, vedere Gravidanza e allattamento).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima che venga somministrato ProQuad, se la persona che deve essere vaccinata ha manifestato uno dei seguenti effetti:

- Una reazione allergica alle uova o a qualsiasi prodotto contenente uova.
- Un'anamnesi personale o un'anamnesi familiare di allergie o convulsioni (attacchi).
- Un effetto indesiderato dopo la vaccinazione con vaccini del morbillo, della parotite e/o della rosolia che ha comportato facile formazione di ecchimosi o sanguinamento più a lungo della norma.
- Un'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) senza manifestare i sintomi da malattia da HIV. Tuttavia, la vaccinazione può essere meno efficace rispetto a persone non infette (vedere **Non usi ProQuad**).

In caso di disturbi della coagulazione del sangue o bassi livelli di piastrine nel sangue, l'iniezione verrà effettuata sotto la cute.

In rare circostanze, è possibile contrarre la varicella, compresa la varicella grave, da una persona che è stata vaccinata con ProQuad. Ciò può verificarsi nelle persone che non sono state precedentemente vaccinate contro la varicella o che hanno avuto la varicella, nonché nelle persone che rientrano in una delle seguenti categorie:

- Individui con una ridotta resistenza alle malattie.
- Donne in gravidanza che non abbiano avuto la varicella o non siano state vaccinate contro la varicella.
- Neonati da madri che non hanno avuto la varicella o non sono state vaccinate contro la varicella.

Gli individui che sono stati vaccinati con ProQuad, ove possibile, devono cercare di evitare il contatto stretto, per almeno 6 settimane dopo la vaccinazione, con chiunque rientri in una delle categorie sopra descritte. Informi il medico se c'è qualcuno che rientra in una delle categorie sopra descritte e che può venire a stretto contatto con la persona che sta per essere vaccinata.

Come con qualunque altro vaccino, ProQuad può non proteggere completamente tutte le persone vaccinate. Inoltre, se la persona che deve essere vaccinata è già stata esposta al virus del morbillo, della parotite, della rosolia o della varicella, ma non è ancora malata, ProQuad può non essere sufficiente per prevenire la comparsa della malattia.

Altri medicinali e ProQuad

Informi il medico o il farmacista se la persona che deve essere vaccinata sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale (o altri vaccini).

ProQuad può essere somministrato insieme con altri vaccini pediatrici quali Prevenar, e/o vaccino dell'epatite A, o con vaccini contenenti difterite, tetano, pertosse acellulare, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite inattivata, o epatite B. Per ciascun vaccino saranno impiegati siti differenti di iniezione.

Il medico può ritardare la vaccinazione per almeno 3 mesi a seguito di trasfusioni di sangue o plasma, o somministrazione di immunoglobuline (IG), o immunoglobuline varicella zoster (VZIG). A seguito della vaccinazione con ProQuad, IG o VZIG non devono essere somministrate per 1 mese, a meno che non sia consigliato altrimenti dal medico.

Se è necessario eseguire un test della tubercolina, questo deve essere effettuato ogni volta prima, in contemporanea, oppure da 4 a 6 settimane dopo la vaccinazione con ProQuad.

Informi il medico se la persona che deve essere vaccinata è stata vaccinata recentemente o se pianifica una vaccinazione nel prossimo futuro. Il medico deciderà quando ProQuad può essere somministrato.

L'uso di salicilati (per esempio, acido acetilsalicilico, una sostanza presente in molti medicinali utilizzati come antidolorifici ed antipiretici) deve essere evitato per le 6 settimane successive alla vaccinazione con ProQuad.

Gravidanza e allattamento

ProQuad non deve essere somministrato a donne in gravidanza. Le donne in età fertile devono utilizzare le necessarie precauzioni per evitare la gravidanza nel primo mese successivo alla vaccinazione.

Le donne che allattano o che hanno intenzione di allattare devono riferirlo al medico. Il medico deciderà se somministrare o meno ProQuad.

Se la persona che deve essere vaccinata è in gravidanza o in allattamento, sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo vaccino.

ProQuad contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

ProQuad contiene potassio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (39 mg) di potassio per dose, cioè essenzialmente “senza potassio”.

ProQuad contiene sorbitolo

Questo medicinale contiene 16 mg di sorbitolo per dose. L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato.

3. Come usare ProQuad

ProQuad deve essere iniettato nel muscolo o sotto la cute nell'area esterna della coscia o nel braccio.

Generalmente, per le iniezioni nel muscolo, per i bambini più piccoli il sito preferito di iniezione è l'area della coscia, mentre per gli individui più grandi è l'area del braccio.

Se la persona che deve essere vaccinata ha un disturbo della coagulazione o bassi livelli di piastrine, il vaccino deve essere somministrato sotto la cute, perché a seguito della somministrazione nel muscolo può verificarsi sanguinamento.

ProQuad non deve essere iniettato direttamente in un vaso sanguigno.

ProQuad viene somministrato per iniezione come segue:

- Lattanti tra 9 e 12 mesi di età:
ProQuad può essere somministrato a partire da 9 mesi di età. Per assicurare una protezione ottimale contro la varicella ed il morbillo, due dosi di ProQuad devono essere somministrate a distanza di almeno 3 mesi.
- Individui di età pari a 12 mesi o superiore:
Per assicurare una protezione ottimale contro la varicella, due dosi di ProQuad devono essere somministrate a distanza di almeno 1 mese.

Il momento opportuno per la vaccinazione ed il numero di iniezioni saranno determinati dal medico in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

Le istruzioni per la ricostituzione, rivolte ai medici ed agli operatori sanitari, sono riportate alla fine del foglio illustrativo.

Se dimentica di prendere ProQuad

Il medico valuterà quando somministrare la dose saltata.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini e i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Possono verificarsi reazioni allergiche (orticaria). Alcune di queste reazioni possono essere gravi e possono includere difficoltà a respirare o deglutire. Se la persona vaccinata manifesta una reazione allergica, contatti immediatamente il medico.

A seguito della somministrazione di ProQuad sono stati riportati altri effetti indesiderati, alcuni dei quali erano gravi. Questi includono:

- Non comune (che possono interessare fino a 1 persona su 100): crisi convulsive con febbre.
- Raro (che possono interessare fino a 1 persona su 1.000): instabilità nel camminare.

I seguenti altri effetti indesiderati riportati con l'uso di ProQuad sono stati:

- Molto comune (che possono interessare più di 1 persona su 10): reazioni al sito di iniezione che includono dolore/dolorabilità/indurimento, arrossamento; febbre (38,9°C o superiore);
- Comune (che possono interessare fino a 1 persona su 10): reazioni al sito di iniezione che includono gonfiore o livido; irritabilità; eruzione cutanea (inclusi eruzione cutanea simile a quella del morbillo, eruzione cutanea simile a quella della varicella e eruzione cutanea al sito di iniezione); infezione delle vie respiratorie superiori; vomito e diarrea.

Sono stati riportati altri effetti indesiderati con l'uso di almeno uno dei seguenti vaccini: ProQuad, formulazioni precedenti di vaccini monovalenti e combinati del morbillo, della parotite, e della rosolia prodotti da Merck & Co., Inc., o vaccino della varicella vivo (Oka/Merck). Questi eventi avversi includono:

- Non comune (che possono interessare più di 1 persona su 100): tosse
- Raro (che possono interessare fino a 1 persona su 1.000): infezioni della pelle; varicella
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): sanguinamento insolito o ecchimosi sottopelle, gonfiore dei testicoli; formicolio della pelle, herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio); infiammazione cerebrale (encefalite); infiammazione delle membrane che ricoprono il cervello e il midollo spinale non causata da infezione batterica (meningite asettica); gravi alterazioni della cute; ictus; crisi convulsive senza febbre; dolore e/o gonfiore alle articolazioni (che può essere transitorio o cronico); ed infiammazione polmonare (polmonite infettiva/polmonite).

Il medico possiede una lista più completa degli effetti indesiderati di ProQuad e delle componenti vacciniche di ProQuad (il vaccino del morbillo, della parotite, e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc. e il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck)).

Segnalazione di effetti indesiderati

Se la persona vaccinata manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ProQuad

Conservi questo vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare il flaconcino nella scatola per proteggerlo dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ProQuad

Dopo la ricostituzione, una dose (0,5 mL) contiene:

I principi attivi sono:

Virus del morbillo¹ ceppo Enders Edmonston (vivo, attenuato).....non meno di 3,00 log₁₀ DICT₅₀ *

Virus della parotite¹ ceppo Jeryl Lynn™ (Livello B) (vivo, attenuato)..non meno di 4,30 log₁₀ DICT₅₀ *

Virus della rosolia² ceppo Wistar RA 27/3 (vivo, attenuato).....non meno di 3,00 log₁₀ DICT₅₀ *

Virus della varicella³ ceppo Oka/Merck (vivo, attenuato).....non meno di 3,99 log₁₀ PFU**

*50% della dose infettante la coltura tissutale

**unità formanti placca

(¹) Prodotto su cellule embrionali di pollo.

(²) Prodotto su fibroblasti di polmone diploidi umani (WI-38).

(³) Prodotto su cellule diploidi umane (MRC-5).

Gli altri componenti sono:

Polvere

Saccarosio, gelatina idrolizzata, urea, sodio cloruro, sorbitolo (E 420), sodio glutammato, sodio fosfato, sodio bicarbonato, potassio fosfato, potassio cloruro, Medium 199 con sali di Hanks, MEM, neomicina, rosso fenolo, acido cloridrico e sodio idrossido.

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di ProQuad e contenuto della confezione

Il vaccino è una polvere per sospensione iniettabile contenuta in un flaconcino monodose, che deve essere ricostituita con il solvente fornito insieme al flaconcino di polvere.

La polvere si presenta come una massa cristallina compatta di colore da bianco a giallo pallido e il solvente si presenta come un liquido limpido incolore.

ProQuad è disponibile in confezioni da 1, 10 e 20. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Paesi Bassi

Produttore responsabile del rilascio dei lotti: Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme,
Tel: +370.5.2780.247
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
тел.: + 359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s. r. o.
Tel: +420.233.010.111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft
Tel: + 36.1.888.5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited., Tel:
8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48.22.549.51.00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tel: + 33 (0)1 80 46 40 40

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371.67364.224
msd_lv@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386.1.520.4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421.2.58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Prima della miscelazione con il solvente, il vaccino in polvere si presenta come una massa cristallina compatta di colore da bianco a giallo pallido. Il solvente si presenta come un liquido limpido incolore. Quando completamente ricostituito, il vaccino si presenta come un liquido limpido da giallo pallido a leggermente rosato.

Per la ricostituzione del vaccino utilizzare solamente il solvente fornito, poiché esso è privo di conservanti o di altre sostanze antivirali che possono inattivare il vaccino.

È importante utilizzare una siringa sterile separata e un ago per ciascun individuo in modo da prevenire la trasmissione di agenti infettivi da un individuo all'altro.

Devono essere utilizzati un ago per la ricostituzione e un ago separato nuovo per l'iniezione.

ProQuad non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini.

Istruzioni per la ricostituzione

Per la sua applicazione, l'ago deve essere posizionato saldamente sulla punta della siringa e fissato ruotandolo di un quarto di giro (90°).

Iniettare l'intera quantità di solvente contenuta nella siringa all'interno del flaconcino contenente la polvere. Agitare delicatamente fino a completa dissoluzione.

Il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione per verificare la presenza di eventuali particelle estranee e/o variazioni dell'aspetto fisico. Qualora si osservi una delle due condizioni, eliminare il vaccino.

Si raccomanda di somministrare il vaccino immediatamente dopo la ricostituzione per minimizzare la perdita di efficacia. Eliminare il vaccino ricostituito se non utilizzato entro 30 minuti.

Non congelare il vaccino ricostituito.

Aspirare con una siringa dal flaconcino l'intero contenuto di vaccino ricostituito, cambiare l'ago e iniettare l'intero volume per via sottocutanea o intramuscolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Vedere anche il paragrafo 3 Come usare ProQuad

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 24 settembre 2015

Classificazione, ai sensi dell'articolo 12, comma 5, legge 8 novembre 2012, n. 189, del medicinale per uso umano «Hexyon», approvato con procedura centralizzata. (Determina n. 1243/2015). (15A07566)

(GU n.236 del 10-10-2015)

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, lettera c);

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il decreto del Ministro della salute 8 novembre 2011, registrato all'Ufficio centrale del bilancio al registro «Visti semplici», foglio n. 1282 del 14 novembre 2011, con cui e' stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco il prof. Luca Pani, con decorrenza 16 novembre 2011;

Visto il decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un piu' alto livello di tutela della salute» ed, in particolare, l'art. 12, comma 5;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

Visto il regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del regolamento (CEE) n. 1768/92, della direttiva 2001/20/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale delle Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2001, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonche' della direttiva 2003/94/CE;

Visto il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il regolamento di organizzazione, di amministrazione e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, adottato dal Consiglio di amministrazione dell'Agenzia con delibera

del 6 novembre 2014, n. 41, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale e' stato dato avviso nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, Serie generale n. 22 del 28 gennaio 2015;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea del 27 marzo 2015 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° febbraio al 28 febbraio 2015 e riporta l'insieme delle nuove confezioni autorizzate;

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio assessment europeo, dalla Commissione tecnico scientifico (CTS) di AIFA in data 14-16 settembre 2015;

Determina:

Le nuove confezioni dei seguenti medicinali per uso umano, di nuova autorizzazione, corredate di numero di A.I.C. e classificazione ai fini della fornitura:

HEXYON,

descritte in dettaglio nell'allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, sono collocate in apposita sezione della classe di cui all'art. 12, comma 5 della legge 8 novembre 2012, n. 189, denominata classe C (nn), dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilita', nelle more della presentazione da parte della azienda interessata di una eventuale domanda di diversa classificazione.

Il titolare dell'A.I.C., prima dell'inizio della commercializzazione deve avere ottemperato, ove previsto, alle condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale e deve comunicare all'AIFA - Ufficio di attivita' HTA nel settore farmaceutico - il prezzo ex factory, il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

Per i medicinali di cui al comma 3 dell'art. 12 del decreto-legge n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determinazione viene meno automaticamente in caso di mancata presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilita' entro il termine di trenta giorni dal sollecito inviato dall'AIFA ai sensi dell'art. 12, comma 5-ter, del decreto-legge n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, con la conseguenza che il medicinale non potra' essere ulteriormente commercializzato.

La presente delibera entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione in Gazzetta Ufficiale.

Roma, 24 settembre 2015

Il direttore generale: Pani

Allegato

Inserimento, in accordo all'articolo 12, comma 5 della legge n. 189/2012, in apposita sezione (denominata Classe C (nn)) dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilita' nelle more della presentazione da parte dell'azienda interessata di un'eventuale domanda di diversa classificazione.

Nuove confezioni

HEXYON

Codice ATC - Principio attivo: J07CA09 - Diphtheria-hemophilus influenzae B-pertussis-poliomyelitis-tetanus-hepatitis B

Titolare: Sanofi Pasteur MSD SNC

GUUE 27 marzo 2015

- Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Cio' permettera' la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari e' richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalita' di segnalazione delle reazioni avverse.

Indicazioni terapeutiche

Hexyon (DTaP-IPV-HB-Hib) e' indicato per la vaccinazione primaria e di richiamo di neonati e bambini di eta' compresa fra sei settimane e 24 mesi contro difterite, tetano, pertosse, epatite B, poliomielite e malattie invasive causate dall'*Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib). Questo vaccino deve essere utilizzato in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

Modo di somministrazione

La sicurezza e l'efficacia di Hexyon nei bambini di eta' superiore ai 24 mesi non sono state stabilite.

L'immunizzazione deve essere effettuata attraverso iniezione intramuscolare (i.m.). Il sito raccomandato per l'iniezione e' preferibilmente l'area antero-laterale della coscia e il muscolo deltoide nei bambini piu' grandi (possibilmente dai 15 mesi di eta'). Per le istruzioni sulla manipolazione, vedere paragrafo 6.6.

Confezioni autorizzate:

EU/1/13/829/008 - A.I.C.: 042817080/E - in base 32: 18UPKS - 0,5 ml - sospensione iniettabile - uso intramuscolare - siringa preriempita (vetro) - 0,5 ml - 50 siringhe preriempite;

EU/1/13/829/009 - A.I.C.: 042817092/E - in base 32: 18UPL4 - 0,5 ml - sospensione iniettabile - uso intramuscolare -siringa preriempita (vetro) - 0,5 ml - 50 (5x10) siringhe preriempite confezione multipla.

Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presentera' i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'art. 107c, par. 7 della direttiva 2010/83/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale

Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attivita' e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato: su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali; ogni volta che il sistema di gestione del rischio e' modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Se la presentazione dello PSUR e del RMP aggiornato coincide, PSUR e RMP possono essere presentati allo stesso tempo.

Regime di prescrizione: medicinale soggetto a prescrizione medica. RR

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINAZIONE 16 giugno 2006

Regime di rimborsabilit  e prezzo di vendita del medicinale «Proquad» (vaccino morbillo parotite rosolia varicella), autorizzato con procedura centralizzata europea dalla Commissione europea. (Determinazione/C n. 96/2005).

(GU n.147 del 27-6-2006)

Regime di rimborsabilit  e prezzo di vendita del medicinale PROQUAD (vaccino morbillo parotite rosolia varicella) autorizzato con procedura centralizzata europea dalla Commissione europea con decisione del 15 settembre 2005 ed inserito nel registro dei medicinali con i numeri: EU/1/05/323/001 0,5 ml 1 flaconcino monodose di polvere +1 flaconcino di solvente;

EU/1/05/323/002 0,5 ml 10 flaconcini monodose di polvere + 10 flaconcini di solvente;

EU/1/05/323/003 0,5 ml 1 flaconcino monodose di polvere + 1 siringa preriempita con ago presaldato;

EU/1/05/323/004 0,5 ml 10 flaconcini monodose di polvere + 10 siringhe preriempite con ago presaldato;

EU/1/05/323/005 0,5 ml 1 flaconcino monodose di polvere + 1 siringa preriempita senza ago;

EU/1/05/323/006 0,5 ml 10 flaconcini monodose di polvere + 10 siringhe preriempite senza ago;

EU/1/05/323/007 0,5 ml 20 flaconcini monodose di polvere + 20 siringhe preriempite senza ago;

EU/1/05/323/008 0,5 ml 1 flaconcino polvere + 1 siringa preriempita senza ago con 1 ago separato nel blister;

EU/1/05/323/009 0,5 ml 10 flaconcini di polvere + 10 siringhe preriempite senza ago con 10 aghi separati;

EU/1/05/323/010 0,5 ml 1 flaconcino di polvere + 1 siringa preriempita senza ago con 2 aghi separati nel blister;

EU/1/05/323/011 0,5 ml 10 flaconcini di polvere + 10 siringhe preriempite senza ago con 20 aghi separati.

Titolare A.I.C.: Sanofi Pasteur MSD S.n.c.

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze del 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145;

Visto il decreto del Ministro della salute 30 aprile 2004 di nomina del dott. Nello Martini in qualita' di Direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco, registrato in data 17 giugno 2004 al n. 1154 del Registro visti semplici dell'Ufficio centrale di bilancio presso il Ministero della salute;

Visto il decreto legislativo n. 178/1991;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi

correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Visto l'art. 1, comma 41, della legge 23 dicembre 1996, n. 662;

Vista la legge 14 dicembre 2000, n. 376, recante «Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping»;

Visto l'art. 7, comma 1, del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, convertito con modificazioni dalla legge 16 novembre 2001, n. 405 e successive modificazioni ed integrazioni;

Visto l'art. 48, comma 33, legge 24 novembre 2003, n. 326, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal S.S.N. tra Agenzia e titolari di autorizzazioni;

Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 539, «Attuazione della direttiva CEE 92/26 riguardante la classificazione ai fini della fornitura dei medicinali per uso umano» e successive modificazioni ed integrazioni;

Visto il decreto legislativo 8 aprile 2003, n. 95, concernente l'attuazione della direttiva 2000/38/CE e l'introduzione di un elenco di farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo;

Vista la delibera CIPE del 1° febbraio 2001;

Visto il regolamento n. 726/2004/CE;

Vista la determinazione 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF)», pubblicata nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 259 del 4 novembre 2004 e successive modificazioni;

Vista la determinazione AIFA del 30 dicembre 2005 pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale - serie generale - n. 2 del 3 gennaio 2006;

Vista la domanda con la quale la ditta ha chiesto la classificazione, ai fini della rimborsabilità;

Visto il parere della Commissione consultiva tecnico-scientifica nella seduta del 13/14 dicembre 2005;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale PROQUAD debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Determina:

Art. 1.

Descrizione del medicinale e attribuzione numero A.I.C.

Alla specialità medicinale PROQUAD (vaccino morbillo parotite rosolia varicella) nelle confezioni indicate vengono attribuiti i seguenti numeri di identificazione nazionale:

Confezione:

0,5 ml 1 flaconcino monodose di polvere + 1 flaconcino di solvente;

A.I.C. n. 036893016/E (in base 10), 135WBS (in base 32);

Confezione:

0,5 ml 10 flaconcini monodose di polvere + 10 flaconcini di solvente;

A.I.C. n. 036893028/E (in base 10), 135WC4 (in base 32);

Confezione:

0,5 ml 1 flaconcino monodose di polvere + 1 siringa preriempita con ago presaldato;

A.I.C. n. 036893030/E (in base 10), 135WC6 (in base 32);

Confezione:

0,5 ml 10 flaconcini monodose di polvere + 10 siringhe preriempite con ago presaldato;

A.I.C. n. 036893042/E (in base 10), 135WCL (in base 32);

Confezione:

0,5 ml 1 flaconcino monodose di polvere + 1 siringa preriempita senza ago;

A.I.C. n. 036893055/E (in base 10), 135WCZ (in base 32);

Confezione:

0,5 ml 10 flaconcini monodose di polvere + 10 siringhe preriempite senza ago;

A.I.C. n. 036893067/E (in base 10), 135WDC (in base 32);

Confezione:

0,5 ml 20 flaconcini monodose di polvere + 20 siringhe preriempite senza ago;

A.I.C. n. 036893079/E (in base 10), 135WDR (in base 32);

Confezione:

0,5 ml 1 flaconcino di polvere + 1 siringa preriempita senza ago con 1 ago separato nel blister;

A.I.C. n. 036893081/E (in base 10), 135WDT (in base 32);

Confezione:

0,5 ml 10 flaconcini di polvere + 10 siringhe preriempite senza ago con 10 aghi separati;

A.I.C. n. 036893093/E (in base 10), 135WF5 (in base 32);

Confezione:

0,5 ml 1 flaconcino di polvere + 1 siringa preriempita senza ago con 2 aghi separati nel blister;

A.I.C. n. 036893105/E (in base 10), 135WFK (in base 32);

Confezione:

0,5 ml 10 flaconcini di polvere + 10 siringhe preriempite senza ago con 20 aghi separati;

A.I.C. n. 036893117/E (in base 10), 135WFX (in base 32).

Indicazioni terapeutiche: PROQUAD e' indicato per la vaccinazione simultanea contro morbillo, parotite, rosolia e varicella, in soggetti a partire dai 12 mesi di eta'.

Art. 2.

Classificazione ai fini della rimborsabilita'

La specialita' medicinale PROQUAD (vaccino morbillo parotite rosolia varicella) e' classificata come segue:

Confezione:

0,5 ml 1 flaconcino monodose di polvere + 1 flaconcino di solvente;

A.I.C. n. 036893016/E (in base 10), 135WBS (in base 32);

Classe di rimborsabilita': «C»;

Confezione:

0,5 ml 10 flaconcini monodose di polvere + 10 flaconcini di solvente;

A.I.C. n. 036893028/E (in base 10), 135WC4 (in base 32);

Classe di rimborsabilita': «C»;

Confezione:

0,5 ml 1 flaconcino monodose di polvere + 1 siringa preriempita con ago presaldato;

A.I.C. n. 036893030/E (in base 10), 135WC6 (in base 32);

Classe di rimborsabilita': «C»;

Confezione:

0,5 ml 10 flaconcini monodose di polvere + 10 siringhe preriempite con ago presaldato;

A.I.C. n. 036893042/E (in base 10), 135WCL (in base 32);

Classe di rimborsabilita': «C»;

Confezione:

0,5 ml 1 flaconcino monodose di polvere + 1 siringa preriempita senza ago;

A.I.C. n. 036893055/E (in base 10), 135WCZ (in base 32);

Classe di rimborsabilita': «C»;

Confezione:

0,5 ml 10 flaconcini monodose di polvere + 10 siringhe preriempite senza ago;

A.I.C. n. 036893067/E (in base 10), 135WDC (in base 32);

Classe di rimborsabilita': «C»;

Confezione:

0,5 ml 20 flaconcini monodose di polvere + 20 siringhe preriempite senza ago;

A.I.C. n. 036893079/E (in base 10), 135WDR (in base 32);

Classe di rimborsabilita': «C»;

Confezione:

0,5 ml 1 flaconcino di polvere + 1 siringa preriempita senza ago con 1 ago separato nel blister;

A.I.C. n. 036893081/E (in base 10), 135WDT (in base 32);

Classe di rimborsabilita': «C»;

Confezione:

0,5 ml 10 flaconcini di polvere + 10 siringhe preriempite senza ago con 10 aghi separati;

A.I.C. n. 036893093/E (in base 10), 135WF5 (in base 32);

Classe di rimborsabilita': «C»;

Confezione:

0,5 ml 1 flaconcino di polvere + 1 siringa preriempita senza ago con 2 aghi separati nel blister;

A.I.C. n. 036893105/E (in base 10), 135WFK (in base 32);

Classe di rimborsabilita': «C»;

Confezione:

0,5 ml 10 flaconcini di polvere + 10 siringhe preriempite senza ago con 20 aghi separati;

A.I.C. n. 036893117/E (in base 10), 135WFX (in base 32);

Classe di rimborsabilita': «C».

Art. 3.

Classificazione ai fini della fornitura

RR: medicinale soggetto a prescrizione medica.

Art. 4.

Disposizioni finali

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, e sara' notificata alla societa' titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Roma, 16 giugno 2006

Il direttore generale: Martini

FEDERAZIONE NAZIONALE DEGLI ORDINI DEI MEDICI CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI



CODICE DI DEONTOLOGIA MEDICA

(2014)

Art. 54	modificato in data 16 dicembre 2016
Art. 56	modificato in data 19 maggio 2016
Art. 76	modificato in data 15 dicembre 2017

GIURAMENTO PROFESSIONALE

Consapevole dell'importanza e della solennità dell'atto che compio e dell'impegno che assumo, giuro:

- *di esercitare la medicina in autonomia di giudizio e responsabilità di comportamento contrastando ogni indebito condizionamento che limiti la libertà e l'indipendenza della professione;*

Art. 8**Dovere di intervento**

Il medico in caso di urgenza, indipendentemente dalla sua abituale attività, deve prestare soccorso e comunque attivarsi tempestivamente per assicurare idonea assistenza.

Art. 9**Calamità**

Il medico in ogni situazione di calamità deve porsi a disposizione dell'Autorità competente.

Art. 10**Segreto professionale**

Il medico deve mantenere il segreto su tutto ciò di cui è a conoscenza in ragione della propria attività professionale.

La morte della persona assistita non esime il medico dall'obbligo del segreto professionale.

Il medico informa i collaboratori e discenti dell'obbligo del segreto professionale sollecitandone il rispetto.

La violazione del segreto professionale assume maggiore gravità quando ne possa derivare profitto proprio o altrui, ovvero nocumento per la persona assistita o per altri.

La rivelazione è ammessa esclusivamente se motivata da una giusta causa prevista dall'ordinamento o dall'adempimento di un obbligo di legge.

Il medico non deve rendere all'Autorità competente in materia di giustizia e di sicurezza testimonianze su fatti e circostanze inerenti al segreto professionale.

La sospensione o l'interdizione dall'esercizio professionale e la cancellazione dagli Albi non dispensano dall'osservanza del segreto professionale.

Art. 11**Riservatezza dei dati personali**

Il medico acquisisce la titolarità del trattamento dei dati personali previo consenso informato dell'assistito o del suo rappresentante legale ed è tenuto al rispetto della riservatezza, in particolare dei dati inerenti alla salute e alla vita sessuale.

Il medico assicura la non identificabilità dei soggetti coinvolti nelle pubblicazioni o divulgazioni scientifiche di dati e studi clinici.

Il medico non collabora alla costituzione, alla gestione o all'utilizzo di banche di dati relativi a persone assistite in assenza di garanzie sulla preliminare acquisizione del loro consenso informato e sulla tutela della riservatezza e della sicurezza dei dati stessi.

Art. 12**Trattamento dei dati sensibili**

Il medico può trattare i dati sensibili idonei a rivelare lo stato di salute della persona solo con il consenso informato della stessa o del suo rappresentante legale e nelle specifiche condizioni previste dall'ordinamento.

Art. 13**Prescrizione a fini di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione**

La prescrizione a fini di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione è una diretta, specifica, esclusiva e non delegabile competenza del medico, impegna la sua autonomia e responsabilità e deve far seguito a una diagnosi circostanziata o a un fondato sospetto diagnostico.

La prescrizione deve fondarsi sulle evidenze scientifiche disponibili, sull'uso ottimale delle risorse e sul rispetto dei principi di efficacia clinica, di sicurezza e di appropriatezza.

Il medico tiene conto delle linee guida diagnostico-terapeutiche accreditate da fonti autorevoli e indipendenti quali raccomandazioni e ne valuta l'applicabilità al caso specifico.

L'adozione di protocolli diagnostico-terapeutici o di percorsi clinico-assistenziali impegna la diretta responsabilità del medico nella verifica della tollerabilità e dell'efficacia sui soggetti coinvolti.

Il medico è tenuto a un'adeguata conoscenza della natura e degli effetti dei farmaci prescritti, delle loro indicazioni, controindicazioni, interazioni e reazioni individuali prevedibili e delle modalità di impiego appropriato, efficace e sicuro dei mezzi diagnostico-terapeutici.

Il medico segnala tempestivamente all'Autorità competente le reazioni avverse o sospette da farmaci e gli eventi sfavorevoli o sospetti derivanti dall'utilizzo di presidi biomedicali.

Il medico può prescrivere farmaci non ancora registrati o non autorizzati al commercio oppure per indicazioni o a dosaggi non previsti dalla scheda tecnica, se la loro tollerabilità ed efficacia è scientificamente fondata e i rischi sono proporzionati ai benefici attesi; in tali casi motiva l'attività, acquisisce il consenso informato scritto del paziente e valuta nel tempo gli effetti.

Il medico può prescrivere, sotto la sua diretta responsabilità e per singoli casi, farmaci che abbiano superato esclusivamente le fasi di sperimentazione relative alla sicurezza e alla tollerabilità, nel rigoroso rispetto dell'ordinamento.

Il medico non acconsente alla richiesta di una prescrizione da parte dell'assistito al solo scopo di compiacerlo.

Il medico non adotta né diffonde pratiche diagnostiche o terapeutiche delle quali non è resa disponibile idonea documentazione scientifica e clinica valutabile dalla comunità professionale e dall'Autorità competente.

Il medico non deve adottare né diffondere terapie segrete.

Art. 14

Prevenzione e gestione di eventi avversi e sicurezza delle cure

Il medico opera al fine di garantire le più idonee condizioni di sicurezza del paziente e degli operatori coinvolti, promuovendo a tale scopo l'adeguamento dell'organizzazione delle attività e dei comportamenti professionali e contribuendo alla prevenzione e alla gestione del rischio clinico attraverso:

- l'adesione alle buone pratiche cliniche;
- l'attenzione al processo di informazione e di raccolta del consenso, nonché alla comunicazione di un evento indesiderato e delle sue cause;
- lo sviluppo continuo di attività formative e valutative sulle procedure di sicurezza delle cure;
- la rilevazione, la segnalazione e la valutazione di eventi sentinella, errori, "quasi-errori" ed eventi avversi valutando le cause e garantendo la natura riservata e confidenziale delle informazioni raccolte.

Art. 15

Sistemi e metodi di prevenzione, diagnosi e cura non convenzionali

Il medico può prescrivere e adottare, sotto la sua diretta responsabilità, sistemi e metodi di prevenzione, diagnosi e cura non convenzionali nel rispetto del decoro e della dignità della professione.

Il medico non deve sottrarre la persona assistita a trattamenti scientificamente fondati e di comprovata efficacia.

Il medico garantisce sia la qualità della propria formazione specifica nell'utilizzo dei sistemi e dei metodi non convenzionali, sia una circostanziata informazione per l'acquisizione del consenso.

Il medico non deve collaborare né favorire l'esercizio di terzi non medici nelle discipline non convenzionali riconosciute quali attività esclusive e riservate alla professione medica.

Art. 16

Procedure diagnostiche e interventi terapeutici non proporzionati

Il medico, tenendo conto delle volontà espresse dal paziente o dal suo rappresentante legale e dei principi di efficacia e di appropriatezza delle cure, non intraprende né insiste in procedure diagnostiche e interventi terapeutici clinicamente inappropriati ed eticamente non proporzionati, dai quali non ci si possa fondatamente attendere un effettivo beneficio per la salute e/o un miglioramento della qualità della vita.

Il controllo efficace del dolore si configura, in ogni condizione clinica, come trattamento appropriato e proporzionato.

Il medico che si astiene da trattamenti non proporzionati non pone in essere in alcun caso un comportamento finalizzato a provocare la morte.

Art. 17

Atti finalizzati a provocare la morte

Il medico, anche su richiesta del paziente, non deve effettuare né favorire atti finalizzati a provocare la morte.

Data: 16 settembre 2024, 16:43:01
Da: sisp@pec.sabes.it
A: avv.ra.holzeisen@legalmail.it
CC: sisp.bz@sabes.it
Oggetto: Prot. 113824/2024 - BEHARRUNG AUF ANTRAG LAUT ART. 22 U. FF. GESETZ NR. 241/1990 I.A. VON [REDACTED]
Allegati: hexyon-h-w-2495-p46-022-epar-assessment-report_en.pdf (358.5 KB)
Rapporto_Vaccini_2022.pdf (1.0 MB)
4755985.pdf (225.8 KB)
hexyon-h-c-2796-p46-0004-epar-assessment-report_en.pdf (3.1 MB)
hexyon-h-c-002796-ws1965-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf (1.0 MB)
Segnatura.xml (2.9 KB)
hexyon-h-c-2496-p46-0006-epar-assessment-report_en.pdf (831.4 KB)
PIANO NAZIONALE VACCINI 2020-2025.pdf (2.6 MB)
Downloads.7z (3.8 MB)
hexyon-h-c-2796-ws-0702-epar-assessment-report-variation_en.pdf (582.2 KB)
hexyon-h-c-2702-ws-0676-epar-assessment-report-variation_en.pdf (1.2 MB)
hexyon-h-w-2495-p46-020-epar-assessment-report_en.pdf (1.1 MB)
hexyon-h-c-2796-p46-0019-epar-assessment-report_en.pdf (418.4 KB)
hexyon-h-c-2796-p46-0003-epar-assessment-report_en.pdf (1.4 MB)
hexyon-h-c-2796-p46-033-epar-assessment-report_en.pdf (811.9 KB)
hexyon-h-c-2796-p46-0013-epar-assessment-report_en.pdf (532.6 KB)

Sehr geehrte Frau RA DDR. Renate Holzeisen,

bezugnehmend auf Ihre Anfrage vom 16.08.2024 schicken wir Ihnen die beantragte Dokumentation.

Es wird darauf hingewiesen, dass die im Anhang enthaltenen Dokumente in italienischer bzw. englischer Sprache verfasst sind.

Die notwendige ärztliche Verschreibung wird durch die Empfehlung im "Piano Nazionale Vaccini" seitens des Gesundheitsministeriums gegeben.

Es wird außerdem aufmerksam gemacht, dass in der Europäischen Union müssen die Pharmaunternehmen der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zum Zeitpunkt der Beantragung einer Zulassung einen Risk Management Plan (RMP) vorlegen. Der RMP ist ein internes Dokument des Unternehmens und kann nur seitens der Zulassungsbehörden, z.B. EMA oder AIFA angefordert werden. Wenn neue Informationen verfügbar sind, werden RMPs während der gesamten Lebensdauer des Arzneimittels kontinuierlich abgeändert und aktualisiert und können von den Zulassungsbehörden angefordert werden. Seit Oktober 2023 publiziert EMA um die Transparenz zu erhöhen die RMPs für die von ihnen zugelassenen Produkte. Für die Produkte Hexyon und Proquad ist noch kein RMP veröffentlicht.

Die Pharmakovigilanz wird sowohl national als international durchgeführt und es werden regelmäßig Reports publiziert, so auch für Impfstoffe.

Anbei der letzte Report von AIFA bezüglich der Impfstoffe.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Silvia Spertini
Geschäftsführende Direktorin SISP



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO PER GLI AFFARI REGIONALI E LE AUTONOMIE

*Ufficio III - Coordinamento delle attività della segreteria della
Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le
Province autonome di Trento e Bolzano*

Servizio "Sanità, lavoro e politiche sociali"

Codice sito: 4.10/2023/6/CSR

Presidenza del Consiglio dei Ministri

DAR 0007918 P-4.37.2.10

del 21/03/2023



45287567

Al Ministero dell'economia e delle finanze

- Gabinetto
ufficiodigabinetto@pec.mef.gov.it
- Dipartimento della Ragioneria Generale dello Stato
rgs.ragionieregenerale.coordinamento@pec.mef.gov.it

Al Presidente della Conferenza delle Regioni e delle
Province autonome c/o CINSEDO
conferenza@pec.regioni.it

All'Assessore della Regione Emilia-Romagna
Coordinatore Commissione salute
sanita@postacert.regione.emilia-romagna.it

All'Assessore della Regione Piemonte
Coordinatore Vicario Commissione salute
commissione.salute@cert.regione.piemonte.it

All'Assessore della Regione Lombardia
Vice-Coordinatore Commissione salute
welfare@pec.regione.lombardia.it

Ai Presidenti delle Regioni e delle Province
autonome di Trento e Bolzano
(CSR PEC LISTA 3)

E, p.c.

- Al Ministero della salute
- Gabinetto
gab@postacert.sanita.it
 - Direzione generale della prevenzione sanitaria
dgprev@postacert.sanita.it

Oggetto: Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6 della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, sul documento recante "Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023 – 2025" e sul documento recante "Calendario Nazionale Vaccinale".

Si trasmette la nota del 21 marzo 2023, con la quale il Ministero della salute ha inviato una nuova versione del provvedimento indicato in oggetto, che tiene conto delle modifiche concordate nella riunione tecnica dello scorso 17 marzo 2023.



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO PER GLI AFFARI REGIONALI E LE AUTONOMIE

*Ufficio III - Coordinamento delle attività della segreteria della
Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le
Province autonome di Trento e Bolzano*

Al riguardo, si chiede di acquisire l'assenso tecnico dal Coordinamento della Commissione salute delle regioni, al fine della sottoposizione del provvedimento alla prima seduta utile della Conferenza Stato-Regioni.

Detta documentazione sarà resa disponibile anche sul sito www.statoregioni.it con il codice 4.10/2023/6.

Il Dirigente del Servizio
Dr.ssa Antonella Catini

Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale

PNPV 2023-2025

20 marzo 2023

SOMMARIO

ACRONIMI	3
CONTESTO	4
Piano d'azione Europeo per le vaccinazioni 2015-2020 (EVAP)	5
Agenda dell'OMS sull'immunizzazione 2030	6
Agenda europea dell'OMS sull'immunizzazione 2030	7
Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025	8
Il valore etico e sociale delle vaccinazioni	9
Le coperture vaccinali	11
Sicurezza dei vaccini e Vaccinovigilanza	12
Contrasto all'antibiotico-resistenza	14
SCOPO	16
OBIETTIVI E STRATEGIE	18
MANTENERE LO STATUS POLIO-FREE	19
RAGGIUNGERE E MANTENERE L'ELIMINAZIONE DI MORBILLO E ROSOLIA	21
RAFFORZARE LA PREVENZIONE DEL CANCRO DELLA CERVICE UTERINA E DELLE ALTRE MALATTIE HPV CORRELATE	23
RAGGIUNGERE E MANTENERE LE COPERTURE VACCINALI TARGET RAFFORZANDO GOVERNANCE, RETI E PERCORSI DI PREVENZIONE VACCINALE	25
PROMUOVERE INTERVENTI VACCINALI NEI GRUPPI DI POPOLAZIONE AD ALTO RISCHIO PER PATOLOGIA, FAVORENDO UN APPROCCIO CENTRATO SULLE ESIGENZE DEL CITTADINO/PAZIENTE	27
RIDURRE LE DISEGUAGLIANZE E PREVEDERE AZIONI PER I GRUPPI DI POPOLAZIONE DIFFICILMENTE RAGGIUNGIBILI E/O CON BASSA COPERTURA VACCINALE	28
COMPLETARE L'INFORMATIZZAZIONE DELLE ANAGRAFI VACCINALI REGIONALI E METTERE A REGIME L'ANAGRAFE VACCINALE NAZIONALE	30
MIGLIORARE LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE PREVENIBILI DA VACCINO	32
RAFFORZARE LA COMUNICAZIONE IN CAMPO VACCINALE	33
PROMUOVERE NEI PROFESSIONISTI SANITARI LA CULTURA DELLE VACCINAZIONI E LA FORMAZIONE IN VACCINOLOGIA	36
MONITORAGGIO	38
ALLEGATO 1: Modalità di gestione e flussi informativi per le emergenze connesse ai vaccini (ritiri e sospensioni cautelative, carenze)	39
ALLEGATO 2: Esempio di contenuti, fasi di pianificazione, management e valutazione dei risultati di una campagna comunicativa	40
ALLEGATO 3: esempio di obiettivi, contenuti, risultati attesi e gruppi target di un corso integrato di vaccinologia di base	41

ACRONIMI

ABR	Antibioticoresistenza (<i>Antibiotic Resistance</i>)
ADO	Attività didattiche opzionali
AEFI	Eventi avversi temporalmente associati a vaccinazione (<i>Adverse events following immunisation</i>)
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AMR	Resistenza agli antimicrobici (<i>Antimicrobial resistance</i>)
ASL	Azienda Sanitaria Locale
AVN	Anagrafe vaccinale Nazionale
BPCO	Broncopneumopatia cronica ostruttiva
CCM	Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle malattie- Ministero della Salute
CFSMG	Corso di formazione specifica in Medicina Generale
CIP	Coordinamento Interregionale Prevenzione
CNB	Comitato Nazionale di Bioetica
CV	Coperture vaccinali
cVDPV	Poliovirus circolanti derivati da vaccino
ECDC	Centro europeo per la prevenzione e controllo delle malattie infettive (<i>European Center for disease prevention and control – Stockholm</i>)
ECM	Educazione Continua in Medicina
EIA2030	Agenda europea per l'immunizzazione 2030
EMA	Agenzia Europea dei Farmaci (<i>European Medicine Agency</i>)
ETAGE	Gruppo consultivo tecnico europeo di esperti sull'immunizzazione (<i>European Technical Advisory Group of Experts on Immunization</i>)
EVAP	Piano di azione Europeo per la vaccinazione (<i>European Vaccine Action Plan</i>) 2015–2020
GAVI	Alleanza globale per i vaccini e la immunizzazione (<i>Global Alliance for Vaccines and Immunization</i>)
HBV	Vaccino dell'epatite B
HIV	Virus dell'immunodeficienza umana
HPV	Papilloma virus
IA2030	Agenda dell'OMS sull'immunizzazione 2030
GVAP	Piano di Azione Globale sui vaccini dell'OMS. (<i>Global Vaccine Action Plan</i>)
HL	Alfabetizzazione sanitaria. (<i>Health Literacy</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HTR	Hard to reach (riferito a gruppi di popolazione difficilmente raggiungibili)
MMG	Medici di medicina Generale
MPR	Vaccino contro Morbillo Parotite Rosolia
NITAG	Gruppo tecnico consultivo nazionale sull'immunizzazione (<i>National Immunisation Technical Advisory Group</i>)
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità (<i>World Health Organisation - WHO</i>)
P.A.	Provincia Autonoma
PFA	Paralisi flaccide acute
PLS	Pediatri di Libera Scelta
PNEMoRc	Piano Nazionale Eliminazione del Morbillo e della Rosolia congenita
PNP	Piano Nazionale della Prevenzione
PNPV	Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale
PRP	Piani regionali della prevenzione
RNF	Rete Nazionale di Farmacovigilanza

CONTESTO

Lo Stato ha il dovere di garantire la tutela della salute di tutti i cittadini, sia assistendo l'individuo malato che necessita di cure, sia salvaguardando l'individuo sano. L'Art. 32 della Costituzione sancisce infatti che "la Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti".

Alcune malattie infettive presentano la caratteristica di poter essere prevenute, e uno degli interventi più efficaci e sicuri in Sanità Pubblica, per raggiungere tale scopo, è rappresentato dalla vaccinazione. L'obiettivo dei programmi di prevenzione vaccinale è duplice: a livello del singolo individuo, quello di conferire uno stato di protezione a quei soggetti che, per alcune condizioni epidemiologiche, di salute, socioeconomiche, occupazionali o comportamentali, sono esposti al rischio di contrarre determinate infezioni o di sviluppare forme gravi di malattia; a livello di popolazione, quello di ottenere la riduzione e, quando possibile, l'eliminazione di alcune malattie infettive.

I vaccini hanno rappresentato uno strumento fondamentale per contrastare disastrose epidemie, come quelle che si sono verificate nei secoli scorsi e quella contro la quale stiamo tuttora alle prese (COVID-19).

Grazie alle vaccinazioni siamo in grado di allontanare il rischio delle malattie prevenibili, secondo la seguente gerarchia alternativa¹:

- Eradicazione, per cui l'agente patogeno non circola più e quindi scompare l'infezione da esso provocata;
- Eliminazione infezione/malattia, per cui l'agente infettivo non circola più in una definita area geografica come risultato di una specifica attività;
- Controllo, per cui può essere raggiunto un livello accettabile di riduzione di morbosità e mortalità.

Sebbene la maggior parte delle malattie infettive siano solo controllabili (al momento l'eliminazione/eradicazione è possibile solo per alcune malattie provocate da patogeni che hanno per ospite soltanto l'uomo), l'introduzione delle vaccinazioni ha consentito nel tempo di ridurre la diffusione di malattie gravi e mortali o addirittura di eradicarle, salvando innumerevoli vite. Inoltre, le vaccinazioni si sono dimostrate uno strumento altamente costo-efficace, riducendo i costi, sia diretti che indiretti, della malattia e delle sue complicanze^{2,3,4}. Paradossalmente, proprio il successo delle vaccinazioni ha creato problemi nella loro accettazione, poiché la diminuzione di frequenza di queste malattie ha portato a una ridotta percezione della loro gravità da parte della popolazione.

Al fine di impostare una corretta strategia preventiva, non è sufficiente avere a disposizione un vaccino sicuro ed efficace, ma è indispensabile conoscere il meccanismo di diffusione dell'agente causale e la situazione epidemiologica esistente nella popolazione in esame, per adottare procedure operative e specifiche strategie mirate a ridurre significativamente i soggetti suscettibili nella comunità considerata. Ciò costituisce quel "valore sociale" della pratica vaccinale, espresso dal fenomeno della protezione comunitaria tramite il raggiungimento di un'elevata copertura vaccinale.

¹ CDC. Walter R. Dowdle. The Principles of Disease Elimination and Eradication. December 31, 1999 / 48(SU01);23-7 <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/su48a7.htm>

² Putri WCWS, Muscatello DJ, Stockwell MS, Newall AT. Economic burden of seasonal influenza in the United States. *Vaccine*. 2018 Jun 22;36(27):3960-3966. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.05.057. Epub 2018 May 22. PMID: 29801998.

³ Peasah SK, Azziz-Baumgartner E, Breese J, Meltzer MI, Widdowson MA. Influenza cost and cost-effectiveness studies globally--a review. *Vaccine*. 2013 Nov 4;31(46):5339-48. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.09.013. Epub 2013 Sep 19. PMID: 24055351.

⁴ D'Angiolella LS, Lafranconi A, Cortesi PA, Rota S, Cesana G, Mantovani LG. Costs and effectiveness of influenza vaccination: a systematic review. *Ann Ist Super Sanita*. 2018 Jan-Mar;54(1):49-57. doi: 10.4415/ANN_18_01_10. PMID: 29616674.

Gli strumenti a disposizione per valutare sia il grado di protezione della popolazione contro alcune malattie trasmissibili sia l'efficacia dei relativi programmi di immunizzazione, sono rappresentati dalla misurazione periodica delle coperture vaccinali, da un'efficace identificazione e caratterizzazione degli agenti eziologici delle malattie e dai dati di notifica delle malattie prevenibili con la vaccinazione stessa. Tali strumenti, in termini di Sanità Pubblica, si inseriscono in un quadro maggiormente ampio di "offerta" delle vaccinazioni, che devono essere le più sicure ed efficaci per garantire la migliore protezione possibile e rispondere ad un rapporto costo-efficacia favorevole ma soprattutto a principi di equità, compliance e durata di protezione, sottolineando l'importanza della valutazione della sicurezza dei vaccini attraverso la vaccinovigilanza e del loro contributo al contrasto all'antibiotico resistenza.

Il presente aggiornamento del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV), che va ad integrare il Piano Nazionale di Prevenzione 2020-2025, discende dai seguenti documenti internazionali, che rappresentano un punto di riferimento nell'ambito delle politiche vaccinali:

- Piano d'azione Europeo per le vaccinazioni 2015-2020 (EVAP)
- Agenda dell'OMS sull'immunizzazione 2030
- Agenda Europea dell'OMS sull'immunizzazione 2030

Si presentano di seguito i punti fondamentali di tali documenti, insieme a un focus specifico sul valore etico delle vaccinazioni, sulle coperture vaccinali, sulla sicurezza dei vaccini e sul ruolo dei vaccini nel contrasto dell'antibiotico-resistenza.

Piano d'azione Europeo per le vaccinazioni 2015-2020 (EVAP)

Il Piano d'Azione Europeo per le Vaccinazioni 2015-2020 (European Vaccine Action Plan 2015–2020, EVAP) rappresenta la contestualizzazione del Piano Globale (Global Vaccine Action Plan 2011–2020, GVAP) nella Regione Europea dell'OMS. Esso è stato approvato dalla 65° Assemblea Mondiale della Sanità con la Risoluzione WHA65.17, come struttura operativa per l'implementazione della visione, espressa dalla "Decade dei Vaccini" (iniziativa dell'OMS), di un mondo in cui ogni individuo, indipendentemente da chi sia, dove sia nato e dove viva, possa godere di una vita libera dalle malattie prevenibili da vaccinazione, grazie alla disponibilità dei vaccini, che deve essere garantita dalle Autorità Sanitarie, e da una politica coerente con gli obiettivi di Health 2020 e di altre strategie e politiche regionali fondamentali. L'EVAP è stato sviluppato attraverso un processo consultivo che ha coinvolto gli Stati Membri e il Gruppo Tecnico Consultivo Europeo sulle Vaccinazioni (European Technical Advisory Group of Experts on Immunization, ETAGE) e mira a fornire agli Stati Membri una guida per la realizzazione dell'obiettivo di una Regione libera dalle malattie prevenibili da vaccinazione.

Lo Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) dell'OMS, aveva pubblicato alcune riflessioni sull'esperienza accumulata con il GVAP 2011-2020 al fine di contribuire all'Agenda di immunizzazione 2030⁵.

Sebbene il GVAP avesse fornito un quadro globale completo e coerente per l'immunizzazione e fossero stati compiuti molti progressi, la maggior parte degli obiettivi del GVAP non era stata raggiunta anche perché troppo ambiziosi. Il GVAP, implementato solo parzialmente, era stato percepito come un documento top-down, con una considerazione troppo scarsa del contesto del singolo paese e con leve inadeguate per influenzare le azioni dei paesi, anche in assenza di finanziamenti.

L'EVAP si basa su 6 obiettivi (sostenere lo stato polio-free, eliminare morbillo e rosolia, controllare l'infezione da HBV, soddisfare gli obiettivi di copertura vaccinale europei a tutti i livelli amministrativi e gestionali, prendere decisioni basate sulle evidenze in merito all'introduzione di nuovi vaccini, realizzare la sostenibilità economica dei programmi nazionali di immunizzazione) e disegna un percorso per il loro raggiungimento che

⁵ Noni MacDonald et. al. Global vaccine action plan lessons learned I: Recommendations for the next decade, Vaccine, Volume 38, Issue 33, 2020, pages 5364-5371 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.05.003> .

include obiettivi precisi e aree prioritarie d'intervento, con relative azioni, supportate da un processo di valutazione e monitoraggio costante.

Per il raggiungimento degli obiettivi, EVAP ha previsto che:

- Tutti i paesi riconoscano le vaccinazioni come una priorità;
- Gli individui comprendano il valore dei servizi di immunizzazione e dei vaccini e richiedano attivamente le vaccinazioni;
- I benefici della vaccinazione siano equamente estesi a tutta la popolazione attraverso strategie mirate e innovative;
- Sistemi di immunizzazione forti siano parte integrante di sistemi sanitari efficienti;
- I programmi di immunizzazione abbiano accesso sostenibile a un finanziamento stabile e a vaccini di elevata qualità.

Il Piano Europeo richiede che i singoli Stati Membri si impegnino per il raggiungimento di obiettivi nazionali allineati a quelli regionali e globali, suggerendo anche alcuni passi, atti a garantirne il successo:

- a) Rivedere, predisporre o aggiornare il piano nazionale delle vaccinazioni in linea con la guida strategica fornita dall'EVAP e le priorità nazionali, con il coinvolgimento di tutti gli attori che contribuiranno successivamente all'attuazione del piano stesso.
- b) Sviluppare o aggiornare le azioni, tenendo conto delle lezioni apprese, e concentrarsi sui problemi ancora irrisolti e gli ostacoli ancora presenti.
- c) Stimare il costo del piano nazionale di vaccinazione e individuare bisogni, anche finanziari, e fonti di risorse affidabili e stabili.
- d) Garantire che risorse adeguate siano allocate per la realizzazione degli obiettivi del piano.
- e) Attivare meccanismi di monitoraggio e valutazione coerenti e rilevanti, per controllare l'attuazione e l'efficacia del piano stesso.

Agenda dell'OMS sull'immunizzazione 2030

L'agenda dell'OMS sull'immunizzazione 2030 (di seguito IA2030)⁶ rappresenta la nuova strategia globale per non lasciare nessuno indietro, aumentando l'accesso equo e l'uso dei vaccini, esistenti e di nuova generazione, durante tutto il corso della vita. È stata avallata durante la 73^a Assemblea Mondiale della Sanità e individua sette obiettivi prioritari e strategici:

1. Offrire servizi vaccinali efficaci, efficienti e resilienti accessibili per tutti come parte essenziale dell'assistenza sanitaria di base, che contribuiscano al raggiungimento della copertura sanitaria universale;
2. Assicurare che la vaccinazione sia apprezzata e richiesta attivamente dalla popolazione e che le autorità sanitarie si impegnino a rendere le vaccinazioni accessibili per il raggiungimento del più alto standard di salute come diritto fondamentale;
3. Proteggere ogni individuo attraverso la vaccinazione, a prescindere dalla località geografica, dall'età, dalla condizione socioeconomica, o da barriere collegate al proprio genere;
4. Garantire a tutte le persone l'accesso alle vaccinazioni durante tutto il corso della propria vita integrando efficacemente il sistema vaccinale con gli altri servizi sanitari essenziali;
5. Assicurare programmi di immunizzazione che possano prevenire e rispondere rapidamente ai focolai causati da malattie prevenibili da vaccino anche in condizioni di emergenza, conflitti, disastri e crisi umanitarie;

⁶ Immunization Agenda 2030: a global strategy to leave no one behind.

<https://www.who.int/publications/m/item/immunization-agenda-2030-a-global-strategy-to-leave-no-one-behind>

6. Che tutti i Paesi facenti parte dell'OMS dispongano di un approvvigionamento affidabile di vaccini di qualità a prezzi accessibili, attraverso un finanziamento per il programma di vaccinazione sostenibile nel tempo;
7. Che le innovazioni per aumentare la portata e l'impatto dei programmi di vaccinazione siano rapidamente disponibili a tutti i paesi e le comunità.

L'IA2030 è innovativa in quanto è stata sviluppata con un approccio cooperativo dal basso verso l'alto, tenendo conto del contesto nazionale, e può essere adattata qualora sorgano nuove necessità.

L'IA2030 si focalizza su:

- Riduzione dell'inequità;
- Strategie di genere;
- Rafforzamento dei sistemi sanitari (i.e. individua il morbillo come vaccinazione di riferimento per valutare l'adeguatezza dei servizi sanitari, importante indicatore per raggiungere l'Obiettivo di sviluppo sostenibile 3 - Assicurare la salute e il benessere per tutti e per tutte le età);
- Promozione delle vaccinazioni durante tutto il corso della vita, anche rafforzando le collaborazioni con attori non sanitari;
- Innovazione sullo sviluppo di nuovi vaccini ma anche sul miglioramento delle performances dei programmi vaccinali, della sorveglianza e della qualità, anche attraverso un'integrazione dei dati sanitari e non-sanitari;
- Uso ottimale delle risorse per garantire l'auto-sostenibilità.

Agenda europea dell'OMS sull'immunizzazione 2030

Durante la 71° sessione del Comitato regionale dell'OMS per l'Europa è stata avallata l'Agenda europea per l'immunizzazione 2030: costruire una salute migliore per il domani.

L'Agenda europea per l'immunizzazione 2030 (EIA2030) si basa sui risultati e sulle lezioni apprese dall'EVAP, che ha visto molti successi come: il mantenimento dello status di regione libera dalla polio dal 2002, un aumento del numero di Stati membri verificati per l'eliminazione di morbillo e rosolia, significativi progressi nel documentare il controllo dell'epatite B, un miglioramento del processo decisionale per l'introduzione di vaccini attraverso i gruppi consultivi tecnici nazionali sull'immunizzazione (NITAG) e un'elevata autosufficienza finanziaria nell'approvvigionamento dei vaccini. Tuttavia, non tutti gli obiettivi dell'EVAP sono stati raggiunti, in particolare per quanto riguarda l'equità nell'immunizzazione.

L'EIA2030 si focalizza sulle disuguaglianze nelle coperture vaccinali fra paesi e al loro interno, esaminando sistematicamente i vincoli nella fornitura e nella consegna dei vaccini, compresi quelli relativi alla domanda e all'accettazione da parte della popolazione e sulla necessità di contrastare l'esitazione vaccinale e la diffusione della disinformazione.

La visione dell'EIA2030 è "un mondo in cui tutti, ovunque, ad ogni età, traggano pieno beneficio dai vaccini per vivere bene e in buona salute " e mira a raggiungere i seguenti obiettivi:

1. ridurre la mortalità e la morbidità dovute a malattie prevenibili con vaccino per tutti i gruppi di età nel corso di tutta la vita;
2. diminuire l'impatto della malattia aumentando l'accesso equo e la somministrazione dei vaccini esistenti e di nuova generazione;
3. assicurare buona salute e benessere per tutti rafforzando l'immunizzazione nell'ambito dell'assistenza sanitaria di base e contribuendo al progresso verso la copertura sanitaria universale e lo sviluppo sostenibile.

I principi fondamentali alla base del quadro strategico dell'EIA2030 si focalizzano su:

- assistenza sanitaria di base;
- equità;
- centralità della persona;
- contesto del singolo paese;
- dati ed evidenze scientifiche;
- innovazione e sulla ricerca;
- partnership.

L'EIA 2030 è imperniata su una programmazione innovativa e su interventi mirati a livello locale per un impatto dimostrabile. Ciò richiede una tabella di marcia dettagliata insieme ad un solido quadro di monitoraggio basato sui risultati che tenga conto non solo delle priorità, delle esigenze, delle capacità e delle caratteristiche specifiche dei programmi in ciascun paese, ma anche della trasparenza e della solidarietà necessarie per garantire accesso e distribuzione dei vaccini equi nella Regione.

Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025

Allo scopo di dare attuazione ad una concezione della prevenzione proattiva, che si espliciti attraverso azioni concrete con un impatto nazionale e che includa azioni di promozione per un'adesione consapevole da parte del cittadino, è stato concepito il Piano Nazionale della Prevenzione (PNP)^{7,8,9,10,11,12}. Il PNP è stato sviluppato sull'attuale assetto a tre livelli del sistema sanitario ed è teso a promuovere interventi e strategie innovative per la salute, che siano fondate sui principi responsabilizzazione, collaborazione, interdisciplinarietà e intersectorialità. Infatti, pur articolandosi sui livelli centrale (per la definizione di principi e strategie), regionale (per le attività di programmazione) e locale (per la realizzazione degli interventi), il Piano individua azioni che devono essere attuate su tutto il territorio, in maniera coordinata e con il contributo di tutti gli attori coinvolti, dagli operatori tradizionalmente impegnati nelle attività di prevenzione, al mondo della clinica (strategia indispensabile per garantire una presa in carico globale e continua della cronicità, attraverso la definizione di percorsi assistenziali), per arrivare ad altri attori, normalmente estranei al mondo della Sanità, il cui coinvolgimento è tuttavia essenziale per raggiungere obiettivi di salute concreti. È innegabile che queste iniziative siano state rese possibili anche dal nuovo clima di collaborazione tra Stato e Regioni creato dal Patto per la Salute, con il quale si sono superate conflittualità e diffidenze "storiche" e si è cercato di fornire una risposta univoca alla preoccupante e diseguale crisi delle finanze per la salute, attraverso una linea di *governance* partecipata e un impegno coerente e coordinato per la qualità del sistema, l'appropriatezza delle prestazioni, il controllo dei costi.

⁷ Intesa Stato Regioni del 23 marzo 2005 "Piano Nazionale della Prevenzione 2005-2007". http://www.ccmnetwork.it/documenti_Ccm/normativa/Intesa_23-3-2005.pdf

⁸ Intesa Stato-Regioni del 20 marzo 2008 "Proroga al 2008 del Piano Nazionale della Prevenzione 2005-2007 e modalità per l'elaborazione della proposta di Piano Nazionale della Prevenzione 2009-2011". http://www.ccmnetwork.it/documenti_Ccm/PNP/workshop_9-7-08/Intesa_20-3-08_proroga_Pnp.pdf

⁹ Accordo Stato-Regioni del 25 marzo 2009 "Realizzazione degli obiettivi di carattere prioritario e di rilievo nazionale per l'anno 2009". http://www.ccm-network.it/documenti_Ccm/normativa/Accordo_Psn_25.3.09.pdf

¹⁰ Intesa Stato-Regioni del 29 aprile 2010 "Piano Nazionale per la Prevenzione per gli anni 2010-2012". http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_026549_63%20csr.pdf

¹¹ Accordo Stato Regioni 7 febbraio 2013 "Proroga del Piano nazionale per la prevenzione per gli anni 2010- 2012". <http://www.statoregioni.it/dettaglioDoc.asp?idprov=11685&iddoc=39740&tipodoc=2&CONF=>

¹² Intesa Stato-Regioni del 13 novembre 2014 "Piano nazionale per la prevenzione per gli anni 2014-2018". <http://www.statoregioni.it/DettaglioDoc.asp?IDDoc=45549&IdProv=13529&tipodoc=2&CONF=>

Il PNP 2020-2025¹³, intende consolidare l'attenzione alla centralità della persona già presente nel Piano di Prevenzione Attiva 2004-2006¹⁴, tenendo conto che questa si esprime anche attraverso le azioni finalizzate a migliorare l'alfabetizzazione sanitaria (HL- Health Literacy) e ad accrescere la capacità degli individui di interagire con il sistema sanitario (engagement) attraverso relazioni basate sulla fiducia, la consapevolezza e l'agire responsabile. In tale contesto è necessario un attivo coinvolgimento dei MMG e PLS, figure chiave per favorire l'alfabetizzazione sanitaria e la responsabilizzazione ed emancipazione dei cittadini. Il PNP 2020-2025 ribadisce inoltre l'approccio finalizzato al mantenimento del benessere lungo tutto l'arco della vita dell'individuo, per contesto (scuola, ambiente di lavoro, comunità, servizi sanitari, città, ...) e per genere, come strumento facilitante per le azioni di promozione della salute e di prevenzione, al fine di migliorare l'appropriatezza ed il sistematico orientamento all'equità degli interventi.

Il PNP 2020-2025 mira a contribuire al raggiungimento degli obiettivi dell'Agenda 2030 delle Nazioni Unite¹⁵, che definisce un approccio combinato agli aspetti economici, sociali e ambientali rilevanti per il benessere delle persone e lo sviluppo delle società, affrontando il contrasto alle disuguaglianze di salute quale priorità trasversale a tutti gli obiettivi.

Il Piano evidenzia come l'emergenza sanitaria dovuta alla pandemia di COVID-19 abbia dimostrato la fondamentale importanza degli interventi di Sanità Pubblica e di prevenzione per lo sviluppo economico e sociale di un Paese e l'interrelazione fra la salute del singolo e della comunità. Il PNP rappresenta la cornice comune degli obiettivi di molte delle aree rilevanti per la Sanità Pubblica, incluse le malattie infettive e le vaccinazioni.

Il monitoraggio e la valutazione del PNP e dei Piani regionali della prevenzione (PRP) sono elementi fondamentali nella governance della prevenzione, al fine di misurarne l'impatto sia nei processi, sia negli esiti di salute. Strumento operativo complementare a quest'ultima funzione è l'attività di verifica degli adempimenti dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e di monitoraggio dei LEA. Il sistema di programmazione, monitoraggio e valutazione che caratterizza il PNP 2020-2025 rappresenta uno degli strumenti per dare attuazione e concretezza al LEA "Prevenzione collettiva e sanità pubblica", contestualizzando nei "Macro Obiettivi" programmi e relativi processi e azioni che concorrono al raggiungimento degli obiettivi di salute.

Il PNP e i PRP svolgono un ruolo di governance e orientamento, favorendo il collegamento e l'integrazione tra le azioni previste da leggi, regolamenti, piani di settore. Il PNP 2020-2025 rappresenta la cornice al cui interno si dispiegano anche le strategie vaccinali da attuare in maniera uniforme nel Paese, per raggiungere gli obiettivi, condivisi ed irrinunciabili, declinati nel presente Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale.

Il valore etico e sociale delle vaccinazioni

Alla luce dei benefici della vaccinazione, che si esplicano nella protezione sia del singolo individuo sia della collettività, attraverso la riduzione del numero di individui suscettibili all'infezione e della circolazione del patogeno nella popolazione, i vaccini assumono un grande valore dal punto di vista umano, etico e sociale.

È importante segnalare come, il 24 aprile 2015, il Comitato Nazionale di Bioetica (CNB, Presidenza del Consiglio dei ministri) si sia espresso con una mozione sull'importanza delle vaccinazioni¹⁶. Il testo recita: *"È un dato allarmante che la diminuzione della copertura vaccinale ha determinato un sensibile aumento dei casi di morbillo in tutto il mondo. Nel 2014 in Italia sono stati segnalati ben 1.686 casi, ovvero il numero più*

¹³ Intesa Stato-Regioni del 6 agosto 2020 "Piano nazionale della prevenzione 2020-2025".

<http://www.statoregioni.it/it/conferenza-stato-regioni/sedute-2020/seduta-del-06082020/atti/repertorio-atto-n-127csr/>

¹⁴ Accordo Stato-Regioni del 29 luglio 2004 "Piano di Prevenzione Attiva 2004-2006".

<http://www.trovanorme.salute.gov.it/renderNormsanPdf.spring?parte=1&serie=&anno=0&codLeg=23996>

¹⁵ Nazioni Unite. Agenda 2030 per lo Sviluppo Sostenibile. <https://unric.org/it/agenda-2030/>

¹⁶ Comitato Nazionale per la Bioetica. Mozione: L'importanza delle vaccinazioni. 24 aprile 2015

http://www.governo.it/bioetica/mozioni/mozione_vaccinazioni.pdf, ultimo accesso 21 dicembre 2021

alto in Europa. La stessa OMS ha esplicitamente richiamato il nostro Paese a prendere provvedimenti a riguardo. A oggi, nelle nostre regioni si sono inoltre verificati diversi casi di meningite, alcuni mortali”.

Il CNB prende atto di questi dati e rimarca la propria viva preoccupazione per la tendenza sempre più diffusa in Italia a dilazionare o addirittura rifiutare la somministrazione delle vaccinazioni obbligatorie e raccomandate dalle Autorità Sanitarie e universalmente riconosciute come efficaci.

Relativamente a questo fenomeno, il CNB sottolinea come i vaccini costituiscano una delle misure preventive più efficaci, con un rapporto rischi/benefici particolarmente positivo, ed abbiano un valore assai rilevante non solo in termini sanitari, ma anche etici. Di conseguenza, il CNB ritiene urgente richiamare l'attenzione della società italiana sul valore di un'assunzione di responsabilità personale e sociale e invita il Governo, le Regioni e le Istituzioni competenti, a moltiplicare gli sforzi perché le vaccinazioni, sia obbligatorie sia raccomandate, raggiungano una copertura appropriata. In particolare, è necessario mobilitare i medici e le strutture sanitarie del territorio e promuovere efficaci campagne d'informazione, comunicazione ed educazione finalizzate a illustrare l'importanza delle vaccinazioni a livello individuale e collettivo e a richiamare i cittadini a scelte consapevoli e fondate su evidenze scientifiche nel proprio stesso interesse. A tale proposito, non si può non stigmatizzare il diffondersi di informazioni false e pregiudizi, come ad esempio l'esistenza di una presunta correlazione tra vaccinazioni e l'insorgenza di alcune patologie, ipotesi ampiamente smentite da innumerevoli studi scientifici.

Il CNB ricorda poi che, per ragioni di comprovata sicurezza ed efficacia, i vaccini sono annoverati tra le misure cui attribuire priorità nella pianificazione degli interventi di copertura sanitaria della popolazione. La circostanza che essi siano stati destinati per lo più ai bambini, introduce inoltre un importante fattore di equità poiché ha consentito la protezione di una categoria di soggetti vulnerabili. Del resto, le vaccinazioni prescritte rientrano nella responsabilità genitoriale secondo il criterio dell'interesse superiore del fanciullo e del suo diritto ad essere vaccinato. Conseguenza del rifiuto, è un aumento del rischio del bambino di contrarre un'infezione nella frequentazione di molteplici ambienti (scuola, ospedale, palestre, piscine, ambienti ludici pubblici e privati), che diventano rischiosi proprio a causa del rifiuto. Aspetto ancor più rilevante, vengono messi in serio pericolo i soggetti più vulnerabili, che per ragioni mediche non possono vaccinarsi. Peraltro va notato che, come fondamento della decisione di vaccinarsi, oltre all'effetto di protezione delle vaccinazioni (c.d. immunità di comunità o *herd immunity*) e alle connesse motivazioni di carattere solidaristico e cooperativo, vanno aggiunte ulteriori motivazioni riguardanti l'interesse personale: in assenza di una ottimale diffusione della vaccinazione, il rischio individuale di ammalarsi è grandemente superiore ai rischi connessi al vaccino. Non si dimentichi, infatti, che l'eradicazione di una malattia infettiva non può essere assicurata esclusivamente da altre misure igienico-sanitarie, come dimostrato dal riemergere di epidemie nel recente passato anche in paesi industrializzati.

A tal fine il CNB raccomanda:

- a. Campagne di promozione e informazione su vaccinazioni obbligatorie e raccomandate che siano a carattere nazionale, implementate rapidamente, basate su una consolidata documentazione scientifica, comprendenti una comunicazione efficace sui media, social e siti internet e un'accurata informazione a livello individuale, scritta e verbale, al fine di rendere consapevole il cittadino sia delle strategie in atto sia dei benefici attesi a fronte dei rischi possibili.
- b. Progetti formativi specifici per ciascuna vaccinazione e campagne d'informazione e aggiornamento per tutti gli operatori sanitari, i medici curanti, i pediatri di famiglia, nonché gli operatori scolastici.
- c. L'impegno delle istituzioni sanitarie a organizzare centri specializzati dedicati specificatamente alle vaccinazioni dei soggetti maggiormente a rischio.
- d. L'analisi del contesto regionale al fine di introdurre le modalità organizzative più efficaci, anche con l'obiettivo primario di superare le differenze attualmente presenti nei diversi contesti regionali italiani nel rispetto dei principi costituzionali.

- e. L'osservanza dell'obbligo a un'adeguata profilassi vaccinale da parte degli operatori sanitari e del personale impegnato nelle scuole di ogni ordine e grado e in generale nei luoghi maggiormente frequentati dai bambini in funzione della loro specifica attività.
- f. L'impegno, in particolar modo per MMG e PLS, a fornire un'adeguata consulenza sull'offerta vaccinale ai propri assistiti, evidenziando come i vaccini costituiscano uno dei trattamenti più efficaci, con un rapporto rischi/benefici particolarmente positivo.
- g. Il monitoraggio continuo dell'omessa vaccinazione (per dimenticanza o per ragioni mediche, ideologiche, religiose, psicologiche) sia complessivamente sull'intero territorio, sia a livello del singolo Comune, allo scopo di identificare coloro che necessitano di essere incoraggiati verso un percorso vaccinale (*compliance*) e di evidenziare eventuali insufficienze nella copertura vaccinale, specialmente con riguardo ai bambini.
- h. La classificazione delle "emergenze sanitarie e d'igiene pubblica" in guisa da poter studiare e stilare dei "*piani di recupero dell'emergenza sanitaria*" da codificare e attivare secondo necessità e tenendo conto dei casi.
- i. Attuare, in caso di situazioni di allarme, azioni ripetute e adottare provvedimenti di urgenza ed eventuali interventi legislativi-necessari a ripristinare o raggiungere un livello accettabile di sicurezza sanitaria ottenibile mediante il mantenimento di elevate coperture vaccinali.

Il CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica) oltre a ribadire la necessità di interventi già presenti nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale, ritiene che debbano essere fatti tutti gli sforzi per raggiungere e mantenere una copertura vaccinale ottimale attraverso programmi di educazione pubblica e degli operatori sanitari, non escludendo l'obbligatorietà in casi di emergenza.

Nel 2021, il CNB ha affrontato anche il tema dell'offerta delle vaccinazioni agli adolescenti¹⁷, nel contesto dell'emergenza sanitaria dovuta alla pandemia da SARS-CoV-2, con tutte le sue implicazioni. In particolare, esso ha focalizzato l'attenzione su "forme di comunicazione adatte all'età, da parte delle istituzioni e dei medici", evidenziando l'importanza dell'informazione attraverso azioni di sensibilizzazione e di educazione rivolte ai ragazzi, ai genitori e agli insegnanti, con attivazione di specifiche iniziative nella scuola. Il CNB ha affrontato anche la particolare situazione in cui la volontà "del grande minore di vaccinarsi fosse in contrasto con quella dei genitori". Nel sottolineare l'importanza di un attento ascolto da parte di personale competente, si rimanda, nell'ambito della raccolta del consenso del minore, a quanto previsto dall'art. 3, comma 5, della Legge 22 dicembre 2017, n. 219: "Nel caso in cui il genitore o comunque il legale rappresentante della persona minore di età, non acconsenta alla vaccinazione ed il medico la ritenga appropriata e necessaria, la decisione è rimessa al Giudice Tutelare competente su ricorso diretto del genitore o del medico".

Le coperture vaccinali

Le coperture vaccinali sono uno degli indicatori più importanti per verificare l'esito della strategia vaccinale e la sua implementazione. I dati sono raccolti e pubblicati annualmente dal Ministero della salute¹⁸.

Dal 2013 al 2016 le coperture vaccinali in Italia, fino a quel periodo stabili o in aumento, hanno mostrato un trend in diminuzione, scendendo ben al disotto della soglia del 95%, raccomandata dall'OMS. A seguito dell'introduzione della legge dell'obbligo per i minori di 18 anni (Decreto-legge 7 giugno 2017, n. 73, modificato dalla Legge di conversione 31 luglio 2017, n. 119), i dati di copertura vaccinale al 31 dicembre 2017, hanno mostrato un netto miglioramento rispetto all'anno precedente, con una chiara inversione di

¹⁷ Comitato Nazionale per la Bioetica, Vaccini Covid-19 e adolescenti. 29 luglio 2021.

https://bioetica.governo.it/media/4351/vr_p143_2021_vaccini-anti-covid-19-e-adolescenti.pdf

¹⁸Ministero della Salute. Dati coperture vaccinali. Ultimo aggiornamento 11 ottobre 2021.

<https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=811&area=vaccinazioni&menu=vuoto>

tendenza. La tendenza all'aumento è stata confermata anche dalla rilevazione effettuata al 31 dicembre 2018 e si è mantenuta stabile nella rilevazione del 2019, con alcuni consistenti miglioramenti a livello Regionale.

La Pandemia da COVID-19 ha avuto un impatto fortemente negativo sulla popolazione e sui servizi sanitari nazionali, inclusa l'offerta vaccinale. In particolare, le misure di sanità pubblica che hanno imposto alle persone di rimanere a casa, eccetto che per motivi di salute, di lavoro o di urgente necessità, hanno portato alcune persone a decidere di rimandare le vaccinazioni programmate per sé stessi o per i propri figli. Inoltre, la necessità di riorganizzare i servizi sanitari per aumentare la disponibilità di personale dedicato a fronteggiare l'emergenza, ha avuto un impatto sullo svolgimento regolare delle attività di vaccinazione di routine, come si evince dalla riduzione delle coperture vaccinali nell'anno 2020¹⁹.

L'anno 2021 ha mostrato un generale miglioramento delle coperture per gran parte delle vaccinazioni raccomandate nei primi anni di età, rispetto al 2020. Tuttavia, le coperture per polio e per morbillo, a 24 mesi, non raggiungono il valore del 95%. Anche le coperture relative alla vaccinazione HPV sono in generale miglioramento rispetto all'anno precedente, seppur ben al di sotto dei target primari.

Sicurezza dei vaccini e Vaccinovigilanza

I vaccini vengono generalmente somministrati a un gran numero di persone sane, soprattutto in età pediatrica, per prevenire malattie infettive con impatto significativo sulla salute. Pertanto, è atteso che i vaccini abbiano un elevato standard di sicurezza e c'è una bassa tolleranza nei confronti dei potenziali eventi avversi a seguito di vaccinazione. Infatti, i vaccini sono tra i prodotti farmaceutici monitorati per tutta la durata del loro ciclo vitale. Prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio e della introduzione nei programmi di immunizzazione, essi sono sottoposti a rigorose fasi di valutazione della sicurezza e dell'efficacia e ad un'attenta disamina del rapporto fra i benefici e i rischi. Le autorità regolatorie approvano un vaccino solo se i suoi benefici superano di gran lunga i potenziali rischi e se soddisfano elevati standard di qualità di fabbricazione. Una volta autorizzati, i processi produttivi sono oggetto di controlli accurati e continui secondo rigorosi riferimenti normativi e i potenziali eventi avversi sono costantemente monitorati e analizzati, al fine di rivalutare continuamente il rapporto fra i benefici e i rischi e di garantire all'intera popolazione vaccini sicuri e di alta qualità. Inoltre, la produzione dei vaccini è controllata nel rispetto di standard indicati da organismi internazionali quali l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA)²⁰ e l'OMS²¹.

La sorveglianza degli eventi avversi è una componente essenziale dei programmi di prevenzione vaccinale e un elemento fondamentale per il loro successo. L'efficacia e la sicurezza dei vaccini, infatti, sono due tematiche estremamente attuali e delicate e fra i maggiori determinanti della fiducia nelle vaccinazioni. Poiché uno dei possibili elementi che influenzano negativamente le coperture è proprio il venir meno di questa fiducia, è importante spiegare al cittadino che può contare su una sorveglianza efficiente e trasparente.

Sebbene i vaccini attualmente utilizzati nei programmi di immunizzazione siano sicuri ed efficaci, essi, come tutti i farmaci, non sono totalmente esenti dal rischio potenziale che, se pur raramente, possano verificarsi degli eventi avversi a seguito della vaccinazione. Le reazioni osservate dopo una vaccinazione non sono necessariamente causate dal vaccino e devono essere attentamente valutate. Per orientarsi in questo processo di indagine e analisi, è necessario ricordare che si distinguono tre tipologie di eventi osservati dopo la somministrazione del vaccino:

¹⁹ Ministero della salute. Dati coperture vaccinali.

<https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=811&area=vaccinazioni&menu=vuoto>

²⁰ European medicines Agency (EMA). Pharmacovigilance: Overview. Data pubblicazione 10 agosto 2021.

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview>

²¹ WHO WPRO. Immunization safety surveillance: guidelines for immunization programme managers on surveillance of adverse events following immunization. 3rd ed. 2016.

https://iris.wpro.who.int/bitstream/handle/10665.1/12620/9789290617457_eng.pdf

- un *evento avverso* è un qualsiasi episodio sfavorevole che si verifica dopo la somministrazione di un vaccino (relazione temporale), ma che non è necessariamente causato dall'aver ricevuto la vaccinazione (relazione causale);
- una *reazione avversa* è una risposta nociva e non intenzionale a un farmaco o a una vaccinazione per la quale è possibile stabilire una relazione causale con il farmaco o la vaccinazione stessa;
- un *effetto indesiderato* è un effetto non intenzionale connesso alle proprietà del farmaco o del vaccino, che non è necessariamente nocivo ed è stato osservato in un certo numero di persone. Si tratta quindi di un possibile effetto noto, verificatosi nel corso del tempo e considerato accettabile.

Gli eventi che si verificano più comunemente sono di lieve entità e dovuti alla risposta immunitaria al vaccino stesso, come febbre e malessere. Gli eventi vaccino-correlati, da difetti di qualità o da errori nell'immunizzazione, sono invece molto rari e prevenibili attraverso varie strategie di controllo, che vanno dal processo di produzione e manifattura (es. ispezioni, controlli di stato e rilascio dei lotti), alla logistica e distribuzione dei vaccini (es. trasporto e conservazione sicuri) e alla seduta vaccinale (es. anamnesi pre-vaccinale).

Altri eventi avversi che possono emergere durante le reali condizioni di utilizzo di un vaccino sono di regola molto rari e devono essere attentamente valutati, sia nel singolo caso, sia a livello più generale in termini di numero di casi osservati, al fine di accertare se esista un nesso causale con la vaccinazione. Uno dei primi elementi di questa valutazione è la presenza di un intervallo temporale compatibile. Quanto maggiore è l'intervallo tra vaccinazione ed evento, tanto minore è la plausibilità di una eventuale correlazione temporale tra i due. L'esistenza di una relazione temporale tra vaccinazione ed evento avverso, però, è un presupposto necessario ma non sufficiente a spiegare un rapporto di causalità²². Altre condizioni devono essere prese in considerazione:

- plausibilità biologica (la relazione è spiegata dai processi patobiologici);
- consistenza dell'associazione (i risultati sono replicati in studi effettuati in diversi contesti o utilizzando metodi diversi);
- forza dell'associazione (ampiezza e significatività statistica del rischio misurato);
- specificità (una singola ipotetica causa produce uno specifico effetto);
- relazione dose-risposta (aumentando l'esposizione cresce proporzionalmente il rischio: nel caso dei vaccini si deve rammentare che la dose e la frequenza sono costanti).

Per la sorveglianza post-marketing dei farmaci e dei vaccini, l'Italia è dotata di un sistema di raccolta delle segnalazioni degli eventi avversi, la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), che fa capo ad AIFA ed è costituita da una rete di Centri Regionali e Responsabili Locali di Farmacovigilanza per la registrazione degli stessi^{23,24,25}. In esso confluiscono tutte le segnalazioni effettuate dai centri vaccinali, dai medici, dagli operatori sanitari coinvolti e dai cittadini, relative a quadri clinici o manifestazioni patologiche che siano cronologicamente correlati alla vaccinazione, senza peraltro stabilire se vi sia anche un nesso causale, ossia se il vaccino abbia determinato, o contribuito (co-fattore) a scatenare quell'evento²⁶. In questo sistema, vengono inoltre inserite tutte le segnalazioni di sospetti eventi avversi provenienti da programmi di promozione e sensibilizzazione alla segnalazione, da studi osservazionali, da registri, da progetti di farmacovigilanza attiva e da uso compassionevole e usi speciali. Tutte le segnalazioni inserite nella RNF

²² WHO. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification, 2nd ed., 2019 update. <https://www.who.int/publications/i/item/causality-assessment-aefi-user-manual-2019>

²³ AIFA. Responsabili di farmacovigilanza. Ultimo accesso dicembre 2021 <https://www.aifa.gov.it/responsabili-farmacovigilanza>

²⁴ Epicentro. La farmacovigilanza dei vaccini in Italia. Ultimo aggiornamento 14 ottobre 2021. <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/VacciniFarmacovigilanzaitalia>

²⁵ AIFA. Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Ultimo accesso 21 dicembre 2021 <https://www.aifa.gov.it/web/guest/rete-nazionale-di-farmacovigilanza>

²⁶ AIFA: VigiFarmaco <https://www.vigifarmaco.it/>

vengono inoltrate al database europeo di farmacovigilanza Eudravigilance, al quale hanno accesso tutte le autorità regolatorie europee, e al database dell'OMS Vigibase presso il centro di monitoraggio di Uppsala.

Il sistema nazionale di farmacovigilanza consente di raccogliere, monitorare e investigare continuamente l'eventualità di eventi avversi (anche imprevedibili) ed è in grado di rilevare anche potenziali segnali di allarme, utili a rivalutare il rapporto beneficio/rischio del vaccino e a gestire gli eventuali rischi per la salute pubblica, coinvolgendo le Autorità competenti.

Allo scopo di gestire in maniera ottimale questo insieme complesso di attività, l'AIFA ha istituito, con delibera del 30 luglio 2014, un Gruppo di Lavoro per la Vaccinovigilanza, costituito da rappresentanti di AIFA, dei Centri Regionali di Farmacovigilanza e di Prevenzione del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità e con la partecipazione *ad hoc* di esperti nazionali. Il Gruppo di Lavoro per la Vaccinovigilanza si riunisce periodicamente per valutare i segnali che emergono dal database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza e contribuisce in misura rilevante allo sviluppo di strumenti e iniziative finalizzati al miglioramento dell'attività di vaccino-vigilanza nel suo complesso.

Gli obiettivi del gruppo sono la gestione e l'approfondimento di eventuali segnali provenienti dalle segnalazioni di sospetti eventi avversi a seguito di immunizzazione inseriti nella RNF, l'approfondimento di argomenti rilevanti in ambito regolatorio o scientifico e la produzione e divulgazione di documenti utili per la gestione post-marketing dei vaccini (guide o linee di indirizzo).

I risultati della Sorveglianza nazionale degli eventi avversi a vaccino vengono pubblicati con cadenza annuale o biennale dall'AIFA in un apposito rapporto, disponibile sul portale dell'Agenzia²⁷.

Contrasto all'antibiotico-resistenza

Sia i vaccini che gli antibiotici hanno avuto un importante impatto positivo sulla salute umana modificando la storia di molte malattie infettive.

Se da una parte, in passato, gli antibiotici hanno salvato milioni di vite, oggi il loro uso eccessivo e irresponsabile nell'assistenza sanitaria, nei contesti veterinari, nell'agricoltura e nell'industria alimentare ha generato un drammatico aumento della resistenza antimicrobica a livello globale che negli anni è andata progressivamente aumentando.

Molteplici fattori giocano un ruolo nel contrasto della resistenza agli antibiotici (ABR): un migliore controllo dell'igiene e delle infezioni, un'adeguata gestione degli antibiotici, la limitazione dell'uso per scopi agricoli e la promozione della ricerca e dello sviluppo di antibiotici nuovi. Lo sviluppo di vaccini contro agenti patogeni con un profilo di resistenza complesso e un'alta incidenza di infezioni gravi può essere una soluzione promettente.

L'utilità dei vaccini come strumento per combattere la resistenza agli antibiotici è stata ampiamente riconosciuta: gli Stati Uniti hanno nominato la ricerca per lo sviluppo di nuovi vaccini tra i principali obiettivi strategici contro l'ABR e l'impatto della vaccinazione sulla resistenza antimicrobica è ora incluso anche nei criteri di valutazione della Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI).

I vaccini possono contribuire a contrastare il fenomeno dell'ABR, che rappresenta l'aspetto principale e di maggiore criticità dell'antimicrobico-resistenza (AMR), in vari modi: in maniera diretta, utilizzando vaccini in grado di prevenire le infezioni batteriche e, quindi, di limitare l'uso di antibiotici (come nel caso dello pneumococco), ma anche attraverso i vaccini diretti contro i virus (come il vaccino anti influenzale), grazie a una diminuzione delle prescrizioni inappropriate o ad una riduzione delle infezioni batteriche che si sovrappongono a quelle virali, richiedendo un trattamento antibiotico (effetto indiretto).

²⁷ AIFA. Rapporto vaccini. <https://www.aifa.gov.it/rapporto-vaccini>

Per massimizzare i benefici apportati dai vaccini nel contrasto all'ABR, è importante concentrarsi sull'aumento della copertura dei vaccini esistenti e sullo sviluppo di vaccini futuri contro ceppi batterici resistenti. Al momento per la maggior parte dei principali agenti patogeni resistenti agli antimicrobici, come *C. difficile*, Streptococco di gruppo B, *M. tuberculosis*, *S. aureus*, *K. Pneumoniae*, *E. coli*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, i vaccini sono ancora in fase di sviluppo²⁸.

Per tale motivo è importante che i vaccini vengano visti anche nell'ottica di contrasto alle infezioni correlate all'assistenza e all'antibiotico-resistenza e quindi, al momento della loro immissione in commercio, è necessario formulare raccomandazioni tempestive sul loro utilizzo, anche sulla base di considerazioni ed evidenze in termini di sanità pubblica

²⁸ Bacterial vaccines in clinical and preclinical development: an overview and analysis. Geneva: World Health Organization; 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240052451>

SCOPO

Il presente Piano si sviluppa sulla base dei principi espressi nei documenti nazionali e internazionali citati in premessa e sull'eredità dei precedenti PNPV 2012-2014, ~~2014-2018~~ e 2017-2019/~~2020~~. Con essi, il PNPV 2022-2025 condivide l'obiettivo generale, ovvero l'armonizzazione delle strategie vaccinali in atto nel Paese, al fine di garantire alla popolazione, indipendentemente da luogo di residenza, reddito, livello socioculturale e status giuridico, i pieni benefici derivanti dalla vaccinazione, intesa come strumento di protezione sia individuale che collettiva. Ciò deve essere realizzato attraverso l'equità nell'accesso a vaccini con elevati standard qualitativi, in termini di efficacia e sicurezza, e disponibili nel tempo (prevenendo, il più possibile, situazioni di carenza), nonché a servizi di immunizzazione di livello eccellente.

Sottolineando come l'eliminazione e la riduzione del carico delle malattie infettive prevenibili da vaccino rappresenti una priorità per il nostro Paese, da realizzare attraverso strategie efficaci e applicate nella maniera più omogenea possibile su tutto il territorio nazionale, appare evidente la necessità di adottare un Piano nazionale che contenga un Calendario vaccinale di riferimento condiviso, sostenibile, al passo con le evidenze scientifiche e basato su un razionale chiaro e accettabile per tutti gli interlocutori istituzionali e professionali.

Per tale ragione, una delle principali novità introdotte con il nuovo PNPV è la predisposizione del Calendario vaccinale come documento distinto e, pertanto, facilmente aggiornabile in base ai futuri scenari epidemiologici, alle evidenze scientifiche e alle innovazioni in campo biomedico. Il Nuovo Calendario, oltre a presentare l'offerta vaccinale attivamente e gratuitamente prevista per fascia d'età, contiene le vaccinazioni raccomandate a particolari categorie a rischio (per condizione medica, per esposizione professionale, per eventi occasionali, per vulnerabilità sociali ed economiche).

Nel Piano vengono anche individuate alcune aree prioritarie di azione, una serie di obiettivi specifici ed i relativi indicatori di monitoraggio, tenendo conto delle specifiche necessità e delle criticità registrate nelle Regioni e nel Paese durante i cicli di programmazione precedenti. Fra le criticità riscontrate, si sottolineano in particolare:

- **Disomogeneità tra le procedure e l'offerta vaccinale in ogni regione e P.A.:** dopo la pubblicazione del PNPV 2017-2019 si era raggiunta una certa omogeneità di offerta vaccinale tra le Regioni. Tuttavia, con la disponibilità di nuovi vaccini, i calendari vaccinali regionali sono stati aggiornati senza seguire un razionale concordato a livello nazionale e creando disuguaglianze per la popolazione.
- **Mancato raggiungimento dei valori target delle coperture vaccinali, con disomogeneità tra le regioni:** ciò anche in considerazione dell'impatto della pandemia di COVID-19 sui servizi vaccinali, che è stato particolarmente marcato relativamente all'offerta vaccinale per gli adolescenti e gli adulti.
- **Diffomità nell'organizzazione e gestione del processo vaccinale, inclusa la registrazione delle vaccinazioni effettuate sul territorio nazionale:** in assenza di standard definiti sull'organizzazione e gestione dei servizi vaccinali, sorgono problemi di equità nell'accesso alla vaccinazione e di efficienza sul territorio nazionale. Inoltre, in assenza di sistemi informativi standardizzati, si possono verificare criticità e divergenze nella stima delle coperture vaccinali.
- **Difficoltà logistiche e organizzative da parte delle amministrazioni sanitarie locali per garantire l'erogazione e la piena fruibilità delle vaccinazioni inserite nel calendario vaccinale:** non tutte le amministrazioni regionali hanno impostato e realizzato strutture organizzative stabili, in grado di gestire calendari serrati di vaccinazione nel primo anno di nascita e il prevedibile e auspicabile incremento dei volumi di attività determinati dall'adozione di un nuovo calendario.
- **Necessità di revisione e aggiornamento dei LEA** per permettere l'inclusione degli aggiornamenti del calendario vaccinale e dei relativi indicatori di copertura nei livelli essenziali di assistenza, garantendo così il diritto del cittadino a fruire di tutte le vaccinazioni previste dal calendario vaccinale.

- **Completamento del percorso di valutazione previsto sull'obbligatorietà delle vaccinazioni**, così come previsto dal Decreto-legge 7 giugno 2017 n. 73, Disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale, modificato dalla Legge di conversione 31 luglio 2017, n. 119.
- **Mancata definizione di un processo decisionale standardizzato per l'inserimento delle nuove vaccinazioni nel calendario** e dei relativi finanziamenti dedicati alla produzione di analisi indipendenti di costo-efficacia e di HTA che possano essere utilizzate ai fini della valutazione di nuove indicazioni nel calendario vaccinale da parte del NITAG e del Ministero della Salute.

Occorre inoltre considerare che la disponibilità di nuovi vaccini o di nuove indicazioni per i vaccini esistenti, se da un lato rappresentano un'ulteriore opportunità di protezione individuale e collettiva, dall'altra comportano, soprattutto nella fase iniziale di avvio del programma di immunizzazione, nuove problematiche derivanti dal maggior impegno finanziario che deve essere sostenuto per le spese aggiuntive, dall'acquisto di nuovi vaccini o di dosi aggiuntive di vaccini esistenti, alla formazione del personale e all'informazione al pubblico. Questi aspetti, in alcuni contesti, possono rappresentare un ostacolo all'inserimento in calendario di nuovi vaccini.

Allo stesso tempo, è fondamentale che i programmi di immunizzazione siano parte integrante di un sistema sanitario solido, per le innegabili interconnessioni con altri programmi di Sanità Pubblica e con la componente assistenziale del servizio sanitario. È, infatti, evidente che l'approccio alla prevenzione delle malattie infettive debba essere coordinato e multidisciplinare e che è opportuno che i servizi di immunizzazione lavorino in maniera coerente tra di loro e in sinergia con altri organi del servizio sanitario. Si pensi, ad esempio, alla delicata questione degli eventi avversi alla vaccinazione, veri o presunti, e alla necessità di un approccio integrato per una loro adeguata gestione, sia per la sicurezza della popolazione (laddove il rischio sia plausibile), sia per evitare strumentalizzazioni (in caso di assenza di correlazione causale) che finirebbero con il mettere in pericolo la sicurezza collettiva.

Inoltre, nuove emergenze infettive, come la pandemia da SARS-CoV-2, hanno dimostrato come il sistema vaccinazioni deve poter rispondere a nuove esigenze non solo con solidità, ma anche con flessibilità, integrandosi nei sistemi di preparazione e risposta alle emergenze ed in quelli di gestione complessiva della popolazione.

Lo scenario in cui è stato concepito il nuovo PNPV è, quindi, caratterizzato dalla presenza di criticità, che rappresentano le sfide aperte per la Sanità Pubblica in ambito vaccinale.

Il Piano, nel prendere atto degli elementi che compongono il complesso ambito delle strategie e delle politiche vaccinali, cerca di fornire risposte e proporre soluzioni efficaci e flessibili, nella consapevolezza dell'impossibilità di prevedere gli sviluppi futuri in termini di innovazione tecnologica, sviluppo di nuovi vaccini e malattie emergenti o ri-emerge

OBIETTIVI E STRATEGIE

Obiettivi del PNPV 2023-2025 sono:

- Mantenere lo status polio-free
- Raggiungere e mantenere l'eliminazione di morbillo e rosolia
- Rafforzare la prevenzione del cancro della cervice uterina e delle altre malattie HPV correlate
- Raggiungere e mantenere le coperture vaccinali target rafforzando Governance, Reti e percorsi di prevenzione vaccinale
- Promuovere interventi vaccinali nei gruppi di popolazione ad alto rischio per patologia, favorendo un approccio centrato sulle esigenze del cittadino/paziente
- Ridurre le disuguaglianze e prevedere azioni per i gruppi di popolazione difficilmente raggiungibili e/o con bassa copertura vaccinale
- Completare l'informatizzazione delle anagrafi vaccinali regionali e mettere a regime l'anagrafe vaccinale nazionale
- Migliorare la sorveglianza delle malattie prevenibili da vaccino
- Rafforzare la comunicazione in campo vaccinale
- Promuovere nei professionisti sanitari la cultura delle vaccinazioni e la formazione in vaccinologia.

Il piano, in considerazione della rapida evoluzione scientifica e tecnologica del settore, non fa riferimento alla specifica offerta vaccinale, che è invece riportata nel Calendario Vaccinale, ma raccomanda le strategie per raggiungimento di coperture vaccinali adeguate al profilo epidemiologico prevalente e alla diffusione dei ceppi.

Per raggiungere gli obiettivi del piano sono previste una serie di strategie, che concorrono in modo trasversale verso l'obiettivo delle coperture vaccinali target secondo criteri di efficacia ed efficienza.

MANTENERE LO STATUS POLIO-FREE

Nel 2002 l'Italia ha ottenuto la certificazione ufficiale di Paese libero da polio e la malattia è stata ufficialmente dichiarata eradicata dalla regione europea dell'OMS, compiendo tutti gli sforzi necessari per contribuire a raggiungere l'obiettivo di eradicazione concordato con la Risoluzione WHA41.28 "Eradicazione Globale della polio entro l'anno 2000", approvata nel 1988, durante la 41ª Assemblea Mondiale della Sanità. Nell'agosto del 2020, anche la regione africana dell'OMS è stata finalmente certificata polio-free. Tuttavia, ad oggi, il poliovirus selvaggio di tipo 1 (WPV1) rimane endemico in 2 Paesi del mondo (Afghanistan e Pakistan), mentre molti altri paesi sono interessati da epidemia di poliovirus circolanti derivati da vaccino (cVDPV), nonostante gli sforzi profusi nella campagna mondiale di eradicazione. Da questi serbatoi i poliovirus possono essere esportati in molti altri Paesi^{29,30}. Infatti, anche in anni recenti si sono verificati focolai epidemici.

Alcuni fattori rendono il nostro Paese particolarmente suscettibile alla minaccia di reintroduzione di poliovirus selvaggi. Tra questi, in primo luogo, il notevole movimento di persone da e per i Paesi in cui la polio è ancora endemica o con epidemie in corso. È noto, infatti, che i soggetti infetti asintomatici (cento volte più frequenti dei casi manifesti di polio) possono eliminare virus vivo, con le feci, fino a sei settimane dopo l'infezione.

Un altro fattore è rappresentato dalla presenza di gruppi di popolazione suscettibili alla reintroduzione del poliovirus a causa dei bassi livelli di copertura vaccinale. Tali gruppi sono costituiti sia dai soggetti socialmente vulnerabili o "difficili da raggiungere"³¹, come gli immigrati (soprattutto se privi di documenti), le diverse etnie di popolazioni nomadi (Rom, Sinti) e i soggetti senza dimora, i quali sono spesso poco integrati nella società, hanno difficoltà di accesso ai servizi di prevenzione e di assistenza sanitaria e sfuggono frequentemente agli interventi di prevenzione, sia dai gruppi di soggetti che rifiutano le vaccinazioni per ragioni filosofiche, ideologiche o religiose, o che comunque sono esitanti nei confronti della vaccinazione. Questi gruppi possono costituire il terreno fertile per la riaccensione di focolai epidemici di polio, in caso di reintroduzione del virus. Di conseguenza, essi possono mettere in pericolo anche la popolazione generale, qualora quest'ultima non sia adeguatamente protetta.

In proposito, occorre sottolineare come nel 2020, a causa della pandemia da COVID-19, le coperture vaccinali a 24 mesi per polio siano scese al di sotto del target del 95%.

Sulla base di quanto descritto, è importante che il "mantenimento dello stato polio-free" sia considerato come una delle priorità del presente Piano e che le azioni necessarie per ridurre il rischio di reintroduzione della malattia, come l'aumento delle coperture vaccinali, la profilassi internazionale, il rafforzamento della sorveglianza delle paralisi flaccide acute (PFA) e della sorveglianza ambientale, il contenimento di laboratorio, siano adeguatamente sostenute e valorizzate nel Sistema Sanitario.

Le principali azioni da mettere in campo, per raggiungere questi obiettivi, sono:

- Potenziare l'offerta vaccinale territoriale, anche attraverso attività straordinarie di immunizzazione per il recupero degli inadempienti e delle mancate vaccinazioni;
- Monitorare le coperture vaccinali e individuare aree a particolare rischio, al fine di predisporre idonei interventi mirati;

²⁹ ECDC. Rapid Risk Assessment. Suspected outbreak of poliomyelitis in Syria: Risk of importation and spread of poliovirus in the EU. 23 ottobre 2013.

<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/RRA%20poliomyelitis%20Syria%2021%2010%202013.pdf>

³⁰ ECDC. Risk Assessment. Wild-type poliovirus 1 transmission in Israel – what is the risk to the EU/EEA? Stockholm: ECDC; September 2013

<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/polio-risk-assessment-transmission-in-Israel.pdf>

³¹ WHO. Regional Office for Europe. (2001). Sub-regional workshop on enhanced surveillance of acute flaccid paralysis and poliomyelitis : report on a WHO meeting, Ljubljana, Slovenia 5-6 July 2001. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/108449>

- Mantenere aggiornati e applicare in maniera omogenea sul territorio il Piano Nazionale di preparazione e di risposta a una epidemia di poliomielite e il Piano Nazionale di azione per mantenere lo status polio-free;
- Migliorare la sorveglianza delle paralisi flaccide, attuando un costante dialogo fra i centri di riferimento regionale e le istituzioni centrali, semplificando e digitalizzando le modalità di effettuazione delle segnalazioni e garantendo una adeguata formazione del personale sanitario coinvolto;
- Estendere la rete della sorveglianza ambientale per la polio e migliorarne l'efficienza;
- Mantenere aggiornato l'inventario nazionale dei laboratori e procedere alla progressiva distruzione dei materiali infettivi e potenzialmente infettivi per poliovirus, secondo le indicazioni dell'OMS.

RAGGIUNGERE E MANTENERE L'ELIMINAZIONE DI MORBILLO E ROSOLIA

Il morbillo è una malattia esantematica virale altamente contagiosa che può portare a complicanze gravi, incluso il decesso. A livello globale, negli anni antecedenti alla pandemia da COVID-19, i casi di morbillo sono aumentati fino a raggiungere, nel 2019, 869.770 casi, ovvero il numero più alto di casi segnalati dal 1996, con aumenti in tutte le regioni dell'OMS. Anche i decessi per morbillo sono aumentati, di quasi il 50% dal 2016 al 2019 (stima di 207.500 decessi per morbillo solo nel 2019).

La rosolia è solitamente una patologia benigna che presenta raramente complicanze (per lo più artralgie e artriti transitorie). Può essere invece molto pericolosa durante la gravidanza, soprattutto se la madre contrae la malattia durante il primo trimestre: più precoce è l'infezione, infatti, maggiore è il rischio di danno embrio-fetale. La rosolia in questi casi può essere responsabile di serie conseguenze, quali aborto spontaneo, morte intrauterina del feto, gravi malformazioni fetali e, nel bambino, ritardo di acquisizione delle tappe dello sviluppo.

Secondo l'ultimo report della Regione Europea dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ³², relativo ai dati del 2020, l'Italia è tra i 14 Paesi della Regione dove il morbillo continua ad essere endemico.

Dall'inizio del 2013 (data di introduzione della sorveglianza integrata del morbillo e della rosolia) alla fine del 2019 sono stati segnalati in Italia 14.785 casi di morbillo di cui 2.270 nel 2013, 1.695 nel 2014, 256 nel 2015, 862 nel 2016, 5.397 nel 2017, 2.683 nel 2018, 1.622 nel 2019. Da gennaio 2020 il numero di casi segnalati è diminuito, come in altri Paesi, con soli 103 casi segnalati nel 2020, 9 casi nel 2021, e 15 casi da gennaio a novembre 2022.

Per quanto riguarda la rosolia postnatale, come indicato nel report, è in corso una revisione retrospettiva dei dati (epidemiologici, virologici, di copertura vaccinale e della qualità della sorveglianza), per valutare se sia stata raggiunta l'eliminazione.

Al sistema di sorveglianza nazionale, sono stati segnalati, rispettivamente: 65 casi di rosolia postnatale nel 2013, 26 nel 2014, 27 nel 2015, 30 nel 2016, 68 nel 2017, 21 nel 2018, e 25 nel 2019. Nel 2020 sono stati segnalati 15 casi, nessun caso nel 2021 e 4 casi da gennaio a novembre 2022.

Per quanto riguarda la rosolia congenita, è stato segnalato un caso nel 2016, un caso nel 2017 e nessun caso confermato negli anni 2018-2020³⁹.

Secondo la definizione dell'OMS l'eliminazione del morbillo (e della rosolia) è l'interruzione della trasmissione indigena in un'area geografica definita, per almeno 36 mesi, in presenza di un sistema di sorveglianza efficiente.

Per raggiungere e mantenere l'eliminazione del morbillo e della rosolia, l'OMS raccomanda di mettere in atto strategie per:

- raggiungere e mantenere elevati livelli di copertura vaccinale per due dosi di vaccino MPR, a tutti i livelli amministrativi (nazionale, di ASL e di distretto), in particolare tra la popolazione adulta in cui sono stati evidenziati bassi livelli di immunità;
- migliorare la sensibilità del sistema di sorveglianza.

Le coperture vaccinali, per morbillo (prima dose) a 24 mesi avevano subito un calo dal 2013 al 2016, passando dal 90,3% all'87,3%, ma nel 2017, a seguito dell'introduzione dell'obbligo vaccinale avevano iniziato a risalire, raggiungendo il 94,5% nel 2019. Tuttavia, a causa dell'impatto della pandemia di COVID-19, a partire dal 2020 si è iniziato a osservare un calo delle coperture, che si sono ridotte al 93,8%, con tre Regioni/PA con valori al di sotto del 90%. Anche le coperture vaccinali per la seconda dose a 5-6 anni, che dal 2014 al 2018 avevano

³²WHO. Tenth meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination. Ultimo accesso 21 dicembre 2022. <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2022-6093-45858-66035>

mostrato un netto miglioramento, nel 2021 si sono ridotte all'85,6%³³. Anche per la rosolia, nel 2021 si sono registrate coperture al di sotto della soglia (93,8% a 24 mesi, con tre Regioni/PA con valori al di sotto del 90%.

È necessario, pertanto, continuare a perseguire gli obiettivi specifici già indicati nel Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNEMoRc) 2010-2015 e finalizzare l'aggiornamento del piano stesso.

³³ Ministero della Salute. Vaccinazioni dell'età pediatrica e dell'adolescenza- Coperture vaccinali. Ultimo aggiornamento 19 ottobre 2022.

https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_8_3_1.jsp?lingua=italiano&id=20

RAFFORZARE LA PREVENZIONE DEL CANCRO DELLA CERVICE UTERINA E DELLE ALTRE MALATTIE HPV CORRELATE

La strategia globale dell'OMS per accelerare l'eliminazione del carcinoma cervicale come problema di sanità pubblica, adottata nel 2020³⁴, rappresenta la prima strategia sanitaria globale per l'eliminazione di un tumore affrontato come problema di sanità pubblica (obiettivo: 90% delle ragazze vaccinate contro l'HPV entro l'età di 15 anni).³⁵ Pur essendo una malattia prevenibile mediante la vaccinazione e trattabile, soprattutto se diagnosticata precocemente, il cancro della cervice uterina rappresenta tutt'oggi il quinto tumore più diffuso a livello mondiale, con un tasso di incidenza standardizzato per età stimato per il 2020 di 13,3 per 100.000 donne, ed è responsabile di centinaia di migliaia di morti ogni anno e di un forte impatto in termini sanitari, sociali ed economici³⁶.

In Italia, nel 2020, sono stati stimati 2.365 nuovi casi e 494 decessi dovuti a tumore della cervice uterina, che si conferma pertanto nel nostro Paese al quinto posto fra i tumori più frequenti nelle donne di età compresa fra 0 e 49 anni, rappresentando l'1,3% di tutti i tumori nel sesso femminile³⁷. Non bisogna poi trascurare il fatto che l'infezione da HPV è associata allo sviluppo di numerosi altri tumori del distretto uro-genitale (vulva, vagina, pene, ano) e testa-collo (orofaringe), nonché di lesioni benigne ma dal notevole impatto sulla qualità della vita, come i condilomi ano-genitali. Ciò aggrava ulteriormente il carico di malattia prodotto da questa infezione.

Diversi tumori del tratto anogenitale e del tratto aero-digestivo superiore negli uomini, e le loro lesioni precursori, sono ora noti per essere causati da infezione HPV a trasmissione sessuale³⁸. L'infezione genitale maschile da HPV è infatti molto comune: uno studio internazionale in corso stima una prevalenza del 65,2% nei maschi asintomatici di età compresa tra 18 e 70 anni³⁹. Bisogna inoltre sottolineare che gli uomini appartenenti a minoranze sessuali, a maggior rischio di contrarre l'HIV, sono di conseguenza più vulnerabili al rischio di HPV e di tumori associati all'HPV, soprattutto se associato a bassi tassi di vaccinazione contro quest'ultimo⁴⁰.

Per il carcinoma del collo dell'utero, il termine "eliminazione come problema di salute pubblica" a livello globale, indica un'incidenza inferiore a 4 per 100.000 donne/anno in ogni paese.

Secondo l'OMS entro il 2030 dovranno essere raggiunti i seguenti obiettivi:

- il 90% delle ragazze entro i 15 anni di età completamente vaccinate con il vaccino anti-HPV;
- il 70% delle donne sottoposte a screening utilizzando un test ad alta performance a 35 anni, che deve essere ripetuto entro i 45 anni;
- il 90% delle donne identificate con malattia cervicale trattate o comunque prese in carico.

La vaccinazione delle ragazze adolescenti è l'intervento più efficace a lungo termine per ridurre il rischio di sviluppare il carcinoma del collo dell'utero. Esistono forti evidenze che elevate coperture vaccinali contro HPV garantiscano la protezione anche degli individui non vaccinati attraverso l'immunità di gregge.

³⁵ Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>

³⁶ IARC, World Health Organization. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, worldwide, both sexes, all ages. <https://gco.iarc.fr/today/home>

³⁷ Aiom-Airtum. I Numeri del Cancro in Italia. Edizione 2020. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_Numeri_Cancro-operatori_web.pdf

³⁸ Human papillomaviruses. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2007;90:1–636.

³⁹ Epidemiology and pathology of HPV disease in males doi: 10.1016/j.ygyno.2010.01.026

⁴⁰ Misinformation, Gendered Perceptions, and Low Healthcare Provider Communication Around HPV and the HPV Vaccine Among Young Sexual Minority Men in New York City: The P18 Cohort Study

Altre evidenze mostrano infine come il vaccino possa ridurre il rischio di recidive in soggetti già affetti da lesioni HPV-correlate, incluse lesioni ad alta frequenza di recidiva come i condilomi ano-genitali.

Le linee guida dell'OMS attualmente raccomandano che le ragazze adolescenti fra 9 e 14 anni ricevano due dosi di vaccino per essere completamente protette.

Nonostante le forti evidenze a sostegno di questa vaccinazione, in Italia la copertura vaccinale per HPV nelle ragazze e nei ragazzi undicenni, già molto lontana dall'obiettivo del 95% negli anni precedenti, si è ulteriormente ridotta nel 2020 (coorte di nascita 2008), a causa del forte impatto della pandemia sulle attività vaccinali, che è stato particolarmente marcato proprio nei confronti delle vaccinazioni di adolescenti e adulti. Un impatto simile si è verificato anche nei confronti delle attività di screening per il carcinoma cervicale, per cui appare fondamentale la necessità, nei prossimi anni, di mettere in atto tutte le azioni possibili per rilanciare efficacemente la vaccinazione contro HPV, puntando al raggiungimento dell'obiettivo di copertura vaccinale per HPV $\geq 95\%$ negli adolescenti e alla progressiva riduzione dell'incidenza del tumore della cervice uterina.

Le principali azioni da intraprendere sono le seguenti:

- Rilanciare e rafforzare la campagna nazionale di vaccinazione contro HPV, prevedendo il coinvolgimento attivo del territorio (in particolare PLS/MMG e consultori familiari), degli specialisti (in primis pediatri, ginecologi, oncologi), delle società scientifiche e della società civile.
- Favorire la vaccinazione attraverso l'ampliamento dell'accesso ai servizi vaccinali, l'organizzazione di open day e attività di *catch up*, l'estensione dell'offerta attiva e gratuita del vaccino alle coorti almeno fino all'età di inizio dello screening del tumore per il cancro della cervice uterina e della gratuità del vaccino per i maschi almeno fino ai 18 anni di età compresi, il mantenimento della gratuità nel tempo per le coorti beneficiarie, l'adozione di strumenti e tecnologie informatiche flessibili per supportare la chiamata attiva e la gestione della prenotazione per ridurre le probabilità di non presentazione;
- analizzare i determinanti dell'esitazione vaccinale nei confronti dei vaccini anti-HPV e intervenire su di essi e sviluppare una estesa campagna comunicativa e informativa a supporto della campagna nazionale di vaccinazione contro HPV, impegnata su più fronti: scuole, punti di ritrovo per i giovanissimi e i giovani, tutti i media (anche i social media);
- Sviluppare percorsi integrati e coordinati di presa in carico della malattia nel suo complesso, che vadano dalla prevenzione primaria (vaccinazione, promozione di comportamenti volti a ridurre il rischio di contrarre l'infezione da HPV) alla prevenzione secondaria (screening e diagnosi precoce), fino alla riduzione delle perdite al follow up e al miglioramento della qualità della vita delle pazienti colpite dalla neoplasia.

RAGGIUNGERE E MANTENERE LE COPERTURE VACCINALI TARGET RAFFORZANDO GOVERNANCE, RETI E PERCORSI DI PREVENZIONE VACCINALE

Il panorama relativo all'organizzazione dei Servizi Vaccinali a livello nazionale appare oggi fortemente eterogeneo, sia in termini di strutture e di team di professionisti che effettuano le vaccinazioni differenziando l'offerta per le varie fasce di età, sia in termini di percorsi di accesso a tali strutture. È chiara quindi la necessità di strutturare l'assetto dei Servizi Vaccinali, nel rispetto del necessario approccio alla persona, anche mediante la reingegnerizzazione dei modelli organizzativi, delle modalità operative, degli strumenti per il monitoraggio e per la valutazione dei processi, azione messa già in atto a livello di alcune Regioni/PA.

La riorganizzazione deve condurre ad una unitarietà ed una omogeneità dell'attività vaccinale sull'intero territorio nazionale, in ottemperanza coi LEA, per evitare disparità tra Regioni/PA e/o all'interno della medesima Regione/PA attraverso un'appropriata allocazione ai Servizi Vaccinali di strutture idonee e di risorse umane adeguate sia sanitarie che non sanitarie.

La Governance della prevenzione vaccinale

I programmi di vaccinazione devono essere oggetto di attenta programmazione, organizzazione e gestione da parte delle Aziende Sanitarie Locali per garantire la qualità, la sicurezza della prestazione vaccinale, l'equità, la presa in carico nel percorso vaccinale individuale e la tutela della salute pubblica. I programmi di vaccinazione inoltre, devono essere costantemente monitorati e migliorati attraverso l'analisi delle coperture vaccinali per garantire, da parte del Dipartimento di Prevenzione, il coordinamento di interventi strutturati e tempestivi a fronte di possibili criticità.

I Dipartimenti di Prevenzione garantiscono sul territorio le competenze specialistiche in tema vaccinale e la governance di tutte le offerte e i programmi di vaccinazione in ragione del loro ruolo a tutela della salute pubblica e al fine di perseguire gli obiettivi di copertura, omogeneità, accessibilità, equità e qualità nell'offerta vaccinale. Per raggiungere tali obiettivi i Dipartimenti di Prevenzione garantiscono, sul territorio di competenza, il coordinamento di tutti gli attori coinvolti nella vaccinazione per tutti gli aspetti di programmazione, organizzazione e monitoraggio.

La "Rete" territoriale per l'erogazione delle vaccinazioni

Il modello organizzativo territoriale delle vaccinazioni è un modello a rete che deve tener conto delle caratteristiche del territorio e dove ogni Dipartimento di Prevenzione garantisce le vaccinazioni definendo l'organizzazione interna e/o promuovendo collaborazioni con altre Strutture e professionisti opportunamente individuati e formati per l'erogazione delle vaccinazioni ed il raggiungimento degli obiettivi indicati nel presente Piano, nel rispetto delle indicazioni e delle leggi regionali.

I Dipartimenti di Prevenzione, attraverso i Servizi Vaccinali e i professionisti che ivi operano (medici specialisti in igiene e medicina preventiva, assistenti sanitari, infermieri, ecc.), hanno assicurato al Paese negli ultimi decenni le campagne vaccinali ordinarie e straordinarie. Questa attività è stata svolta in maniera autonoma nel territorio di competenza dalle Aziende Sanitarie Locali (ASL) con organizzazione interne e partnership dedicate. Storicamente vi è stata una comune sinergia tra Dipartimenti di Prevenzione e Medici di Medicina Generale e Pediatri di Libera Scelta. Tale sinergia si è ancor più consolidata nell'ambito della campagna vaccinale per l'emergenza COVID-19, durante la quale sono stati coinvolti ulteriori attori (es. medici specialisti di altre branche, medici competenti), attivati gli hub vaccinali, rafforzata l'offerta vaccinale in ambito ospedaliero e individuati contesti nuovi di erogazione come le farmacie.

La sinergia tra tutte le professionalità e le diverse Strutture coinvolte nella rete territoriale di offerta gioca un ruolo strategico nella protezione della popolazione ed è necessario trarre esperienza dalle soluzioni

attuare in via emergenziale per definire nuovi percorsi estendibili, dove opportuno, alle altre malattie prevenibili da vaccino oltre a valutare i migliori modelli organizzativi.

Per questo, alla luce dei nuovi LEA che garantiscono la gratuità delle vaccinazioni per i soggetti a rischio di tutte le età previste, è auspicabile valutare il mantenimento e il potenziamento di questi nuovi percorsi per l'offerta vaccinale individuale sulla base delle specifiche condizioni di rischio. A tale proposito si rende necessario attivare collaborazioni per aumentare l'adesione alle vaccinazioni nei gruppi a rischio per condizioni cliniche, condividendo protocolli di immunizzazione con tutti gli altri medici specialisti che seguono i soggetti affetti da diabete, cardiopatie, BPCO, insufficienza epatica, insufficienza renale, malattie autoimmuni, ematologiche, oncologiche, nonché in determinate condizioni di rischio di natura professionale con il coinvolgimento dei medici competenti.

Attori fondamentali nelle reti di promozione vaccinale sono, come sopra riportato, i MMG e i PLS. I MMG svolgono un ruolo importante per la promozione e l'erogazione delle vaccinazioni dell'adulto, con particolare riferimento al soggetto fragile per patologia, fattori comportamentali/occupazionali o vulnerabile per condizione socioeconomica, soprattutto nel caso in cui questi non sia incluso o non sia stato adeguatamente raggiunto dalla chiamata attiva. Allo stesso modo, il PLS è la figura di riferimento nei primi anni della vita per la tutela della salute del neonato e del bambino, svolgendo, in sinergia con il Dipartimento di Prevenzione, un ruolo centrale nella promozione della vaccinazione per il proprio assistito e della confidenza vaccinale dei suoi genitori e del nucleo familiare. Le modalità di coinvolgimento dei MMG/PLS potranno essere definite da accordi specifici a livello regionale e aziendale. L'esperienza COVID-19 inoltre ha portato a piena maturazione il coinvolgimento nella rete della prevenzione vaccinale dei farmacisti e delle farmacie.

Alla luce del DM n. 77 inoltre particolare rilevanza nel modello di rete di assistenza territoriale verrà assunta dalle Case della Comunità. Nelle Case della Comunità, con il coordinamento del Dipartimento di Prevenzione, sarà garantita, infatti, anche la diffusione della cultura della prevenzione, e sulla base dell'organizzazione della Regione/PA, potrà essere prevista anche la vaccinoprofilassi in particolare verso determinati gruppi di popolazione afferenti.

Nel contesto di questa Rete, è auspicabile l'applicazione di un modello di tipo "hub and spoke" adattato al contesto geografico e alle caratteristiche del territorio che, secondo principi di sicurezza, appropriatezza, equità e qualità dell'offerta, persegua l'efficienza organizzativa e al contempo promuova anche la capillarità dei punti vaccinali, semplifichi l'accesso, garantisca l'offerta attiva delle vaccinazioni previste e la valutazione specialistica di casi complessi o con specifiche condizioni di rischio.

È necessario che in tutta la Rete gli ambulatori vaccinali garantiscano l'offerta di servizi di qualità con il massimo della competenza professionale e per questo è indispensabile che vengano definiti degli standard organizzativi e di personale che possano ridurre possibili disuguaglianze di offerta a livello territoriale e regionale e che possano rendere sostenibile l'offerta vaccinale stessa. In tale contesto si avvia il percorso di autonomia professionale in ambito vaccinale dell'Assistente Sanitario - quale professionista specificatamente formato nell'ambito della prevenzione - e dell'Infermiere rafforzando le competenze specifiche, definendo standard formativi e di aggiornamento periodico a garanzia della sicurezza, dell'appropriatezza e della qualità dell'attività vaccinale.

È altresì fondamentale rafforzare la **Rete di collaborazione "di sistema"** tra Ministero della Salute, Referenti regionali dell'Area della Prevenzione, NITAG, ISS, AIFA, Società Scientifiche di riferimento, Università, organizzazioni della società civile e del terzo settore.

PROMUOVERE INTERVENTI VACCINALI NEI GRUPPI DI POPOLAZIONE AD ALTO RISCHIO PER PATOLOGIA, FAVORENDO UN APPROCCIO CENTRATO SULLE ESIGENZE DEL CITTADINO/PAZIENTE

Nella pianificazione delle campagne vaccinali, appare strategico favorire e promuovere le vaccinazioni raccomandate per le condizioni di rischio per patologia/stato immunitario. L'offerta vaccinale per queste persone deve sempre più considerare il percorso clinico assistenziale nelle diverse fasi di presa in carico del soggetto fragile (es. ricovero, visite ambulatoriali, assistenza domiciliare, assistenza presso le strutture sociosanitarie e socioassistenziali territoriali, etc.) da parte dei numerosi operatori sanitari coinvolti (MMG/PLS, Specialisti).

Come per altre condizioni sanitarie, anche per la prevenzione vaccinale appare il momento di abbandonare l'approccio passivo di richiesta da parte del soggetto interessato per passare alla logica proattiva di un percorso vaccinale centrato sul paziente. In questo senso, in considerazione della necessità di garantire un servizio equo e di facile accesso per la popolazione, parallelamente all'implementazione dell'erogazione dei servizi vaccinali territoriali, sarebbe utile che la rete specialistica pensata per seguire i soggetti a rischio, possa promuovere attivamente le vaccinazioni (sulla scorta di quanto avvenuto per la vaccinazione anti Covid19), tanto a livello ospedaliero che territoriale.

I PDTA dei pazienti affetti da patologie croniche (es. diabete, scompenso cardiaco, insufficienza renale, etc.), identificati come a rischio di infezione e forme gravi di patologie infettive prevenibili da vaccino dovrebbero integrare i calendari vaccinali specifici, anche grazie all'accesso all'Anagrafe Vaccinale per il personale specialistico, ospedaliero e territoriale.

I soggetti in follow-up ambulatoriale per patologia o che accedano all'ospedale in regime di ricovero dovrebbero essere invitati alla vaccinazione in tali occasioni. Questo tipo di attività garantirebbe essenzialmente di ottimizzare i tempi di erogazione dei servizi, inoltre consentirebbe al cittadino di effettuare più prestazioni in un unico momento, auspicabilmente aumentando la compliance alla vaccinazione. Notevoli sarebbero anche i benefici per il cittadino, che ridurrebbe il numero di spostamenti per necessità sanitarie, le assenze dal luogo di lavoro, nonché la necessità di riorganizzare le attività di vita quotidiana. I percorsi di vaccinazione in ospedale necessitano inoltre di un'azione di sensibilizzazione, formazione e coinvolgimento degli specialisti clinici, che ne valorizzi ulteriormente il ruolo fondamentale nel counselling specifico nelle condizioni diagnostico-terapeutiche complesse.

Si raccomanda di coinvolgere nella promozione della vaccinazione anche gli specialisti sia negli ospedali, sia nel territorio come ad esempio i centri diabetologici, i centri dialisi, i centri trapianti, i centri oncematologici, i centri cardiologici, i centri di secondo livello dello screening per il carcinoma cervicale, gli ambulatori di pneumologia, reumatologia, gastroenterologia, ecc.

Laddove non fosse realizzabile l'erogazione delle vaccinazioni necessarie direttamente presso il servizio che ha in carico il paziente per la patologia specialistica, neanche attraverso la realizzazione di protocolli interdipartimentali e/o interaziendali, appare fondamentale facilitare le attività di prenotazione ed indirizzo del paziente stesso presso i centri vaccinali territoriali che se ne faranno carico per l'offerta del calendario specifico. In questo contesto appare utile rimarcare l'importanza per tutti gli specialisti, ospedalieri e territoriali, di verificare l'avvenuta vaccinazione dei propri assistiti al momento della presa in carico, indicando nei documenti clinici del paziente (ad esempio la lettera di dimissione o il piano assistenziale individuale), la raccomandazione ad effettuare le vaccinazioni previste per la condizione di rischio e non ancora effettuate. Per tutte queste attività appare quanto mai fondamentale un congruo potenziamento delle infrastrutture informatiche per la condivisione dei dati relativi alla situazione vaccinale di tutti i cittadini.

RIDURRE LE DISEGUAGLIANZE E PREVEDERE AZIONI PER I GRUPPI DI POPOLAZIONE DIFFICILMENTE RAGGIUNGIBILI E/O CON BASSA COPERTURA VACCINALE

Lo scopo dei programmi di prevenzione vaccinale non dovrebbe essere limitato solamente al raggiungimento di un livello ottimale di copertura nella popolazione generale, bensì anche alla riduzione delle disuguaglianze esistenti tra diversi gruppi di popolazione, realizzando appositi interventi indirizzati ai soggetti caratterizzati da una maggior vulnerabilità sociale o economica che determinano una maggior difficoltà nell'essere raggiunti dai servizi sanitari (*"hard to reach, HRG"*).

Le basse coperture vaccinali in questi gruppi **dipendono da** vari fattori: difficoltà di identificazione da parte delle anagrafi sanitarie, difficoltà di contatto attraverso i normali canali (lettera invito), barriere dovute alla comunicazione, basso livello educativo, analfabetismo, isolamento sociale, atteggiamenti culturali, difficoltà di accesso ai servizi sanitari, compresa la difficoltà di prenotazione delle vaccinazioni sui portali in assenza dei documenti richiesti, diffidenza nei confronti delle strutture pubbliche, timore di discriminazione.

La promozione delle vaccinazioni dovrebbe quindi includere in maniera trasversale i gruppi di popolazione vulnerabili, **a maggior rischio sia di malattie prevenibili da vaccino che di basse coperture vaccinali** per effetto della posizione socio-economica e della marginalizzazione sociale (quali migranti, soggetti senza dimora, detenuti, residenti in comunità, tossicodipendenti, etc.) per i quali è necessario predisporre strategie e approcci dedicati, attivare servizi territoriali prossimi alla condizione di disagio, coinvolgere attori della società civile e degli enti del terzo settore per facilitare il completamento delle vaccinazioni raccomandate.

Per quanto riguarda i migranti in particolare, sono documentate disparità di salute per malattie trasmissibili e non trasmissibili; i loro maggiori rischi di malattie infettive, rispetto alle popolazioni ospitanti, sono correlati alle esposizioni pre-migrazione, alle circostanze del viaggio di migrazione e alla ricettività e all'accesso ai servizi sanitari nei paesi di accoglienza.

Mentre la prevalenza di malattie infettive identificate attraverso programmi di screening è generalmente bassa, i ritardi nella diagnosi e nel trattamento di una serie di malattie infettive comportano una maggiore morbosità e mortalità tra i migranti. Gli ostacoli all'assistenza nei paesi ospitanti si verificano a livello di paziente, medico e sistema sanitario; politiche sanitarie e servizi sanitari coordinati, inclusivi e culturalmente competenti, rispondenti alla diversità dei pazienti riducono queste barriere.

Le azioni da intraprendere per raggiungere queste popolazioni devono mirare a garantire l'offerta delle vaccinazioni previste nel calendario vaccinale dell'infanzia, durante l'adolescenza e la vita adulta, eventuali vaccinazioni aggiuntive per soggetti ad aumentato rischio (indipendentemente dall'età) secondo l'approccio verticale di risposta a bisogni di salute complessi e a rendere più "familiari" i servizi sanitari territoriali, al fine di facilitarne l'accesso.

L'obiettivo in termini di salute individuale è quindi quello di intercettare tutte le persone che siano esposte ad un rischio aumentato di infezione o a forme di malattia severa mentre il target a livello collettivo è di abbattere la circolazione dei patogeni prevenibili, se non contribuire alla loro eradicazione.

Più in generale, per i gruppi difficili da raggiungere è necessario valorizzare l'approccio intersettoriale e multidisciplinare previsto nel PNP 2020-2025 con il coinvolgimento dei soggetti del Terzo Settore presenti sul territorio come, ad esempio, le associazioni locali operanti nelle comunità straniere. Tali soggetti hanno un ruolo fondamentale nell'identificazione di questi gruppi, ma anche nella definizione e attuazione di interventi di promozione della salute e prevenzione (vaccinazioni, screening oncologici, promozione della salute materno infantile, etc.) tarati sulle esigenze specifiche dei gruppi target.

È fondamentale una stretta collaborazione tra i Servizi di Igiene e Sanità Pubblica delle ASL e i servizi sociali dei Comuni di riferimento, i mediatori culturali e le associazioni di volontariato.

È inoltre importante programmare interventi coordinati mirati ad aumentare il contatto tra il sistema sanitario e gli utenti. In particolare, è necessario avere mediatori culturali capaci di valutare in maniera più ampia i bisogni di salute di questa popolazione e predisporre interventi orientati a:

- accrescere la domanda a livello della comunità,
- accrescere in generale l'accesso ai servizi di promozione e prevenzione
- migliorare la comunicazione tra utenti ed operatori, anche predisponendo materiale informativo dedicato.

Le strategie che possono dare risultati positivi passano sia per l'accompagnamento, la mediazione e la familiarizzazione con i servizi vaccinali esistenti - l'utilizzo delle sedi vaccinali storiche ha il vantaggio di garantire standard di qualità e sicurezza dell'atto vaccinale – sia per la messa in campo di soluzioni ad hoc e interventi in loco per favorire il riconoscimento da parte della comunità e abbattere le diffidenze.

Inoltre, l'identificazione di gruppi difficili da raggiungere presenti sul territorio, in condizione di marginalità, può facilitare l'ampiamiento dell'offerta vaccinale attraverso specifici interventi a bassa soglia. Da sottolineare la rilevanza dell'anagrafe nazionale anche in funzione della elevata mobilità di alcuni di questi individui, oltre che la necessità di garantire la continuità assistenziale tra servizi diversi (e.g. popolazione penitenziaria).

Un rafforzamento della prevenzione vaccinale in questo contesto di fragilità sarebbe particolarmente auspicabile anche per il consolidamento degli obiettivi del mantenimento dello stato "Polio-free", nonché del raggiungimento degli obiettivi del PNEMoRC e di prevenzione del cervicocarcinoma e patologia HPV correlata.

Tra i piani di recupero va senz'altro citata la necessità di provvedere alla vaccinazione di quei soggetti che non sono stati vaccinati durante il periodo COVID-19, come dimostrato dal calo delle coperture degli anni 2019 e 2020. È necessario provvedere, attraverso una attenta analisi delle coperture vaccinali a livello locale, a identificare e a invitare alla vaccinazione quanto prima possibile quella quota di popolazione.

COMPLETARE L'INFORMATIZZAZIONE DELLE ANAGRAFI VACCINALI REGIONALI E METTERE A REGIME L'ANAGRAFE VACCINALE NAZIONALE

Il decreto-legge del 7 giugno 2017 n. 73 ha previsto, all'articolo 4-bis, l'istituzione presso il Ministero della salute dell'Anagrafe Nazionale Vaccini al fine di raccogliere, secondo quanto disciplinato dal decreto del Ministro della salute 17 settembre 2018, i dati necessari a calcolare le coperture vaccinali, monitorare l'attuazione dei programmi vaccinali in atto su tutto il territorio, coerentemente con il calendario vaccinale nazionale vigente, fornire informazioni agli organi nazionali, comunitari ed internazionali nell'ambito dello svolgimento di funzioni e compiti correlati alla tutela della salute, anche mediante l'elaborazione di indicatori a fini comparativi.

Al fine di dare piena attuazione al citato decreto del Ministro della salute è stata realizzata, presso la Direzione generale della digitalizzazione, del sistema informativo sanitario e della statistica, l'Anagrafe nazionale vaccini, ospitata nella infrastruttura tecnologica del Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS), e resa disponibile per l'alimentazione da parte delle Regioni e Province autonome sin dal primo trimestre del 2019.

L'Anagrafe nazionale vaccini, sulla base dei contenuti informativi definiti nel citato decreto istitutivo, nonché delle caratteristiche e delle modalità tecniche per la trasmissione dei dati, raccoglie a livello nazionale le informazioni riportate sui certificati vaccinali presenti nelle anagrafi regionali esistenti. In particolare, nel sistema AVN sono registrati a livello individuale e con frequenza trimestrale i dati relativi a:

- i soggetti vaccinati;
- i soggetti da sottoporre a vaccinazione;
- le dosi e i tempi di somministrazione delle vaccinazioni effettuate;
- i soggetti per i quali le vaccinazioni possono essere omesse o differite solo in caso di accertato pericolo per la salute (art. 1, comma 3, Decreto legge 7 giugno 2017, n. 73).

Inoltre, per garantire la completezza delle anagrafi vaccinali regionali, l'AVN mette a disposizione delle regioni le informazioni relative alle vaccinazioni effettuate in una regione diversa da quella di residenza, sia che si tratti di prestazioni occasionalmente effettuate al di fuori della propria residenza, sia nel caso di cambio di residenza in un'altra regione o provincia autonoma.

Infine sono al momento in corso di completamento le attività per integrare nella Anagrafe nazionale vaccini, come previsto dall' art. 1, comma 2, Decreto legge 7 giugno 2017, n. 73, i dati relativi ai soggetti immunizzati, già raccolti dal Ministero della salute ai sensi del decreto del Ministro della sanità 15 dicembre 1990, nonché per acquisire con frequenza annuale i dati relativi agli eventuali effetti indesiderati che confluiscono nella Rete nazionale di farmacovigilanza di cui al decreto del Ministro della salute 30 aprile 2015, istituita presso l'Agenzia italiana del farmaco.

Le specifiche tecniche per la trasmissione dei dati relativi alle vaccinazioni effettuate, alle mancate vaccinazioni e alle vaccinazioni somministrate in mobilità, rese disponibili alle Regioni e Province autonome prima dell'avvio delle trasmissioni dei dati, sono pubblicate nella sezione del portale del Ministero della salute dedicata all'Anagrafe nazionale vaccini.

Al fine di dare piena attuazione all'AVN, fin da dicembre 2018 è stato istituito presso il Ministero della salute un apposito gruppo di lavoro con il rappresentanti del competente Ufficio 5 - Prevenzione delle malattie trasmissibili e profilassi internazionale della Direzione generale della prevenzione sanitaria e i referenti di tutte le Regioni, sia per gli aspetti relativi alla prevenzione che per gli aspetti relativi ai sistemi informativi e alle misure di sicurezza informatiche, al fine di condividere le modalità per l'implementazione dei flussi previsti nel disciplinare tecnico allegato al decreto di istituzione della Anagrafe nazionale vaccini. Questo gruppo di lavoro si riunisce periodicamente per analizzare e risolvere ogni possibile criticità incontrata nella prima fase attuativa, ormai conclusa in quanto ad oggi l'AVN è ormai a regime, a meno delle informazioni sulle pregresse immunità naturali e delle reazioni avverse.

Ad oggi, con riferimento alla trasmissione dei dati riferiti ai soggetti residenti nelle Regioni e Province autonome, nell'Anagrafe nazionale vaccini sono presenti i dati delle schede vaccinali di oltre 50 milioni di assistiti per un totale di oltre 500 milioni vaccinazioni somministrate.

Sulla base dei risultati raggiunti, la rilevazione dei dati aggregati delle coperture vaccinali dichiarate dalle Regioni alla Direzione della Prevenzione Sanitaria del Ministero della salute potrà essere sostituita dal calcolo delle coperture vaccinali effettuato sulla base dei dati individuali trasmessi all'AVN.

Con l'AVN potrà essere effettuato anche il calcolo delle coperture relative alla vaccinazione antinfluenzale, per la quale si è già provveduto ad aggiornare i valori delle categorie a rischio, delle età di somministrazione previste e dei vaccini in uso, sulla base di quanto stabilito dalle Circolari del Ministero della Salute n. 19214 del 04/06/2020 "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2020-2021" e n. 14614 del 08/04/2021 "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2021-2022".

Ulteriore attenzione andrà posta in futuro al perfezionamento dell'accesso del cittadino ai propri dati vaccinali, sfruttando le potenzialità del Fascicolo Sanitario Elettronico (e.g. vaccinazioni ricevute e vaccinazioni potenzialmente ricevibili), rendendo altresì lo strumento interoperabile con le altre fonti di dati sanitari. Tale implementazione promuoverebbe una maggiore immediatezza di reperibilità dei dati a vantaggio dei professionisti sanitari coinvolti nel processo e dei cittadini stessi.

Per poter avviare a regime il calcolo delle coperture vaccinali utilizzando l'AVN, è necessario che le Regioni e Pa conferiscano in maniera completa le informazioni previste nei flussi trimestrali dell'AVN. Al fine di superare le criticità relative alla completezza di tali flussi nell'ambito del Gruppo di lavoro AVN Ministero della Salute/Regioni/P.A. saranno attivate delle sessioni di audit nei confronti delle Regioni e P.A. che presentino ancora delle criticità o incompletezze nei flussi dati.

MIGLIORARE LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE PREVENIBILI DA VACCINO

La sorveglianza delle malattie infettive rappresenta uno strumento fondamentale per la sanità pubblica, in quanto permette di monitorare la distribuzione e l'andamento nel tempo di singoli eventi morbosi nella popolazione e di garantire il tempestivo intervento dei diversi livelli organizzativi, ovvero Dipartimento di Prevenzione, Regione o Provincia Autonoma, istituzioni centrali. Essa è basata sulle notifiche degli operatori sanitari (ospedalieri, medici di medicina generale e pediatri di libera scelta) e su alcuni sistemi di sorveglianza dedicati.

La sorveglianza non è solo un'azione amministrativa a fini statistici, ma costituisce la base per intraprendere le necessarie azioni di prevenzione e controllo. I dati sulle segnalazioni vengono poi trasmessi al Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie infettive (*European Centre for Disease Prevention and Control* – ECDC), che raccoglie, elabora e dissemina i dati degli Stati Membri.

Le malattie infettive sono soggette a notifica obbligatoria secondo quanto previsto dal Decreto Ministeriale del 15 dicembre 1990, che disciplina la raccolta dei dati relativi ai casi di malattie infettive occorsi sul territorio italiano. Parallelamente, sono stati attivati dall'Istituto Superiore di Sanità e dal Ministero della salute una serie di sistemi di sorveglianza speciale dedicati ad alcune malattie infettive, con il fine di raccogliere informazioni più specifiche relativamente alla presenza di fattori di rischio per la malattia (HIV e AIDS; epatiti virali; malattia di Creutzfeldt Jacob), al quadro clinico (malattie batteriche invasive, tubercolosi, morbillo e rosolia), alle modalità di acquisizione (legionellosi, malaria, infezioni sessualmente trasmesse), alla durata e intensità dell'epidemia stagionale e al monitoraggio della circolazione dei sottotipi virali circolanti (influenza, chikungunya), a situazioni di allerta epidemiologica (paralisi flaccide acute)⁴⁰.

Con il Decreto Ministeriale 7 marzo 2022 (GU 7 aprile 2022 - Serie Generale n. 82), inoltre, il Ministero della salute ha implementato il nuovo sistema di segnalazione delle malattie infettive (PREMAL). Tale sistema di segnalazione è stato sviluppato con i seguenti obiettivi:

- informatizzare e rendere interoperabili i sistemi di sorveglianza per le malattie infettive, consentendo così l'integrazione tra i diversi livelli istituzionali;
- adeguare la segnalazione delle malattie infettive alla definizione di caso prevista dalla decisione della Commissione Europea 2018/945/CE del 22 giugno 2018 e successive modifiche;
- migliorare la segnalazione delle malattie infettive da parte degli operatori sanitari (medici di famiglia, medici ospedalieri, laboratoristi);
- superare le criticità connesse alla tempistica e all'attuale modalità di segnalazione delle malattie infettive;
- adeguare il flusso informativo alla normativa nazionale ed europea vigente in materia di protezione dei dati personali.

Al fine di permettere un miglior controllo delle malattie prevenibili da vaccino, attraverso una efficace programmazione delle azioni e degli interventi di prevenzione, il monitoraggio della loro efficacia e il loro tempestivo adeguamento in base al mutare dello scenario epidemiologico, è necessario intensificare gli sforzi per:

- Rafforzare il coordinamento centrale e la gestione interdisciplinare e intersettoriale delle malattie infettive, con il coinvolgimento di tutti gli attori a livello locale, regionale e nazionale nella consultazione, analisi e discussione dei dati;
- Applicare modelli innovativi e metodologie di analisi quantitative ai fini della pianificazione e del monitoraggio degli interventi;
- Migliorare il ritorno di informazione, garantendo sia a livello di Regioni/PPAA sia a livello nazionale la disponibilità di una reportistica adeguata e tempestiva;
- Favorire l'integrazione e il data linkage tra il sistema PREMAL, i diversi sistemi di sorveglianza ad hoc attivi presso l'ISS, l'Anagrafe Nazionale Vaccini (AVN) e la rete di farmacovigilanza.

RAFFORZARE LA COMUNICAZIONE IN CAMPO VACCINALE

La comunicazione in ambito vaccinale deve oggi tenere conto di una molteplicità di obiettivi, destinatari, canali e metodi attraverso i quali essa deve essere realizzata, con la principale finalità di costruire e mantenere la fiducia della popolazione nelle vaccinazioni e nelle istituzioni sanitarie. Qui di seguito si propone un framework di principi, considerazioni e azioni strategiche che dovrebbero orientare le iniziative di comunicazione in ambito vaccinale ai diversi livelli, e in particolare:

1. Introdurre sistemi di monitoraggio dei determinanti dell'esitazione vaccinale.
2. Implementare attività di promozione e comunicazione multicanale delle vaccinazioni e garantire che siano in atto meccanismi comunicativi per rispondere ai dubbi della popolazione generale ed alle informazioni inesatte o false circolanti, anche attraverso l'utilizzo dei social media e delle nuove tecnologie dei media.
3. Garantire una risposta coerente, tempestiva, trasparente e affidabile in relazione ad eventi avversi vaccino correlati a livello nazionale, regionale e locale.
4. Formare gli operatori sanitari sulla comunicazione in ambito vaccinale al fine di massimizzare il ruolo che svolgono nell'affrontare l'esitazione vaccinale.
5. Rafforzare il tema della vaccinologia nella formazione universitaria e post-universitaria e fornire opportunità di formazione continua per gli operatori sanitari.
6. Creare alleanze al livello internazionale, nazionale e regionale per ottimizzare gli sforzi, le risorse, i materiali e le competenze di *advocacy* e favorire il *community engagement* (inclusi educatori, leader religiosi, media tradizionali e social media, mediatori sanitari, "immunization champions", associazioni e società professionali nazionali, istituzioni accademiche e organizzazioni della società civile, decisori politici).
7. Sviluppare piani di comunicazione e includere sistemi di monitoraggio dell'opinione pubblica prima e dopo l'introduzione di un nuovo vaccino.

Le azioni qui di seguito riportate sono utili al raggiungimento degli obiettivi suddetti e dovrebbero essere intraprese a tutti i livelli (nazionale, regionale e locale) in modo coerente e, possibilmente, concertato.

Azioni utili a garantire approfondimenti sui determinanti dell'esitazione vaccinale

- Istituire un Gruppo di lavoro multidisciplinare sul contrasto all'esitazione vaccinale.
- Attivare un sistema di monitoraggio/sorveglianza dell'esitazione vaccinale basandosi sulle esperienze esistenti al livello nazionale e regionale che consenta di acquisire sistematicamente e con continuità dati sull'esitazione vaccinale con il massimo livello di granularità.

Azioni utili a garantire coerenza e continuità all'azione comunicativa in relazione a differenti contesti comunicativi

- Elaborare ed attuare un piano strategico di comunicazione in ambito vaccinale che programmi le singole campagne comunicative e iniziative in relazione ad obiettivi ben definiti rivolti ai diversi target (operatori sanitari, media, popolazione generale, target di popolazione specifici) e che preveda strumenti di valutazione di efficacia delle azioni intraprese.
- Intervenire con campagne e iniziative mirate in caso di emergenze o circostanze impreviste che le richiedano (vedasi anche Allegato 1).
- Implementare campagne comunicative di ambito vaccinale identificando con chiarezza obiettivi comunicativi, target delle azioni comunicative, canali comunicativi e contenuti coerenti rispetto agli obiettivi previsti (vedasi anche Allegato 2).

- Pianificare azioni di risposta comunicativa ai cosiddetti Eventi Vaccino Correlati (VRE - Vaccine Related Events) secondo i modelli di intervento OMS (Guida operativa WHO: “Vaccine Safety Events: managing the communications response” e successivi aggiornamenti)
- Prevedere l’attivazione di team di professionisti in grado di contrastare celermente gli effetti della disinformazione vaccinale partendo dal modello di intervento dell’OMS
- Garantire la più ampia accessibilità ai servizi vaccinali anche attraverso la presenza di siti istituzionali regionali/locali che garantiscano tutte le informazioni su sedi, orari, contatti, modalità di accesso alle attività vaccinali e assicurarne il puntuale aggiornamento.

Azioni utili a migliorare la comunicazione interna sui vaccini rivolta agli operatori sanitari

- Favorire la formazione continua sulle vaccinazioni per tutti gli operatori sanitari, distinguendo target di operatori differenti sulla base del coinvolgimento nelle attività vaccinali:
 - Operatori dedicati: sono tutti gli operatori direttamente coinvolti nella implementazione delle attività vaccinali (ad esempio gli operatori dei Servizi vaccinali);
 - Operatori coinvolti: sono tutti gli operatori coinvolti indirettamente nelle attività vaccinali (per l'interesse specifico in alcune vaccinazioni particolari, es: ginecologi per vaccinazione anti-hpv);
 - Operatori informati: sono tutti gli operatori sanitari che non siano dedicati o coinvolti; necessitano di una formazione generalizzata, finalizzata a diffondere e sostenere una cultura vaccinale di base.
- Creare canali di ascolto privilegiato per raccogliere dubbi e difficoltà degli operatori sanitari a cui dedicare risposte puntuali e specifiche con strumenti di comunicazione interna quali e-mail dedicate, newsletter, faq su siti aziendali.
- Promuovere meccanismi di formazione a cascata per dare capillarità alle azioni formative e favorire la formazione peer to peer
- Organizzare corsi di formazione mirati su counselling vaccinale e comunicazione del rischio in ambito vaccinale.
- Facilitare l’acquisizione di abilità e competenze finalizzate ad affrontare la comunicazione operatore sanitario-utente mediante un appropriato utilizzo degli approcci comunicativi più efficaci (ad es. approccio presuntivo, motivazionale, cognitivo) tale da rispondere alle esigenze dei singoli utenti.

Azioni utili a ricreare e mantenere un clima di fiducia tra cittadini e istituzioni sanitarie

- Promuovere l’esempio positivo della maggior parte dei genitori che vaccinano i loro figli con serenità, come normale gesto di prevenzione.
- Evitare la conflittualità, accogliendo i dubbi come legittimi, e dar loro risposta.
- Valorizzare le caratteristiche dei social network per ascoltare le istanze dei cittadini, instaurare un rapporto e promuovere un dialogo. In questo ambito va promossa e stimolata la collaborazione tra iniziative sui social curate da strutture pubbliche regionali o locali (ad esempio il network VaccinarSi).
- Segnalare alla stampa i risultati positivi ottenuti, creando contenuti che possano essere veicolati anche online, utili a sottolineare i progressi della prevenzione vaccinale;
- Assicurarsi che i piani di risposta alle crisi (per es. per ritiro di un lotto di vaccino, per segnalazione di reazioni avverse, ecc..) siano attuati tempestivamente e che prevedano adeguate azioni di *community engagement*.
- Definire, in collaborazione con AIFA e con la rete dei referenti regionali per la vaccinovigilanza, la migliore modalità per garantire la trasparenza e l’efficienza del sistema di sorveglianza e per comunicarne i risultati al pubblico.

Monitoraggio dell’alfabetizzazione sanitaria (health literacy) in ambito vaccinale (vaccine literacy)

L'alfabetizzazione sanitaria (*Health Literacy*) corrisponde alla motivazione ed alla capacità delle persone di cercare e comprendere le informazioni sanitarie (*Health Literacy* funzionale) e nell'interpretarle ed utilizzarle (*Health Literacy* interattiva-critica) per migliorare e mantenere un buono stato di salute.

Elevati livelli di alfabetizzazione sanitaria di una popolazione corrispondono a migliori esiti di salute e risparmio sulla spesa sanitaria. È noto che i livelli di alfabetizzazione sanitaria della popolazione in Italia sono piuttosto bassi, tuttavia, negli ultimi anni le azioni legate alla comunicazione e alla informazione messe a disposizione dei cittadini hanno di fatto modificato questo paradigma.

La cosiddetta 'infodemia' da Covid-19 ha causato un sovraccarico informativo ed emotivo, ma alcuni recenti dati mostrano che ha anche portato un aspetto positivo, determinando un aumento dell'alfabetizzazione sanitaria interattivo-critica di almeno una parte della popolazione. Infatti, di fronte all'enorme massa di informazioni provenienti da fonti scientifiche e laiche molti sono stati stimolati ed hanno acquisito maggior capacità di consultare più fonti, di verificarle e utilizzarle per migliorare i loro comportamenti: ciò corrisponde a un miglioramento dell'alfabetizzazione sanitaria- interattivo-critica ed ha riguardato gli aspetti virologici e clinici della pandemia, ma soprattutto quelli legati alla vaccinazione (*Health Literacy* Vaccinale, o *Vaccine Literacy*). Concordemente con quanto espresso nella sezione precedente sulla comunicazione vaccinale, si ritiene opportuno effettuare periodicamente indagini nazionali sulla popolazione generale e su popolazioni selezionate, inclusi gli operatori sanitari, per valutare i livelli di alfabetizzazione vaccinale, non solo nel contesto della attuale o di future situazioni pandemiche, ma anche riguardo tutte le vaccinazioni dell'età evolutiva e degli adulti. Altresì importante dovrebbe essere l'approfondimento di fattori motivazionali e psico-sociali che, collegati alla *Vaccine Literacy*, possono concorrere all'esitazione vaccinale. Tali acquisizioni potrebbero rappresentare uno strumento fondamentale per la salute pubblica, al fine di monitorare le capacità e le motivazioni della popolazione verso le pratiche vaccinali, per indirizzare al meglio le strategie di educazione e di comunicazione sanitaria.

A questo scopo potrebbero essere utilizzati strumenti validati per la misurazione dell'alfabetizzazione vaccinale utilizzando la metodologia disponibile in letteratura, relativamente alla popolazione italiana. Allo stesso tempo è raccomandabile un periodico monitoraggio e verifica dei risultati raggiunti attraverso la riproposizione degli strumenti valutativi della *Vaccine Literacy* e di esitazione vaccinale messi in atto, al fine di dotarsi di processi basati sulle evidenze di riorientamento delle pratiche comunicative in essere.

PROMUOVERE NEI PROFESSIONISTI SANITARI LA CULTURA DELLE VACCINAZIONI E LA FORMAZIONE IN VACCINOLOGIA

Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019 ricordava che *“ogni individuo è tenuto a vaccinarsi in accordo alle strategie condivise a livello nazionale al fine di contribuire al mantenimento della propria salute ed alla riduzione della circolazione delle malattie infettive e del carico di malattia a queste associate”*. Questa raccomandazione è particolarmente cogente per tutti coloro che rivestono una funzione di pubblica utilità o svolgono attività a contatto con altri individui, al fine di assicurare la massima protezione nei confronti delle fasce di popolazione più fragili (pazienti, bambini, anziani). In particolare, il personale sanitario svolge un ruolo chiave nella promozione e mantenimento della salute dei pazienti che sono chiamati ad assistere, tanto nel percorso di cura, tanto nell'attività di educazione sanitaria. Per questo, già il precedente Piano ricordava che ogni operatore sanitario, e a maggior ragione chi svolge a qualsiasi titolo incarichi per conto del Servizio Sanitario Nazionale, è chiamato a informare, consigliare e promuovere le vaccinazioni in accordo alle più aggiornate evidenze scientifiche e alle strategie condivise a livello nazionale, sottolineando come la diffusione di informazioni non basate su prove scientifiche sia *“moralmente deprecabile, costituisca grave infrazione alla deontologia professionale oltreché essere contrattualmente e legalmente perseguibile”*.

Per garantire delle ottimali coperture vaccinali nei professionisti sanitari ed assicurare una corretta attività di consulenza in materia di prevenzione vaccinale dei pazienti, appare essenziale mantenere il personale sanitario e gli studenti in medicina e delle professioni sanitarie adeguatamente formati ed aggiornati relativamente alla vaccinologia e alle strategie vaccinali in essere sulla base delle migliori evidenze condivise dalla comunità scientifica.

La vaccinologia, infatti, è una scienza che vede coinvolte simultaneamente numerose discipline in ambito biomedico (igiene e sanità pubblica, virologia, immunologia, genetica, epidemiologia, ecc.) e sociale (antropologia, economia, etica, scienze della comunicazione, ecc.) ed è a tutti gli effetti divenuta con il passare degli anni una materia a sé con un approccio prettamente multidisciplinare.

Essa dovrebbe occuparsi della metodologia dello sviluppo e dell'impiego dei vaccini in campo umano e animale, quale strumento di prevenzione individuale e collettiva, anche in ottica *“One Health”*. In tal modo trova posto in ambito di prevenzione primaria, focalizzando l'attenzione sull'adozione di interventi e comportamenti in grado di evitare o ridurre l'insorgenza e lo sviluppo di una malattia o di un evento sfavorevole legato ad una specifica malattia. Si integra quindi con varie altre discipline mantenendo però proprie specificità. Inoltre, essendo la maggior parte delle vaccinazioni dedicata sia alla popolazione sana, che a quella con patologie, è necessaria una conoscenza approfondita della tematica da parte di tutti gli specialisti preposti (oncologi, ematologi, reumatologi, nefrologi, diabetologi, ecc.) e ciò in collaborazione con i medici vaccinologi come previsto nelle linee guida sulle controindicazioni alle vaccinazioni.

Il bisogno di affrontare, approfondire e aggiornarsi su questa tematica emerge peraltro anche dai medici e dagli operatori sanitari stessi, che si trovano impegnati in attività di vaccinazione provenendo talvolta da discipline non direttamente associate alla vaccinologia e che non hanno quindi una conoscenza completa sull'argomento, in particolare su tematiche maggiormente di frontiera, quale quella dell'esitazione vaccinale. Non va infatti dimenticato, in quest'ottica, che il medico o l'operatore sanitario deve essere in grado di rispondere ai quesiti, ai dubbi e alle diverse richieste di informazioni dei cittadini in tema di vaccinazione e che avere una formazione adeguata in materia li aiuta quindi a essere preparati e a contrastare nel migliore dei modi il fenomeno dell'esitazione.

Numerosi corsi di studio in ambito universitario o della formazione post-universitaria trattano le tematiche relative ai vaccini e alle vaccinazioni nei loro programmi. Tuttavia, i confini della vaccinologia sono diventati molto ampi negli ultimi anni, tanto da richiedere particolare attenzione nel ricomporre gli insegnamenti al fine di rendere coerente la materia in ambito universitario, nonché di promuovere un'attività di formazione continua per medici ed operatori sanitari completa e aggiornata.

Si ritiene utile proporre un esempio di obiettivi, contenuti, risultati attesi e gruppi target di un corso di base di vaccinologia (Allegato 3) da condividere con il Ministero dell'Università e della Ricerca (MUR), tenendo anche conto dell'autonomia organizzativa dei singoli Atenei.

MONITORAGGIO

Il monitoraggio degli obiettivi del PNPV è una parte rilevante della stessa strategia di implementazione. Un piano di monitoraggio che tenga conto degli indicatori già presenti nel PNP e nei LEA, sarà sviluppato separatamente dal presente piano per permetterne un facile aggiornamento.

A tal fine verrà istituita presso la Direzione Generale della prevenzione sanitaria del Ministero della salute una apposita Cabina di regia, composta da un numero ristretto di rappresentanti delle istituzioni centrali coinvolte e delle Regioni e Province Autonome, con il compito di coordinare e monitorare la sua implementazione e, ove si ricontino criticità, avviare percorsi congiunti per il superamento delle stesse.

ALLEGATO 1: Modalità di gestione e flussi informativi per le emergenze connesse ai vaccini (ritiri e sospensioni cautelative, carenze)

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è l'autorità regolatoria italiana cui fanno capo le competenze, tra le altre, anche in materia di ritiro o sospensione di lotti di vaccini e di modifiche degli stampati inerenti alla sicurezza, in accordo e nell'ambito della normativa europea di farmacovigilanza. Le decisioni che vengono assunte dall'AIFA, pur nel rispetto della normativa vigente e della tutela della salute collettiva e del singolo e, quindi, del principio di massima cautela, hanno ripercussioni sui programmi di vaccinazione in atto nel Paese. Pertanto le Autorità di Sanità Pubblica, devono essere tempestivamente e adeguatamente coinvolte, secondo modalità concordate e coerenti, al fine di poter gestire, con la massima efficienza ed efficacia, situazioni "emergenziali", effetti imprevisi e imprevedibili e per poter assicurare contestualmente la tenuta delle coperture vaccinali, soprattutto nel caso della vaccinazione antinfluenzale, la cui campagna è circoscritta a pochi mesi dell'anno, ma anche nel caso delle altre vaccinazioni indicate nel Calendario vaccinale nazionale per le quali si riscontra una flessione nel raggiungimento degli obiettivi prefissati, come rilevato in maniera particolarmente evidente nell'ultimo anno.

È di estrema importanza che vengano predisposti messaggi uniformi, concordati tra le diverse autorità, e che siano rispettati i tempi stabiliti per la divulgazione delle informazioni.

Un'altra possibile emergenza connessa ai vaccini è rappresentata dalla carenza di un prodotto, che potrebbe essere conseguenza di un ritiro/sospensione o dipendere da altri eventi. In tali situazioni è fondamentale che siano coinvolte nella gestione tutte le istituzioni competenti: l'AIFA, il Ministero della Salute – DG della Prevenzione Sanitaria - e le competenti Autorità Regionali di sanità pubblica. Anche per queste emergenze è essenziale che l'AIFA, non appena avuta conoscenza di una possibile carenza, informi tempestivamente il Ministero della Salute, che ne darà comunicazione alle autorità regionali, per un'appropriata gestione della situazione, con lo scopo di garantire la continuità nell'erogazione delle prestazioni vaccinali, laddove sia disponibile un prodotto alternativo, e per una corretta gestione della comunicazione con la popolazione e con gli operatori sanitari, che risulta fondamentale soprattutto nei casi in cui il prodotto carente non sia sostituibile da altro equivalente.

Anche nelle emergenze conseguenti alla carenza sono importanti gli aspetti di comunicazione, ed è indispensabile predisporre messaggi uniformi, concordati tra le diverse autorità.

Altrettanto importante è il rispetto della confidenzialità delle informazioni, nei tempi stabiliti per la divulgazione delle stesse.

ALLEGATO 2: Esempio di contenuti, fasi di pianificazione, management e valutazione dei risultati di una campagna comunicativa

Contenuti

Per esigenze di promozione della salute le istituzioni sanitarie possono decidere di organizzare campagne comunicative in relazione a vari argomenti di ambito vaccinale tra i quali:

- Definizione e classificazione dei vaccini: target e vie di somministrazione
- Sviluppo e produzione dei vaccini: normativa e fasi di approvazione
- Copertura vaccinale e misurazione di efficacia delle vaccinazioni
- Raccomandazioni vaccinali nella popolazione generale per fascia di età
- Raccomandazioni vaccinali nei soggetti a rischio
- Raccomandazioni vaccinali nelle popolazioni migranti
- Condizioni fisiopatologiche di interferenza con la vaccinazione.
- Controindicazioni e sicurezza dei vaccini; sistemi di sorveglianza internazionale e nazionale e vaccinovigilanza – focus sugli effetti avversi
- Consenso e dissenso informato in ambito vaccinale
- Vaccini del prossimo futuro: dalle malattie infettive ai tumori
- Mezzi e luoghi dove accedere alle vaccinazioni

Processi di pianificazione e management delle campagne comunicative e di valutazione dei risultati attesi

Al fine di evitare un approccio estemporaneo e di urgenza nella pianificazione della comunicazione in ambito vaccinale, è necessario adottare principi di management dei processi come qui di seguito elencato:

- Organizzare e realizzare la comunicazione in campo vaccinale prevedendo il sinergico contributo di personale medico-sanitario, psicologi-scienziati del comportamento in ambito vaccinale, esperti di comunicazione-media. Il comunicatore pubblico non sanitario di importanti testate (radio, TV, giornali, social) necessita di breve ma attenta formazione generale specifica per evitare frasi, posizioni di dubbia interpretazione.
- Segmentazione e identificazione della popolazione target: una comunicazione efficace è personalizzata. Prima di ogni campagna (e anche di orientare strategie di comunicazione interpersonale) è necessario compiere una "diagnostica" dei livelli di alfabetizzazione del target, delle sue resistenze psicologiche alla vaccinazione, della sua predisposizione verso i diversi canali di comunicazione, delle sue caratteristiche socio-anagrafiche. Analisi del target sono fondamentali per una "segmentazione" efficace e per orientare messaggi personalizzati (anche a livello mass-mediale).
- Monitoraggio e verifica dei risultati e della esitazione vaccinale, al fine di dotarsi di processi basati sull'evidenza di riorientamento delle pratiche comunicative in essere
- Pianificazione strategica dei mezzi/canali comunicativi.
- Identificazione e diffusione di buone pratiche utili a promuovere l'accettazione vaccinale: contesto favorevole (qualità dell'esperienza, tempo dedicato, costi, vantaggi personali); influenze sociali (vaccino = norma sociale; formazione del personale sanitario; comunicazione presuntiva; opinion leader e influencer); motivazione (enfaticizzare i benefici sociali della vaccinazione, i benefici economici, i benefici familiari, etc.).
- Promozione del coinvolgimento del cittadino e della comunità in ambito vaccinale. Sostenere la sinergia tra professionisti sanitari, scienza/accademia e società per il successo delle campagne comunicative in ambito vaccinale. La comunità sociale (nei suoi rappresentanti) va coinvolta e resa veicolo sinergico di diffusione dei messaggi.

ALLEGATO 3: esempio di obiettivi, contenuti, risultati attesi e gruppi target di un corso integrato di vaccinologia di base

Obiettivi formativi

Per acquisire competenze adeguate sia tecnico-scientifiche che normative in ambito di prevenzione primaria, dovrebbero essere affrontati principalmente i seguenti argomenti: il valore della prevenzione vaccinale, le caratteristiche dei vaccini, inquadramento della sanità pubblica e di quella individuale, il razionale d'uso, le caratteristiche del sistema vaccinale italiano e le problematiche connesse (accesso alla vaccinazione, coperture vaccinali, etc.), il ruolo e le competenze dei medici e degli operatori sanitari in ambito vaccinale.

Argomenti base che dovrebbero essere trattati in un corso integrato di Vaccinologia:

- Basi immunologiche delle vaccinazioni
- Definizione e classificazione dei vaccini: composizione e vie di somministrazione
- Sviluppo e produzione dei vaccini, aspetti regolatori ed autorizzativi
- Strategie di vaccinazione: raccomandazioni europee, nazionali (il PNPV) e regionali
- Copertura vaccinale e monitoraggio dell'efficacia delle vaccinazioni
- Raccomandazioni vaccinali nella popolazione generale per fascia di età
- Raccomandazioni vaccinali nei soggetti a rischio
- Raccomandazioni vaccinali nelle popolazioni migranti
- Condizioni fisiopatologiche di interferenza con la vaccinazione
- I soggetti immunodepressi e immunosoppressi
- Valutazione della risposta immunitaria ai vaccini nei soggetti a rischio e valutazione relativa alla tempistica delle vaccinazioni in rapporto ai farmaci immunosoppressori
- Farmacologia dei principali immunosoppressori
- Le vaccinazioni nei viaggiatori all'estero
- Controindicazioni Precauzioni e sicurezza dei vaccini; sistemi di sorveglianza internazionale e nazionale e vaccinovigilanza
- Responsabilità professionale e pratica delle vaccinazioni sul territorio e nei Centri vaccinali Ospedalieri
- Consenso e dissenso informato in vaccinologia
- Prevenzione primaria: strumento sociale ed economico
- Esitazione vaccinale e suoi determinanti
- La comunicazione in ambito vaccinale: il *counseling*, il contrasto alla esitazione vaccinale, la comunicazione nei confronti dei soggetti/genitori esitanti, la comunicazione del rischio e il coinvolgimento delle comunità
- Prospettive di sviluppo di nuovi vaccini: dalle malattie infettive ai tumori

Risultati attesi

Conoscenza e capacità di comprensione

Acquisire competenze teoriche relative a cause e meccanismi di malattia, funzionamento generale di una risposta immunitaria contro virus, batteri e parassiti, composizione, caratteristiche immunobiologiche e meccanismi di azione dei principali vaccini esistenti ed in via di sviluppo.

Capacità di applicare conoscenza

Applicare le conoscenze di patologia, immunologia e vaccinologia acquisite per la soluzione di problematiche riguardanti l'analisi di condizioni immunologiche, l'identificazione di cause di malattie, lo sviluppo di vaccini innovativi, la prevenzione delle malattie infettive e la promozione della salute.

Abilità comunicative

Capacità di esporre contenuti, conoscenze e risultati relativi agli studi, utilizzando un linguaggio ed una terminologia chiara ed appropriata

Potenziali target degli insegnamenti in Vaccinologia*

- Tutti i Corsi di Laurea Magistrale, Triennale e specialistica che insistono nelle Scuole di Medicina e Chirurgia con particolare riferimento ai corsi di Laurea in:
 - a. Medicina e Chirurgia
 - b. Odontoiatria e Protesi Dentaria
 - c. Scienze infermieristiche e ostetriche
 - d. Assistenza Sanitaria
 - e. Dietistica e Scienze della Nutrizione
 - f. Tecniche della Prevenzione
 - g. Tecniche di Laboratorio Biomedico
 - h. Tecniche della Riabilitazione Psichiatrica
 - i. Tecniche di radiologia medica
 - j. Fisioterapia
 - k. Ortottica e assistenza oftalmologica
 - l. Logopedia
 - m. Tecniche Audio-protesiche
 - n. Igiene dentale
- Corso di Laurea Magistrale in Farmacia e Chimica e Tecnologie Farmaceutiche
- Corso di Laurea Magistrale in Veterinaria
- Corso di Laurea Triennale e Magistrale in Biotecnologie Sanitarie
- Tutti i Corsi di Formazione Specialistica di Area Sanitaria (di area Medica Chirurgica e dei Servizi)
- Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale (CFSMG)
- Tutti i Corsi di Formazione Specialistica non Medica (Farmacia Ospedaliera, Scienze dell’Alimentazione e della Nutrizione, Microbiologia, Patologia Generale, Biochimica Clinica)
- Master, Corsi di Perfezionamento, ADO su tematiche specifiche della vaccinologia
- Raggiungimento di almeno il 10% dei crediti (obblighi formativi) ECM nel corso del triennio formativo per tutti gli operatori sanitari in congressi/convegni/Master/Corsi di perfezionamento sul tema della vaccinologia.

**elenco a carattere puramente esemplificativo e non esaustivo, da condividere con il MUR per le opportune valutazioni di competenza.*

Calendario Nazionale Vaccinale

Aggiornamento al 20 marzo 2023

Sommario

Acronimi e sigle vaccini	3
Scopo del documento	5
Calendario Nazionale Vaccinale per età	6
Le vaccinazioni per età	8
Le vaccinazioni per soggetti a rischio per condizioni patologiche e loro conviventi	10
Le vaccinazioni per soggetti a rischio per esposizione professionale	14
Vaccinazioni per soggetti a rischio per determinati comportamenti o condizioni	16
Le vaccinazioni per il viaggiatore per turismo, per lavoro e per motivi di studio	18
Obiettivi di copertura vaccinale	20

Acronimi e sigle vaccini

Acronimi

BPCO	Broncopatia cronica ostruttiva
cVDPD	Virus circolanti derivati da vaccino
HIV	Virus della immunodeficienza umana
HZV	Virus Herpes zoster
PNPV	Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale
RCP	Riassunto delle caratteristiche del prodotto
NITAG	Gruppo tecnico consultivo nazionale sulle vaccinazioni

Sigle vaccini

Colera	Vaccino contro il colera
DTaP	Vaccino pediatrico contro difterite, tetano, pertosse acellulare
dTap	Vaccino per adulti contro difterite, tetano, pertosse acellulare
DTaP-IPV	Vaccino pediatrico contro difterite, tetano, pertosse acellulare e poliomielite
dTap-IPV	Vaccino per adulti contro difterite, tetano, pertosse acellulare, e poliomielite
DTaP-IPV-HepB-Hib	Vaccino esavalente contro difterite, tetano, pertosse, poliomielite, Epatite B, <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b
DTaP-IPV-Hib	Vaccino pentavalente contro difterite, tetano, pertosse, poliomielite e <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b
DTaP-IPV	Vaccino tetravalente pediatrico contro difterite, tetano, pertosse acellulare e poliomielite inattivato
dTaP-IPV	Vaccino tetravalente adulto contro difterite, tetano, pertosse acellulare e poliomielite inattivato
FLU	Vaccino contro l'influenza
HepA	Vaccino pediatrico contro l'epatite A
HepA-AD	Vaccino per adulti contro l'epatite A
HepA-HepB	Vaccino pediatrico contro l'epatite A e B
HepA-HepB-AD	Vaccino per adulti contro l'epatite A e B
HepB	Vaccino pediatrico contro l'epatite B
HepB-AD	Vaccino per adulti contro l'epatite B
aHepB-AD	Vaccino per adulti, adiuvato contro l'epatite B
HepB-HD	Vaccino ad alto dosaggio contro l'epatite B
HDCV	Vaccino a cellule diploidi umane (<i>human diploid cell vaccine</i>)
Hib	Vaccino anti <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b
9vHPV	Vaccino contro il Papilloma virus umano, 9-valente
HZV	Vaccino contro l'Herpes Zoster Virus
IPV	Vaccino iniettabile contro il poliovirus
JE-VC	Vaccino contro l' Encefalite giapponese (Japanese encephalitis) inattivato, coltivato su cellule Vero
MenACWY	Vaccino tetravalente contro i sierotipi di meningococco ACWY
MenB	Vaccino contro il meningococco B
MenC	Vaccino contro il meningococco C
MMR (o MPR)	Vaccino contro morbillo parotite rosolia

MMRV (o MPRV).	Vaccino contro morbillo parotite rosolia varicella
PCV	Vaccino coniugato contro il Pneumococco
PPSV	Vaccino polisaccaridico contro il Pneumococco
IPV	Vaccino inattivato contro la poliomielite
RAB	Vaccino contro la Rabbia
RV	Vaccino contro il Rotavirus
RV1	Vaccino monovalente contro il Rotavirus
RV5	Vaccino pentavalente contro il Rotavirus
RZV	Vaccino ricombinante a sub unità, adiuvato contro Herpes Zoster Virus
T	Vaccino contro il tetano
Td	Vaccino per adulti contro difterite e tetano
TBE	Vaccino pediatrico contro l'Encefalite da morso di zecca (Tick borne encephalitis)
TBE-AD	Vaccino per adulti contro l'Encefalite da morso di zecca (Tick borne encephalitis)
Ty21a	Vaccino orale, vivo attenuato contro il Tifo
V o VZV	Vaccino per la varicella
VICPS	Vaccino parenterale polisaccaridico, inattivato contro il Tifo
YE	Vaccino contro la febbre Gialla (Yellow Fever)
ZVL	Vaccino a virus vivo attenuato contro Herpes Zoster Virus

Scopo del documento

Facendo seguito ad una indicazione del Gruppo tecnico consultivo nazionale sulle vaccinazioni (NITAG) del settembre 2020¹, e confermata dal NITAG attuale, secondo la quale l'aggiornamento del calendario vaccinale nazionale dovrebbe seguire un percorso distinto, determinato - nei tempi e nei contenuti - da esigenze via via emergenti, al fine di adeguarlo alla situazione epidemiologica e all'introduzione di nuovi prodotti vaccinali (ed eventualmente anticorpi monoclonali per la profilassi pre-esposizione di malattie infettive), o di indicazioni fornite dalle competenti autorità, il calendario vaccinale del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) viene pubblicato separatamente e verrà aggiornato o confermato periodicamente in base allo sviluppo delle evidenze scientifiche.

Le raccomandazioni di seguito riportate intendono aggiornare il calendario contenuto nel PNPV 2017-2019 con le finalità principali di ottimizzare l'organizzazione delle sedute vaccinali, avviare un processo per uniformare l'offerta vaccinale presente nelle diverse Regioni/Province Autonome e adattare la sua articolazione alle mutate caratteristiche di alcuni vaccini in uso e alla disponibilità di nuovi vaccini.

Il seguente calendario contiene:

- lo schema di calendario vaccinale raccomandato a livello nazionale;
- le raccomandazioni vaccinali per la protezione delle persone a maggior rischio di infezione, sia per le proprie caratteristiche individuali sia per esposizioni professionali o ambientali.
- I livelli di copertura vaccinale che occorre raggiungere.

Per quanto riguarda le indicazioni relative al vaccino anti-SARS-CoV-2/COVID-19 e contro mpox, si rimanda alle specifiche indicazioni del Ministero della Salute.

Per quanto riguarda la vaccinazione antiinfluenzale, sebbene sia menzionata in questo calendario, si rimanda alla specifica circolare annuale contenente le raccomandazioni per la prevenzione e controllo dell'influenza.

Al fine del raggiungimento degli obiettivi delle corti di nascita è importante che chi non si vaccina al momento della chiamata **mantenga il diritto alla gratuità** in caso di adesione ritardata, sia per le vaccinazioni non obbligatorie pediatriche e dell'adolescenza, almeno fino ai 18 anni compresi, sia per quelle dell'adulto nel rispetto delle indicazioni contenute nel "Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - RCP" di ogni specifico vaccino. Inoltre, nell'ambito di tutte le strategie di offerta vaccinale, qualora non vi siano controindicazioni generali a somministrare simultaneamente più vaccini nella stessa seduta vaccinale, è indicato proporre la co-somministrazione.

Tutte le vaccinazioni raccomandate per età, per condizioni patologiche, per determinati comportamenti o condizioni sono da intendersi ad offerta attiva e gratuita. Le vaccinazioni raccomandate per i soggetti a rischio per esposizione professionale sono da intendersi con offerta attiva e oneri a carico del datore di lavoro, o secondo quanto previsto dalla vigente normativa. Le vaccinazioni per i viaggiatori, tranne quelle incluse nel presente calendario vaccinale, sono a carico dell'interessato.

¹ <https://www.siml.it/post/raccomandazioni-nitag-per-la-stesura-del-nuovo-piano-vaccini-2020>

Calendario Nazionale Vaccinale per età

	2 mesi	3 mesi	4 mesi	5 mesi	6 mesi	10 mesi	12 mesi	13/14 mesi	5 anni	6 anni	11 anni	12-18 anni	19-59 anni	50-64 anni	60 anni	65 anni	66 anni e più
Esavalente: Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite, Epatite B, Haemophilus influenzae di tipo b (DTaP-IPV-HBV-Hib)																	
Rotavirus (RV)	1																
Pneumococco coniugato (PCV)																2	
Meningococco B (MenB)	3																
Morbillo, Parotite, Rosolia, Varicella (MMRV o MMR+V)							4										
Meningococco ACWY (MenACWY)							5										
Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite (DTaP-IPV/dTap-IPV)									6			7					
Papillomavirus (HPV)											8						
Difterite, Tetano, Pertosse adulto (dTaP)													9				
Influenza (FLU)					10											11	
Herpes Zoster (HZV)																12	

 Vaccinazione raccomandata per età

Nota Bene: i mesi e gli anni di vita si intendono compiuti. Esempi: la prima dose DTaP-IPV-HBV-Hib può essere offerta a partire da 2 mesi compiuti, ovvero a partire dal 61° giorno di vita; la dose di richiamo DTaP-IPV-HBV-Hib a 10 mesi, ovvero a partire dal 301° giorno di vita, ecc.

¹ RV: Ciclo vaccinale a 2 o 3 dosi in base al vaccino utilizzato, a partire dalla 6^a settimana di vita e da completarsi entro le 24 o 32 settimane di vita a seconda del prodotto utilizzato

² PCV: una sola dose ogni anno almeno a partire dalla coorte dei 65enni. L'offerta va eventualmente integrata con schedula sequenziale (PCV+PPSV) in funzione della tipologia di vaccino PCV utilizzato.

³ MenB: la vaccinazione può essere iniziata non prima dei 2 mesi di età. La schedula indicata prevede comunque la seconda dose a non meno di due mesi dalla prima e la dose di richiamo ad almeno 6 mesi di distanza dalla serie primaria.

⁴ Prima dose a 12 mesi compiuti. I bambini che hanno ricevuto una dose di vaccino MMR prima del loro primo compleanno devono ricevere altre due dosi (una dose a 12-15 mesi di età e un'altra dose separata da almeno 28 giorni).

⁵ MenACWY: ad almeno 12 mesi compiuti.

⁶ È possibile utilizzare dai 4 anni anche la formulazione tipo adulto (dTaP), a condizione che i genitori siano adeguatamente informati dell'importanza del richiamo all'adolescenza e che siano garantite elevate coperture vaccinali in età adolescenziale.

⁷ Utilizzare la formulazione per adulto dTpa.

⁸ HPV: 2 o 3 dosi in base all'età. La vaccinazione di recupero (catch up), è raccomandata per le donne almeno fino a 26 anni compiuti anche utilizzando l'occasione opportuna della chiamata al primo screening per la prevenzione dei tumori del collo dell'utero, e per gli uomini almeno fino a 18 anni compresi, qualora non siano stati precedentemente vaccinati o non abbiano completato il ciclo vaccinale.

⁹ dTpa: 1 dose ogni 10 anni.

^{10,11} FLU: si vedano le raccomandazioni fornite annualmente con circolare del Ministero della Salute.

¹² HZV: il vaccino a virus vivo attenuato ZVL è somministrato in singola dose; il vaccino ricombinante adiuvato (RZV) è somministrato in due dosi a distanza di due mesi, e non più di sei (da 1 a 2 mesi nei soggetti che sono o che potrebbero diventare immunodeficienti o immunodepressi a causa di malattia o terapia). Offrire la vaccinazione prioritariamente ai soggetti a rischio a partire dai 18 anni di età e ogni anno alla coorte dei 65enni.

Le vaccinazioni per età

Dalla nascita a 24 mesi di vita

- Vaccinazioni esavalente DTPa-IPV-HBV-Hib: ciclo di base a due dosi + richiamo, al compimento di 2 mesi (dal 61° giorno), di 4 mesi (dal 121° giorno) e di almeno 10 mesi (dal 301° giorno) di vita, in co-somministrazione con PCV.
- Vaccinazione anti-pneumococcica coniugata: al compimento di 2 mesi (dal 61° giorno), di 4 mesi (dal 121° giorno) e di 10 mesi (dal 301° giorno) di vita, in co-somministrazione con DTPa-IPV-HBV-/Hib.
- Vaccinazioni anti-meningococco B: ciclo di base a due dosi + richiamo, al compimento di 3 mesi (91° giorno), di 5 mesi (151° giorno) e 15 mesi di vita. È possibile comunque anticipare la prima dose a partire dai 2 mesi di vita compiuti (con la seconda dose dopo almeno due mesi e il richiamo nel secondo anno di vita ad almeno due mesi dal ciclo primario)

In caso di ritardo della prima dose:

- tra 6 e 11 mesi: schedula 2+1 (due dosi a distanza di almeno due mesi più una dose di richiamo nel secondo anno di vita con un intervallo di almeno due mesi dal ciclo primario);
- tra 12 e 23 mesi schedula 2+1 (due dosi a distanza di almeno due mesi più una dose di richiamo tra 12 e 23 mesi dopo il ciclo primario);
- ≥2 anni, due dosi a distanza di almeno un mese.
- Vaccinazione anti-rotavirus: ciclo vaccinale a 2 o 3 dosi in base al prodotto utilizzato; può essere iniziato, come da scheda tecnica, a partire da 6 settimane di vita e deve in ogni caso essere completato non oltre le 24 o 32 settimane di età in base al prodotto utilizzato; entrambi i prodotti attualmente disponibili sono co-somministrabili con tutti gli altri vaccini previsti per i primi mesi di vita. Si raccomanda, in caso di uso esclusivo di uno dei due prodotti, una procedura per l'approvvigionamento in tempi rapidi dell'altro prodotto, per l'eventuale completamento del ciclo vaccinale a favore di un bambino proveniente da altra Regione/PA.
- Vaccinazione antinfluenzale: una dose l'anno, due dosi per i bambini non vaccinati in precedenza, secondo le raccomandazioni fornite annualmente con circolare del Ministero della Salute.
- Vaccinazione anti Morbillo, Parotite, Rosolia, Varicella: prima dose di quadrivalente MPRV, oppure tramite vaccino trivalente MPR e monovalente varicella, a 12 mesi di vita, in co-somministrazione con il vaccino MenACWY.
- Vaccinazioni contro il meningococco ACWY (tetravalente): una dose a 12 mesi di vita, in co-somministrazione con MPRV/MPR+V.

Al compimento dei 5 anni di vita

- Vaccinazioni contro Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite (DTaP-IPV/dTaP-IPV): quarta dose, ultima della serie primaria. È possibile anche utilizzare dai 4 anni la formulazione tipo adulto (dTAp-IPV) a condizione che i genitori siano adeguatamente informati dell'importanza del richiamo all'adolescenza e che siano garantite elevate coperture vaccinali in età adolescenziale.
- Vaccinazione anti Morbillo, Parotite, Rosolia, Varicella: seconda dose di quadrivalente MPRV, oppure tramite vaccino trivalente MPR e monovalente varicella. Occasione opportuna per il recupero dei bambini mai vaccinati in precedenza, che dovranno ricevere la seconda dose ad almeno 4 settimane di distanza dalla prima (*catch-up*).

Al compimento degli 11-12 anni di vita (e tra i 12 e i 18 anni)

- Vaccinazione contro il Papilloma virus (HPV), al compimento dell'11° anno di vita: ciclo vaccinale a 2 dosi (0 e 6 mesi) per le ragazze e per i ragazzi nel dodicesimo anno di vita e fino a 14 anni inclusi; ciclo vaccinale a 3 dosi ai tempi 0, 2, 6 mesi a partire dai 15 anni. NB: programma di recupero (*catch up*), per le donne almeno fino a 26 anni, anche utilizzando l'occasione opportuna della chiamata al primo screening per la prevenzione dei tumori del collo dell'utero, e per gli uomini almeno fino a 18 anni inclusi, con mantenimento della gratuità per tutte le dosi del ciclo vaccinale, qualora non siano stati precedentemente vaccinati o non abbiano completato il ciclo vaccinale.
- Vaccinazioni contro Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite (dTaP-IPV): prima dose di richiamo, a partire dal compimento del 12° anno di vita.
- Vaccinazioni contro il meningococco tetravalente ACWY: una dose, a partire dal compimento del 12° anno di vita sia per gli adolescenti mai vaccinati in precedenza sia ai già immunizzati nell'infanzia con MenC o MenACWY.
- Vaccinazione contro il meningococco B: in base alla situazione epidemiologica della singola Regione/PA, può essere integrata l'offerta per età, con ciclo in base al tipo di vaccino utilizzato.

Adulti tra i 18 e i 59 anni

- Vaccinazioni contro Difterite, Tetano, Pertosse: richiamo decennale.
- Vaccinazione anti Morbillo, Parotite, Rosolia: la vaccinazione è raccomandata per tutti i soggetti che non siano stati vaccinati con due dosi.

Adulti di età ≥60 anni

- Vaccinazione antinfluenzale annuale, a partire dal compimento di 60 anni, secondo le indicazioni ministeriali.
- Vaccinazione anti-pneumococcica: una sola dose ogni anno almeno a partire dalla coorte dei 65enni. L'offerta va eventualmente integrata con schedula sequenziale (PCV+PPSV), in funzione della tipologia di vaccino PCV utilizzato.
- Vaccinazione anti Herpes Zoster: 1 dose o 2 dosi in base al vaccino utilizzato, ogni anno alla coorte dei 65enni.

Le vaccinazioni per soggetti a rischio per condizioni patologiche e loro conviventi

Si riportano qui le condizioni di rischio nelle quali la vaccinazione viene raccomandata. Per alcuni vaccini è raccomandata anche la vaccinazione dei conviventi.

Vaccino antiepatite A

Si raccomanda l'effettuazione del vaccino per l'epatite A nelle seguenti categorie di soggetti con condizioni patologiche a rischio:

- Soggetti affetti da epatopatia cronica (in conseguenza della maggiore suscettibilità di tali pazienti per l'insorgenza di forme fulminanti)
- Pazienti con coagulopatie tali da richiedere terapia a lungo termine con derivati di natura ematica

Vaccino antiepatite B

Si raccomanda:

- per i nati da madre HBsAg positiva, di somministrare entro le prime 12-24 ore di vita, contemporaneamente alle Ig specifiche, la prima dose di vaccino monovalente anti-epatite B; di effettuare la seconda dose di vaccino monovalente a distanza di 4 settimane dalla prima; a partire dalla terza dose dal 61° giorno, di seguire il calendario con il vaccino combinato esavalente.
- la vaccinazione di tutti gli adulti non precedentemente vaccinati e appartenenti a categorie a rischio per l'infezione da epatite B. In particolare:
 - Diabetici
 - Emodializzati e uremici cronici di cui si prevede l'ingresso in dialisi
 - Pazienti politrasfusi ed emofiliaci
 - Soggetti affetti da epatopatia cronica, in particolare se correlata ad infezione da HCV (l'infezione da HBV potrebbe infatti causare un ulteriore aggravamento della patologia già in atto)
 - Soggetti affetti da lesioni eczematose croniche o psoriasiche della cute delle mani
 - Soggetti con infezione da HIV
 - Soggetti istituzionalizzati in centri per persone con disabilità fisiche e mentali
 - Tossicodipendenti (uso di sostanze per via endovenosa)
 - Soggetti candidati a trapianto di organo solido
 - Conviventi e contatti di soggetti HBsAg positivi, indipendentemente dall'età

Schedula vaccinale: tre dosi, per la prevenzione primaria (0, 1, 6 mesi). Schemi a quattro dosi sono disponibili per la prevenzione primaria mediante ciclo accelerato per una copertura vaccinale precoce dopo la terza dose (0, 1, 2, 12 mesi), per i dializzati (0, 1, 2, 6 mesi) e per la vaccinazione la post-esposizione (0, 2, 6 sett. + richiamo a 1 anno).

Vaccinazione anti *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)

Tale vaccinazione risulta raccomandata, nelle seguenti condizioni patologiche:

- Anemia a cellule falciformi;
- Asplenia di carattere anatomico o funzionale e candidati alla splenectomia
- Deficit del complemento

- Immunodeficienze congenite o acquisite quali deficit anticorpale in particolare in caso di deficit della sottoclasse IgG2 o soggetti HIV positivi, immunodeficienze congenite o acquisite (es. difetti anticorpali totali o parziali come il deficit di IgG2, deficit di complemento,
- Portatori di impianto cocleare
- Soggetti riceventi trapianto di midollo o in attesa di trapianto di organo solido
- Soggetti sottoposti a chemioterapia o radioterapia per il trattamento di neoplasie maligne.

Vaccino antiinfluenzale

Ogni anno il Ministero della Salute pubblica una Circolare con l'aggiornamento delle raccomandazioni per la prevenzione e il controllo dell'influenza stagionale. Il documento, cui si rimanda, individua le categorie di persone per le quali è raccomandata la vaccinazione antinfluenzale.

Vaccini antimeningococcici

Si raccomanda l'immunizzazione con vaccini anti-meningococcici ACWY e B nei soggetti affetti dalle seguenti condizioni patologiche:

- Diabete mellito di tipo 1
- Difetti dei *Toll-like receptors* di tipo 4
- Emoglobinopatie quali talassemia e anemia falciforme
- Epatopatie croniche gravi
- Immunodepressione congenita o acquisita (in particolare in caso di trapianto d'organo, terapia antineoplastica o terapia sistemica corticosteroidica ad alte dosi)
- Insufficienza renale/surrenalica cronica
- Perdite di liquido cerebrospinale da traumi o intervento
- Asplenia funzionale o anatomica
- Difetti congeniti e acquisiti del complemento (C3, C5-9, properdina, Fattore D, e Fattore H)
- Infezione da HIV
- Portatori di impianto cocleare
- Soggetti conviventi con soggetti affetti dalle patologie sopraelencate

Nei soggetti a rischio la vaccinazione con MenACWY può iniziare a 2 mesi di vita con ciclo vaccinale a tre dosi, di cui l'ultima, comunque, dopo il compimento dell'anno di vita. Raccomandato il richiamo dopo 5 anni se persiste la condizione di aumentato rischio.

Vaccino anti morbillo-parotite-rosolia

Si raccomanda la vaccinazione, a coloro che sono suscettibili anche a una sola delle tre malattie e che sono affetti dalle seguenti condizioni patologiche:

- Alcoolismo cronico
- Asplenia anatomica o funzionale e candidati alla splenectomia
- Deficienza dei fattori terminali del complemento
- Diabete mellito
- Immunodepressione con conta dei linfociti T CD4+ $\geq$ 200/mL
- Infezioni da HIV con conta dei linfociti T CD4+ $\geq$ 200/mL
- Insufficienza renale/surrenalica cronica
- Malattie epatiche croniche gravi
- Malattie polmonari croniche
- Soggetti conviventi con soggetti affetti dalle patologie sopraelencate
- Soggetti riceventi fattori della coagulazione concentrati

Vaccino antipneumococco

La vaccinazione antipneumococcica è raccomandata a tutti coloro che presentino le seguenti patologie o condizioni predisponenti:

- Alcoolismo cronico
- Asplenia anatomica o funzionale e candidati alla splenectomia
- Cardio/pneumo/epatopatie croniche
- Diabete mellito
- Emoglobinopatie quali anemia falciforme e talassemia
- Epatopatie croniche, inclusa la cirrosi epatica e le epatopatie croniche evolutive da alcool
- Immunodeficienze congenite o acquisite
- Infezione da HIV
- Insufficienza renale/surrenalica cronica, sindrome nefrosica
- Malattie polmonari croniche
- Neoplasie diffuse
- Patologie onco-ematologiche (leucemie, linfomi e mieloma multiplo)
- Patologie richiedenti un trattamento immunosoppressivo a lungo termine
- Portatori di impianto cocleare
- Soggetti con perdite liquorali da traumi o intervento
- Trapianto d'organo o di midollo
- Difetti congeniti e acquisiti del complemento

Posologia: numero di dosi come da scheda tecnica a seconda dell'età e in funzione della patologia o condizione. Per bambini >2 anni e adulti, schedula sequenziale PCV/PPSV23 (una prima dose di PCV seguita ad almeno 8 settimane di distanza da una dose di PPSV23).

Vaccino antivaricella

Le seguenti condizioni patologiche sono considerate ad elevato rischio e di conseguenza si raccomanda l'adeguata immunizzazione dei soggetti suscettibili:

- Alcolismo cronico
- Asplenia anatomica o funzionale e candidati alla splenectomia
- Deficienza terminale del complemento
- Diabete mellito
- Epatopatie croniche
- Infezione da HIV senza segni di immunodeficienza e con una proporzione di CD4 $\geq$ 200/mL
- Insufficienza renale/surrenalica cronica
- Leucemia linfatica acuta in remissione, a distanza di almeno tre mesi dal termine dell'ultimo ciclo di chemioterapia e con parametri immunologici compatibili
- Malattie neoplastiche in remissione e ad almeno tre mesi di distanza dall'ultima chemioterapia e dopo valutazione della ricostituzione immunitaria;
- Malattie polmonari croniche
- Soggetti affetti da patologie del motoneurone
- Soggetti destinati a terapia immunosoppressiva
- Soggetti in attesa di trapianto d'organo
- Soggetti riceventi fattori della coagulazione concentrati
- *Soggetti conviventi con soggetti affetti dalle patologie sopraelencate*

Si raccomanda la vaccinazione di soggetti suscettibili conviventi con persone affette da immunodepressione severa, allo scopo di proteggere al meglio questi soggetti ad elevato rischio, in quanto per essi non è raccomandata la somministrazione di vaccini vivi attenuati, con particolare riferimento a:

- Soggetti affetti da neoplasie che possono alterare i meccanismi immunitari

- Soggetti con AIDS o HIV con conta CD4 < 200/mL
- Soggetti con deficit dell'immunità cellulare
- Soggetti con disgammaglobulinemia o ipogammaglobulinemia
- Soggetti in terapia immunosoppressiva a lungo termine

La condizione di suscettibilità viene definita in base al ricordo anamnestico di pregressa malattia, senza necessità di test sierologici di conferma.

Posologia: due dosi ad almeno 4 settimane di distanza; a seconda dello stato immunitario nei confronti di morbillo, parotite e rosolia, è anche possibile la co-somministrazione del vaccino monovalente contro la varicella con quello trivalente MPR o l'impiego del tetravalente MPRV.

Vaccinazione anti-zoster

La vaccinazione è raccomandata ai seguenti soggetti:

- Soggetti con diabete mellito
- Soggetti con patologia cardiovascolare, esclusa l'ipertensione isolata, previa valutazione del rischio
- Soggetti con BPCO e asma bronchiale

È raccomandata per le seguenti ulteriori condizioni, purché venga utilizzato il vaccino ricombinante adiuvato (RZV):

- Soggetti con immunodeficienza congenita/acquisita o destinati a terapia immunosoppressiva
- Soggetti con insufficienza renale cronica ed in dialisi
- Soggetti con recidive o con forme particolarmente gravi di Herpes Zoster

Si sottolinea che il vaccino a virus vivo attenuato (ZVL) è indicato dai soggetti di 50 e più anni, mentre quello adiuvante ricombinante a partire dai 18 di età.

Posologia: ZVL singola dose. RZV due dosi (0, 2-6 mesi). Nei soggetti che sono o che potrebbero diventare immunodeficienti o immunodepressi a causa di malattia o terapia e che trarrebbero beneficio da una schedula accelerata, la seconda dose di RZV può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale.

Vaccinazione HPV

È raccomandata ai seguenti soggetti:

- Donne che sono state trattate per lesioni di tipo CIN2+ o di grado superiore. La vaccinazione potrà essere somministrata prima del trattamento o successivamente, fino ad un massimo di tre anni dal trattamento stesso
- Soggetti con infezione da HIV

Posologia: Individui di età pari o superiore a 15 anni al momento della prima iniezione, tre dosi (0, 2, 6 mesi). La seconda dose va somministrata almeno un mese dopo la prima dose e la terza dose va somministrata almeno 3 mesi dopo la seconda dose. Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno.

Le vaccinazioni per soggetti a rischio per esposizione professionale

Vengono qui elencate le vaccinazioni raccomandate per soggetti a rischio di esposizione professionale. Per la posologia e modalità di somministrazione si faccia riferimento alle indicazioni contenuti sugli RCP dei rispettivi vaccini disponibili sul sito dell'AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>).

Vaccinazione antiepatite A

Il vaccino contro l'Epatite A è raccomandato per i soggetti che:

- lavorano a contatto con primati infettati dal virus dell'Epatite A (HAV);
- lavorano con HAV in strutture laboratoristiche;
- lavorano alla raccolta e allo smaltimento dei rifiuti solidi e dei liquami.

Vaccinazione antiepatite B

Oltre alla vaccinazione di tutti i nuovi nati prevista nel calendario vaccinale, per la quale non vi sono dosi di richiamo (booster), si raccomanda l'offerta gratuita ai seguenti soggetti mai vaccinati:

- addetti ai servizi cimiteriali e funebri;
- addetti al lavaggio di materiali potenzialmente infetti;
- addetti al soccorso e al trasporto di infortunati e infermi;
- addetti alla raccolta, trasporto e smaltimento rifiuti;
- lavoratori incaricati della gestione dell'emergenza e del pronto soccorso aziendale.
- personale addetto alla lavorazione degli emoderivati;
- personale della Polizia di Stato, Arma dei Carabinieri, Guardia di Finanza, Corpo degli agenti di custodia, Comandi Provinciali dei Vigili del Fuoco, Comandi Municipali dei Vigili Urbani, appartenenti al Corpo forestale dello Stato;
- personale di assistenza in centri di recupero per tossicodipendenti;
- personale di istituti che ospitano persone con disabilità fisiche e mentali;
- personale religioso che svolge attività nell'ambito dell'assistenza sanitaria;
- personale sanitario di nuova assunzione nel Servizio Sanitario Nazionale e personale del Servizio Sanitario Nazionale già in servizio; studenti dei corsi di laurea di area sanitaria;
- persone che si rechino per motivi di lavoro in aree geografiche ad alta endemia di HBV;
- soggetti che svolgono attività di lavoro, studio e volontariato nel settore della sanità;
- tatuatori e *body piercers*, personale dei centri estetici, manicure e pedicure.

Si rammenta inoltre la necessità di verificare l'avvenuta sieroconversione (presenza di anticorpi anti-HBs) un mese dopo l'esecuzione dell'ultima dose (secondo quanto disposto dal D.M 20/11/2000, art.4), per avere certezza dell'instaurazione della memoria immunologica.

La positività di anti-HBs indica la presenza di memoria immunologica, la sua negatività indica la necessità di effettuare un'ulteriore dose vaccinale, seguita da un nuovo controllo sierologico a distanza di un mese. Ai soggetti non rispondenti ad un richiamo vaccinale, è possibile somministrare fino a 3 ulteriori dosi (ai tempi 0, 1, 6 mesi)

Vaccinazione antinfluenzale

Ogni anno il Ministero della Salute pubblica una Circolare contenente le raccomandazioni per la prevenzione e il controllo dell'influenza stagionale. Il documento, cui si rimanda, individua le categorie di persone per le quali è raccomandata la vaccinazione antinfluenzale.

Vaccinazione anti-meningoencefalite da zecca (TBE)

La vaccinazione è raccomandata per soggetti professionalmente esposti, in particolare lavoratori in aree endemiche e in zone rurali e boschive (es. contadini, corpo forestale, militari, volontari del soccorso alpino e volontari della protezione civile).

Vaccinazione anti-morbillo, parotite e rosolia (MPR)

Al fine di raggiungere l'obiettivo di eliminazione del morbillo e rosolia, la vaccinazione MPR è raccomandata per tutti i soggetti che non siano stati vaccinati con due dosi, ma in particolare, devono essere approntati specifici programmi per vaccinare gratuitamente:

- tutti gli operatori sanitari suscettibili;
- tutti gli operatori scolastici suscettibili.

La vaccinazione deve essere somministrata in due dosi distanziate di almeno 4 settimane. La vaccinazione è raccomandata anche in caso di suscettibilità ad una soltanto delle 3 malattie prevenute dal vaccino MPR.

Vaccinazione antipertosse (dTaP)

Il calendario prevede la vaccinazione di tutti i soggetti con 5 dosi entro l'adolescenza e un richiamo di dTaP è raccomandato dal calendario ogni 10 anni. Tuttavia, si sottolinea l'importanza per la protezione del neonato dei richiami con dTaP per:

- gli operatori scolastici degli asili nido;
- gli operatori sanitari e gli operatori sociosanitari, con particolare riferimento a quelli coinvolti nell'assistenza alla donna in gravidanza (percorso nascita) e al neonato;
- tutte le altre figure che accudiscono il neonato.

Vaccinazione antitubercolare (BCG)

Il DPR 465/2001 ha drasticamente limitato le indicazioni di uso di questa vaccinazione ai soli operatori sanitari ad alto rischio di esposizione a ceppi di bacilli tubercolari multi-farmaco-resistenti, oppure che operino in ambienti ad alto rischio e non possano, in caso di cuticonversione, essere sottoposti a terapia preventiva, perché presentano controindicazioni cliniche all'uso di farmaci specifici. Inoltre, gli articoli 2, 17, 279 e 304 del D.lgs. 81/2008 abrogano implicitamente la previgente normativa in materia riportando come sia necessario un piano di valutazione del rischio per stabilire la necessità della profilassi vaccinale. Si fanno rientrare nella categoria dei soggetti da essere sottoposti a un piano di valutazione del rischio gli studenti di medicina e delle lauree sanitarie, specializzandi di area medico-chirurgica, lasciando al documento di valutazione del rischio l'individuazione di altri soggetti, quali coloro che prestano assistenza ai soggetti fragili anche al di fuori delle strutture sanitarie.

Vaccinazione antirabbica

La profilassi pre-esposizione è raccomandata a tutti i lavoratori a continuo rischio di esposizione al virus della rabbia (ad esempio, personale di laboratorio che lavora a contatto con tale virus, veterinari, biologi, stabulari, operatori di canili, altri lavoratori a contatto con animali potenzialmente infetti).

Vaccinazione antivaricella

Si raccomanda la vaccinazione con due dosi nei soggetti anamnesticamente negativi per la malattia e che non siano già stati immunizzati attivamente in precedenza. In particolare, è raccomandata questa vaccinazione a:

- persone suscettibili che lavorano in ambiente sanitario. Prioritariamente: personale sanitario che è a contatto con neonati, bambini, donne gravide o con persone immunodepresse;
- operatori scolastici suscettibili che sono a contatto con neonati e bambini e operano nei seguenti ambienti: asili nido, scuole dell'infanzia, scuole primarie, scuole secondarie;
- persone che assistono persone immunodepresse

Vaccinazioni per soggetti a rischio per determinati comportamenti o condizioni

Vaccinazioni del calendario nazionale vigente

- È indicata l'offerta attiva delle vaccinazioni obbligatorie e raccomandate, durante il percorso di accoglienza, ed in particolare nell'ambito della presa in carico sanitaria, ai bambini migranti (0-16 anni) che non sono mai stati vaccinati, o con documentazione incerta, secondo il calendario nazionale vigente, in rapporto all'età.

Vaccino antidifterite, tetano, pertosse

- La vaccinazione della donna è raccomandata e deve essere offerta nel terzo trimestre (idealmente intorno alla 28^a settimana, in un range che va dalla 27^a alla 36^a settimana) di ogni gravidanza (anche se una vaccinazione è stata effettuata l'anno precedente o se la donna sia in regola con i richiami del vaccino dTaP).
- La vaccinazione è raccomandata anche per i conviventi di neonati.
- Nei migranti di recente arrivo adulti, che abbiano storia vaccinale incerta o assente, si raccomanda l'offerta attiva del vaccino antidifterite, antitetano, antipertosse (richiamo incluso)

Vaccino antiepatite A

Si raccomanda l'effettuazione del vaccino per l'epatite A nelle seguenti categorie a rischio:

- Bambini (0-14 anni) viaggiatori all'estero
- Bambini fino ai 14 anni di età, figli di immigrati, che si recano in Paesi endemici o residenti in aree a maggiore rischio endemico
- Soggetti residenti in aree geografiche ad elevata endemia
- Tossicodipendenti
- Uomini che fanno sesso con uomini

Si consiglia il vaccino per l'epatite A anche a:

- Soggetti a rischio per soggiorni in aree particolarmente endemiche

Vaccino anti-HPV

Si raccomanda l'effettuazione del vaccino per l'HPV nelle seguenti categorie a rischio:

- Uomini che fanno sesso con uomini

Vaccino antinfluenzale

Ogni anno il Ministero della Salute pubblica una Circolare contenente le raccomandazioni per la prevenzione e il controllo dell'influenza stagionale. Il documento, cui si rimanda, individua le categorie di persone per le quali è raccomandata la vaccinazione antinfluenzale.

Vaccinazione anti-meningoencefalite da zecca (TBE)

Tale vaccinazione è raccomandata, oltre che per i soggetti professionalmente esposti, per la popolazione residente in determinate aree rurali a rischio (stabilite valutando la situazione epidemiologica).

Vaccinazione anti-morbillo, parotite e rosolia

Al fine di raggiungere l'obiettivo di eliminazione del morbillo e rosolia, la vaccinazione MPR è raccomandata per tutti i soggetti suscettibili con anamnesi negativa e che non siano stati mai vaccinati, o che hanno ricevuto una sola dose.

Inoltre, al fine di ridurre il rischio di casi di rosolia in gravidanza e di rosolia congenita, deve essere raccomandata e proposta a:

- tutte le donne in età fertile che non hanno una documentazione di vaccinazione o di sierologia positiva per rosolia procrastinando, eventualmente, la possibilità di intraprendere una gravidanza ad almeno 1 mese dal completamento del ciclo vaccinale
- tutti gli adulti e in particolare a coloro che non sono immunizzati tra i familiari e i contatti stretti ricorrenti di donne in gravidanza suscettibili
- le puerpere suscettibili alla rosolia nel corso del ricovero o nel periodo immediatamente successivo al parto per evitare una successiva gravidanza nuovamente a rischio di esposizione.

La vaccinazione è inoltre raccomandata ai migranti di recente arrivo che abbiano storia vaccinale incerta o assente (MPR+V) a esclusione delle donne in gravidanza.

Vaccino antipoliomielite

- Nei migranti adulti di recente arrivo, che abbiano storia vaccinale incerta o assente, si raccomanda l'offerta attiva del vaccino antipolio.

Vaccino antiepatite B

I condizioni/comportamenti ad incrementato rischio di infezione per cui si raccomanda la vaccinazione sono:

- Detenuti
- Donatori di sangue appartenenti a gruppi sanguigni rari
- Soggetti dediti alla prostituzione
- Tossicodipendenti
- Uomini che fanno sesso con uomini
- Vittime di punture accidentali con aghi potenzialmente infetti (post-esposizione).

Profilassi post-esposizione: in caso di punture accidentali nei soggetti non immunizzati, è possibile effettuare la vaccinazione con una schedula rapida a 4 dosi (0, 1, 2, 12 mesi), che garantisce elevate probabilità di risposta protettiva già dopo le prime 3 dosi.

Per la profilassi di emergenza in soggetti già esposti, oltre alla valutazione dell'utilizzo di immunoglobuline specifiche, è possibile effettuare la somministrazione di 3 dosi di vaccino antiepatite B a 0, 2 e 6 settimane, seguite in ogni caso da una dose di richiamo ad un anno di distanza dalla prima.

Nei migranti di recente arrivo adulti, che abbiano storia vaccinale incerta o assente, si raccomanda l'offerta attiva del vaccino anti-HBV a tutti coloro sottoposti a screening e risultati negativi ai marcatori sierologici (HBsAg, HBcAb e HBsAb).

La vaccinazione è raccomandata ai soggetti con rapporti sessuali a rischio (partner sessuali multipli o mancato utilizzo del preservativo nel corso di rapporti occasionali).

Vaccinazione antivaricella

Si raccomanda la vaccinazione in:

- donne in età fertile che non hanno una documentazione di vaccinazione o di storia naturale di malattia (procrastinando la possibilità di intraprendere una gravidanza per 1 mese) e anche le puerpere suscettibili alla rosolia nel corso del ricovero o nel periodo immediatamente successivo al parto per evitare una successiva gravidanza nuovamente a rischio di esposizione;
- soggetti suscettibili, in caso di contatto stretto con uno caso (entro 5 giorni dall'esposizione)

Le vaccinazioni per il viaggiatore per turismo, per lavoro e per motivi di studio

La medicina dei viaggi focalizza l'attenzione sulla promozione della salute e prevenzione delle patologie dei viaggiatori internazionali. È una medicina basata sull'evidenza, o sulla miglior evidenza disponibile, e costituisce una pratica complessa, che richiede conoscenze aggiornate sull'epidemiologia globale dei rischi per la salute, infettivi e non infettivi, sulla mutevole distribuzione delle infezioni farmacoresistenti, sulla salute sia internazionale che locale, e sulle normative e i requisiti di immunizzazione. Poiché la medicina del viaggio si concentra principalmente sull'assistenza sanitaria preventiva pre-viaggio, la salute e la sicurezza del viaggiatore dipendono dal livello di esperienza e competenza del professionista che fornisce consulenza pre-viaggio, nonché dalle vaccinazioni obbligatorie o consigliate. Vengono di seguito descritti i principi generali per una ottimale gestione delle vaccinazioni nel viaggiatore per turismo, per lavoro e per motivi di studio. Eventuali approfondimenti su questa tematica potranno essere sviluppati con i successivi aggiornamenti del calendario vaccinale. Si raccomanda che le vaccinazioni effettuate per missione umanitaria, missione di pace, volontariato e motivi di adozione non siano a carico del viaggiatore.

Valutazione del rischio e consulenza pre-viaggio

Una valutazione completa del rischio per ogni singolo viaggiatore/viaggio è essenziale e deve tenere in considerazione le specifiche caratteristiche dell'individuo, dell'itinerario e della destinazione, per fornire consulenza sui più appropriati interventi di gestione del rischio, promuovere la salute e prevenire esiti negativi durante il viaggio.

Un'attenta e completa valutazione anamnestica prima della partenza per un viaggio internazionale consente di identificare i rischi sanitari e di definire le strategie che ne limitino l'esposizione, attraverso l'indicazione di norme comportamentali, la prescrizione di profilassi farmacologiche e l'esecuzione di protocolli vaccinali.

L'analisi delle caratteristiche sanitarie del viaggiatore consente di individuare ulteriori aspetti critici che possono modificare gli atteggiamenti e le strategie di profilassi: la presenza di patologie croniche, così come l'età pediatrica, l'età avanzata, lo stato di immunodepressione, la gravidanza, possono comportare un incremento del rischio di acquisire alcune patologie particolari, aumentare il rischio di forme gravi (ad esempio la malaria) oppure ridurre le possibilità terapeutiche o vaccinali (interazioni tra farmaci, vaccinazioni con vaccini a virus vivi in pazienti immunodepressi, etc.).

La conoscenza degli aspetti epidemiologici caratteristici delle varie patologie infettive consente di personalizzare per ogni singolo viaggiatore le indicazioni di profilassi primaria o secondaria.

Oltre alle profilassi attive, anche le chemioprolissi rivestono un ruolo fondamentale nell'attività di counseling prima della partenza per un viaggio internazionale. Tra le patologie suscettibili di chemioprolissi, oltre alla malaria si dovrà considerare l'opportunità di consigliare un trattamento farmacologico preventivo per la cinetosi, il jet lag, la trombosi venosa profonda, oppure semplicemente suggerire al viaggiatore norme comportamentali che siano in grado di prevenire le patologie anche senza dovere ricorrere a trattamenti farmacologici.

La validità indiscussa delle norme di protezione aspecifiche non farmacologiche è evidente anche per la protezione dalle punture di insetti; tali norme, se correttamente applicate, consentono di ridurre la frequenza non solo della malaria ma anche di patologie come la febbre Dengue. L'importanza di una corretta gestione dei repellenti anti-insetti trova il suo risultato nella prevenzione della puntura e della conseguente malattia nel 90% dei casi, ma altrettanto importanti dovrebbero essere le indicazioni per evitare stati di accidentale intossicazione da uso eccessivo o non corretto di repellenti ed insetticidi.

Un ulteriore aspetto da valutare nel “counseling” prima di partire è quello dei farmaci necessari durante il viaggio; la capacità di allestire una lista di farmaci adeguata alle esigenze del viaggiatore è determinata dalla sintesi di tutte le informazioni raccolte durante la consulenza, con la definizione delle possibili necessità sanitarie che potrebbero insorgere durante la permanenza all'estero. La prescrizione dei farmaci necessari per il viaggio e la complessità delle patologie per le quali si potrebbe prevedere un auto-trattamento richiedono una accurata informazione al paziente sia per il riconoscimento dei sintomi, sia per le modalità di assunzione dei farmaci, che per gli effetti collaterali o avversi, e per la necessità e/o la modalità di consultazione del personale sanitario locale in caso di progressione della malattia.

In definitiva la consulenza pre-viaggio identifica i fattori di rischio connessi, definisce strategie attraverso norme comportamentali, protocolli vaccinali, profilassi farmacologiche; aiuta il viaggiatore consapevole alla percezione del rischio connesso al viaggio; implementa l'empowerment individuale verso patologie spesso sottostimate. È dunque un'opportunità per descrivere e discutere i rischi e sviluppare piani che minimizzano questi rischi. Le vaccinazioni necessarie devono essere personalizzate in base alla cronologia delle vaccinazioni del singolo viaggiatore, al percorso di viaggio, alla quantità di tempo disponibile prima della partenza ed al grado di fragilità e suscettibilità dell'individuo.

È importante rafforzare la raccomandazione che le vaccinazioni vengano effettuate secondo la tempistica prevista; l'uso di vaccini co-somministrati è una strategia universale per migliorare le coperture vaccinali.

Un programma approvato di vaccinazione accelerata può essere utilizzato per le persone che viaggiano con breve preavviso che devono affrontare l'esposizione imminente o per i soccorritori di emergenza alle aree disastro. Il programma di vaccinazione accelerata richiede dosi di vaccino somministrate nei giorni 0, 7 e 21 – 30; un richiamo dovrebbe essere somministrato a 6/12 mesi per promuovere l'immunità a lungo termine. Le informazioni sulla sicurezza dei vaccini provengono da una sorveglianza di tipo globale; la rarità degli eventi avversi alle vaccinazioni è da ritenersi un dato statisticamente acquisito.

La scelta e pianificazione delle vaccinazioni, in fase di consulenza pre-viaggio, deve tener conto dell'epidemiologia e dei rischi infettivi presenti nell'area di destinazione, della durata e del tipo di viaggio, dello stato di salute del viaggiatore, nonché del profilo di rischio personale del viaggiatore².

Le vaccinazioni sono distinte in:

- a) Vaccinazioni di routine: difterite-tetano-pertosse-polio, epatite B, morbillo.
- b) Vaccinazioni richieste dagli stati e obbligatorie per l'ingresso: febbre gialla (Africa Equatoriale, America meridionale); Meningite ACWY (Arabia Saudita, la Mecca)^{3,4}.
- c) Vaccinazioni raccomandate sulla base del rischio di contrarre l'infezione durante il viaggio: Epatite A, Encefalite giapponese (JE), Meningite (A, C, Y, W, B, X,), Rabbia, TBC, Febbre tifoide, Colera, Encefalite da zecche (TBE), HPV^{5,6}.
- d) Vaccinazioni richieste per la frequenza scolastica/universitaria in alcuni stati esteri (es. Epatite A e vaccinazione antimeningococcica)

² Malattie dei viaggiatori. Ministero della salute
<https://www.salute.gov.it/portale/malattieInfettive/menuContenutoMalattieInfettive.jsp?lingua=italiano&area=Malattie%20infettive&menu=viaggiatori>

³ WHO. Yellow Fever. https://www.who.int/health-topics/yellow-fever#tab=tab_1

⁴ National Health Travel Network and Centre. Travel Health Pro. <https://travelhealthpro.org.uk/>

⁵ CDC. Travelers' Health. <http://wwwnc.cdc.gov/travel>

⁶ WHO. International Travel and Health (ITH). Situation as on 1 January 2012 <https://www.who.int/publications/i/item/9789241580472>

Obiettivi di copertura vaccinale

Si riporta l'obiettivo di copertura vaccinale per i vaccini previsti dal Calendario Vaccinale che saranno oggetto di costante rivalutazione e aggiornamento da parte della Cabina di Regia di monitoraggio del PNPV e sulla base delle esigenze di Sanità Pubblica.

Fascia di età*	Vaccinazione	Obiettivo di copertura vaccinale
A 12 mesi	Ciclo completo di rotavirus	≥90%
A 24 mesi	3° dose di difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B, Hib	≥95%
	Ciclo completo di meningococco B	≥90%
	1° dose di meningococco ACWY	≥90%
	1° dose di varicella	≥95%
	1° dose di morbillo, parotite, e rosolia	≥95%
	Ciclo completo di pneumococco coniugato (PCV)	≥95%
A 6 anni	4° dose difterite, tetano, pertosse, poliomielite	≥95%
	2° dose di morbillo, parotite e rosolia	≥95%
	2° dose di varicella	≥95%
A 15 anni	Richiamo meningococco ACWY	≥95%
	Ciclo completo di HPV	≥95%
	5° dose di Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite	≥90%
	2° dose di Morbillo Parotite Rosolia (recuperi)	≥95%
	2° dose di Varicella (recuperi)	≥95%
A 65 anni	Herpes Zoster	≥50%
	Pneumococco	≥75%
>= 65 anni	Influenza	≥75%**

*si intendono mesi e anni di vita, compiuti (quindi al compimento dei mesi e anni indicati)

** e comunque secondo quanto indicato dalla circolare del Ministero della Salute

Intesa ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Piano nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-2025" e sul documento recante "Calendario Nazionale Vaccinale"

Rep. Atti.....

**LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E BOLZANO**

Nell'odierna seduta del

VISTO l'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, che prevede la possibilità per il Governo di promuovere, in sede di Conferenza Stato-Regioni, la stipula di intese dirette a favorire l'armonizzazione delle rispettive legislazioni o il raggiungimento di posizioni unitarie o il conseguimento di obiettivi comuni;

VISTA l'Intesa tra il Governo e le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sancita in questa Conferenza nella seduta del 7 settembre 2016 sullo «Schema di decreto del Presidente del Consiglio dei ministri di aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza (LEA)» (Rep. Atti n. 157/CSR) e, in particolare, l'art. 4 e l'allegato B, ed altresì l'allegato 1, sezione A3;

VISTA l'Intesa tra il Governo e le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sancita in questa Conferenza nella seduta del 19 gennaio 2017 sul documento recante "Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019" (Rep. Atti n. 10/CSR);

Vista l'Intesa tra il Governo e le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sancita in questa Conferenza nella seduta del 18 dicembre 2019 concernente il nuovo Patto per la salute per gli anni 2019-2021 (Rep. Atti n. 209/CSR);

VISTA l'Intesa tra il Governo e le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sancita in questa Conferenza nella seduta del 6 agosto 2020 concernente il Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2020-2025 (Rep. Atti n. 127/CSR);

VISTO l'articolo 1, comma 408, della legge 11 dicembre 2016, n. 232, che prevede, nell'ambito del finanziamento del servizio sanitario nazionale una specifica finalizzazione, pari a 186 milioni di euro a decorrere dall'anno 2019, per il concorso al rimborso alle regioni per l'acquisto di vaccini ricompresi nel nuovo piano nazionale vaccini;

VISTA l'Intesa sancita da questa Conferenza nella seduta del 25 marzo 2021 sulla proroga del documento recante "Piano nazionale della prevenzione vaccinale PNPV 2017 -2019" (Rep. Atti n. 33/CSR);

PRESO ATTO che le attività di cui all'Intesa del 25 marzo 2021 sulla proroga del documento recante "Piano nazionale della prevenzione vaccinale PNPV 2017-2019" (Rep. Atti n. 33/CSR), nelle more dell'approvazione del nuovo Piano nazionale della prevenzione vaccinale, sono proseguite nel corso dell'anno 2022.

VISTI i pareri resi dal Gruppo consultivo nazionale sulle vaccinazioni (NITAG National immunization technical advisory group) in data 22 giugno 2022;

CONSIDERATA la necessità di poter aggiornare periodicamente il calendario vaccinale, in base allo sviluppo delle evidenze scientifiche, e la conseguente predisposizione del Calendario vaccinale stesso come documento distinto rispetto al Piano;

VISTO il Decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196 recante “*Codice in materia di protezione dei dati personali, recante disposizioni per l'adeguamento dell'ordinamento nazionale al regolamento (UE) n. 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE.*”, e in particolare l’articolo 2-ter, comma 1-bis, secondo cui il trattamento dei dati personali da parte di un'amministrazione pubblica è consentito se necessario per l'adempimento di un compito svolto nel pubblico interesse o per l'esercizio di pubblici poteri ad esse attribuiti, nel rispetto dell'articolo 6 del Regolamento (CE) 27/04/2016, n. 2016/679/UE;

VISTA la nota in data, con la quale il Ministero della salute ha trasmesso il documento "Piano nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-2025" e il documento “Calendario Nazionale Vaccinale” ai fini dell'intesa in sede di Conferenza Stato - Regioni;

VISTA la nota prot. DAR con la quale l'Ufficio di Segreteria di questa Conferenza ha provveduto a diramare la suddetta documentazione;

VISTA la nota in data, con cui il Coordinamento interregionale in sanità ha comunicato l'assenso tecnico sul provvedimento in parola;

CONSIDERATO che, nel corso dell'odierna seduta, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano hanno espresso avviso favorevole all'Intesa in parola;

ACQUISITO, quindi, l'assenso del Governo, delle Regioni e delle Province autonome di Trento e di Bolzano;

SANCISCE INTESA

tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante «Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2023-2025» e sul documento recante "Calendario Nazionale Vaccinale" che, allegati al presente atto, ne costituiscono parte integrante.

Le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano si impegnano a darne attuazione, nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e ferma restando l’attivazione di un processo di monitoraggio delle attività di offerta vaccinale al fine della valutazione di un eventuale finanziamento aggiuntivo per far fronte alle spese anche già sostenute emerse in fase attuativa a partire dall’anno 2023.

IL SEGRETARIO

IL PRESIDENTE



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

5 March 2013
EMA/373968/2013
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Assessment report

Hexyon

Common name: Diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (inactivated) and *Haemophilus influenzae* type B conjugate vaccine (adsorbed)

Procedure No.: EMEA/H/C/002796

Note

Assessment report as adopted by the CHMP with all information of a commercially confidential nature deleted.



Table of contents

1. Background information on the procedure	6
1.1. Submission of the dossier	6
1.2. Steps taken for the assessment of the product	7
2. Scientific discussion	7
2.1. Introduction	7
2.2. Quality aspects	11
2.2.1. Introduction	11
2.2.2. Purified Diphtheria Toxoid (PDT)	11
2.2.3. Purified Tetanus Toxoid (PTT)	12
2.2.4. Acellular Pertussis (adsorbed PTxd and adsorbed FHA)	13
2.2.5. PRP-T Drug Substance	14
2.2.6. IPV Drug Substance	16
2.2.7. HBsAg Drug Substance	16
2.2.8. Finished Medicinal Product	18
2.2.9. Discussion on chemical, pharmaceutical and biological aspects	23
2.2.10. Conclusions on the chemical, pharmaceutical and biological aspects	24
2.2.11. Recommendations for future quality development	25
2.3. Non-clinical aspects	25
2.3.1. Introduction	25
2.3.2. Pharmacology	26
2.3.3. Pharmacokinetics	30
2.3.4. Toxicology	30
2.3.5. Ecotoxicity/environmental risk assessment	33
2.3.6. Discussion on non-clinical aspects	33
2.3.7. Conclusion on the non-clinical aspects	35
2.4. Clinical aspects	35
2.4.1. Introduction	35
2.4.2. Pharmacokinetics	37
2.4.3. Pharmacodynamics	37
2.5. Clinical efficacy	38
2.5.1. Dose response studies	38
2.5.2. Main studies	38
2.5.3. Primary vaccination studies	46
2.5.4. Discussion on clinical efficacy	103
2.5.5. Conclusions on the clinical efficacy	109
2.6. Clinical safety	109
2.6.1. Conclusions on the clinical safety	116
2.7. Pharmacovigilance	116
2.8. User consultation	121
3. Benefit-Risk Balance	121
4. Recommendations	123

LIST OF ABBREVIATIONS

Ab	Antibody
Abm	Monoclonal Antibody
acP	acellular Pertussis
ACT	AdenylateCyclase Toxin
ADH	Adipic acid Dihydrazide
ADP	Adenosine Diphosphate
AE(s)	Adverse event(s)
AFP	Final Purified Hepatitis B Antigen
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
Ag	Antigen
AlOOH	Aluminum Hydroxide
AR(s)	Adverse reaction(s)
ATP	Adenosine Triphosphate
BCG	Bacille-Calmette-Guérin
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung Deutschland
BG	Bordet-Gengou
BL	Blood sample
BMV	Brome Mosaic Virus
BSC	Biological Safety Cabinets
BSE	Bovine Spongiform Encephalopathy
CCID	Cell Culture Infectious Dose
CCID50	50% cell culture infective doses (viral infectious units)
CDM	Clinical Data Management
CDMS	Clinical Data Management System
CDT	Crude Diphtheria Toxoid
CFU	Colony Forming Unit
CFV	Concentration Factor Volume
cGMP	Current Good Manufacturing Practices
CI	Confidence Interval
CIDS	Congenital immunodeficiency syndrome
CIF	Complementary Information Form
Cm	Centimeter
COS	Certificate of Suitability
Cp	Capability
CPE	Cytopathic Effect
CPVS	Concentrated Purified Viral Suspension
CRF	Case Report Form
CRS	Chemical Reference Substance
CSE	Control Standard Endotoxins
CT	Threshold Cycle
CTD	Common Technical Document
CTP	Concentrated Tetanus Protein
CTT	Crude Tetanus Toxoid
D	Diphtheria
dATP	Deoxy Adenosine Triphosphate
DC	Diary Card
DCF	Data Correction Form
dCTP	DeoxyCytidine Triphosphate
DCW	Dry Cell Weigh
dGTP	DeoxyCytidine Triphosphate
DHAS	Dihydroxyacetone Synthase
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DNT	Dermonecrotic Toxin
DP	Drug Product
DT	Diphtheria Toxin
DTaP	Diphtheria, tetanus, and acellular Pertussis
DTCoq/DTwP	Diphtheria, Tetanus, Whole-Cell Pertussis vaccine
dTTP	Deoxy Thymidine Triphosphate
DTwP	Diphtheria-tetanus-whole-cell pertussis
DU	Arbitrary D-antigen Unit
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicine
EPI	Expanded Program on Immunization
EU	ELISA units
EWS	European Reference Standard
FA	Formic Acid
FBP	Final Bulk Product
FDA	Food and Drug Administration
FHA	Purified Filamentous Hemagglutinin
FMDH	Formate Dehydrogenase

FP	Filled Product
G6P	Gluconate-6-Phosphate
G6P-DH	Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase
GCP	Good Clinical Practice
GLDH	Glutamate Dehydrogenase
GM	Geometric mean
GMP	Good Manufacturing Practices
GMT	Geometric mean of Ab titer
GPVD	Global Pharmacovigilance Department
GPI	Glucose Phosphate Isomerase
GSK	GlaxoSmithKline
HA test	Haemagglutination test
HBsAg	Hepatitis B surface Antigen
HD	Human Dose
Hep B	Hepatitis B
Hib	Haemophilus influenzae type b
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HK	Hexokinase
HLA	Human Leukocyte Antigen
HMW	High Molecular Weight
HS	Histamine Sensitizing
HSA	Histamine-Sensitizing Activity
ICF	Informed Consent Form
ICH	International Conference of Harmonization
IF	Intrinsic Fluorescence
IgG	Immunoglobulin G
IgM	Immunoglobulin M
IM	Intra-Muscular
IMD	"Institute Merieux Diphtheria" medium
IPC	In-Process Control
IPV	Inactivated Vero Trivalent Poliovaccine
IR	Infrared
ISL	Intermediate Seed Lot
ITT	Intent to Treat
IU	International Unit
IUDR	IodoUracileDesoxyRibose
IVRP	In Vitro Relative Potency
kDa/Kd	Kilo Dalton
LAL	Limulus Amoebocyte Lysate
LC	Liquid Chromatography
LCM	Lymphocytic Choriomeningitis Virus
LDH	Lactate Dehydrogenase
LLOQ	Lower limit of quantitation
LOQ	Limit of quantitation
LMW	Low Molecular Weight
LPC	Lysophosphatidylcholine
LPS	Lipopolysaccharide
Mab	Monoclonal antibody
MAD	Maximum Allowable Deviation
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mL	Milliliters
mm	Millimeter
MEM	Minimum Essential Medium
MLD	Minimum Lethal Dose
MLE	Marcy l'Etoile
MMR	Measles, mumps and rubella
MMRV	Measles, mumps and rubella vaccine
MoA	Month of Age
MOI	Multiplicity of Infection
MSL	Master Seed Lot
MW	Molecular Weight
N/A	Not Applicable
NADH	reduced Nicotinamide Adenine Dinucleotide
NADP	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NADPH	reduced Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NIBSC	National Institute for Biological Standards and Control
NIST	National Institute of Standard and Technologies of the United States of America
NVR	Non Volatile Residues
OD	Optical Density
OOS	Out Of Specification
OPV	Oral Poliovirus Vaccine
PBS	Phosphate-Buffered saline

PC	Phosphatidylcholine
PDA	Parenteral Drug Association
PDL	Population Doubling Level
PDT	Purified Diphtheria Toxoid
Pediacel	DTaP-IPV-PRP-T (fully liquid combination : Diphtheria, Tetanus, 5-component acellular Pertussis, Poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine)
PERT	Product Enhanced Reverse Transcriptase
PFU	Plaque forming units
PGD	Phosphogluconate Dehydrogenase
pH	Potential hydrogen
Ph. Eur.	European Pharmacopeia
PI	Phosphatidylinositol
PM	Petit Modèle
ppm	parts per million
PP	Per Protocol
PRN	Pertactin
PRP	Polyribosyl Ribitol Phosphate
PRP-T	Polyribosyl Ribitol Phosphate Tetanus conjugated (Haemophilus influenzae type b polysaccharide conjugated to tetanus protein)
PS	Phosphatidylserine
PT	Pertussis Toxoid
PTP	Purified Tetanus Protein
PTT	Purified Tetanus Toxoid
PTxd	Purified Pertussis Toxoid
QC	Quality Control
QL	Quantification Limit
rDNA	Recombinant DNA
Rh	Hydrodynamic radius
RI	Refractive Index
RCDC	Reverse Cumulative Distribution Curve
RIV	RIJKS Instituut voor de Volksgezondheid
RNA	Ribonucleic Acid
rpm	round per minute
RRF	Relative Response Factor
RSE	Reference Standard Endotoxin
RT	Reverse Transcriptase
RU	Resonance Unit
SAE(s)	Serious adverse event(s)
SD	Standard Deviation
SafAS	Safety Analysis Set
SO	Original Strain
SOC	System Organ Class
SOP	Summarized Operating Procedure
SV40	Simian Virus 40
T	Tetanus
TCA test	Trichloroacetic test
TCID50	50% tissue culture infective doses (viral infectious units)
TCT	Tracheal Cytotoxin Content
Tetracoq	DTwP-IPV (Diphtheria, Tetanus, Whole-Cell Pertussis and Poliomyelitis vaccine)
Tetraxim/Tetravac	DTaP-IPV (Diphtheria, Tetanus, 2-component acellular Pertussis and Poliomyelitis vaccine)
TOC	Total Organic Carbon
TRIS	Hydroxymethylaminomethane
TRS	Technical Report Series
TSE	Transmissible Spongiform Encephalopathy
TT	Tetanic Toxin
TTC	Toxicological Threshold Concern
USP	United States Pharmacopeia
UV	Ultra Violet
VDR	Val de Reuil
WCL	Working Cell Bank
WER	Weekly Epidemiological Record
WFI	Water For Injection
WHO	World Health Organization
wP	Whole-cell pertussis
WSL	Working Seed Lot

1. Background information on the procedure

1.1. Submission of the dossier

The applicant Sanofi Pasteur MSD, SNC submitted on 28 August 2012 an application for Marketing Authorisation to the European Medicines Agency (EMA) for Hexyon, through the centralised procedure falling within the Article 3(1) and point 1 of the Annex of Regulation (EC) No 726/2004. The applicant applied for the following indication.

“Primary and booster vaccination of infants and toddlers from six weeks to 24 months of age against diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis and invasive diseases caused by *Haemophilus influenzae* type b.”

The legal basis for this application refers to:

Article 8(3) of Directive No 2001/83/EC

The application submitted is composed of administrative information, complete quality data, non-clinical and clinical data based on applicants' own tests and studies and/or bibliographic literature substituting/supporting certain test(s) or study(ies).

This application is submitted as a multiple of Hexacima simultaneously being under initial assessment in accordance with Article 82.1 of Regulation (EC) No 726/2004.

Information on Paediatric requirements

Pursuant to Article 7 of Regulation (EC) No 1901/2006, the application included an EMA Decision P/0082/2012 on the agreement of a paediatric investigation plan (PIP).

At the time of submission of the application, the PIP P/0082/2012 was not yet completed as some measures were deferred.

The PDCO issued an opinion on compliance for the PIP EMEA-001201-PIP01-11-M01.

Information relating to orphan market exclusivity

Not applicable

New active Substance status

The applicant requested the active substance hepatitis B surface antigen contained in the above medicinal product to be considered as a new active substance in itself, as the applicant claims that it is not a constituent of a product previously authorised within the Union.

Scientific Advice

The applicant did not seek scientific advice at the CHMP.

Licensing status

The product was not licensed in any country at the time of submission of the application.

The product received however on 21 June 2012 a positive scientific opinion in accordance with

Article 58 of Regulation (EC) No 726/2004, under the name of Hexaxim.

1.2. Steps taken for the assessment of the product

The Rapporteur and Co-Rapporteur appointed by the CHMP were:

Rapporteur: Jan Mueller-Berghaus Co-Rapporteur: Pieter Neels

- The application was received by the EMA on 28 August 2012.
- The procedure started on 19 September 2012 with a shortened timetable based on Rapporteurs' agreement.
- The Rapporteurs' Joint Assessment Report was circulated to all CHMP members on 3 December 2012. In accordance with Article 6(3) of Regulation (EC) No 726/2004, the Rapporteur and Co-Rapporteur declared that they had completed their assessment report in less than 80 days.
- During the meeting on 13 December 2012, the CHMP agreed on the consolidated List of Questions to be sent to the applicant. The final consolidated List of Questions was sent to the applicant on 17 December 2012.
- The applicant submitted the responses to the CHMP consolidated List of Questions on 18 January 2013.
- The Rapporteurs circulated the Joint Assessment Report on the applicant's responses to the List of Questions to all CHMP members on 4 February 2013.
- During the meeting on 21 February 2013, the CHMP, in the light of the overall data submitted and the scientific discussion within the Committee, issued a positive opinion for granting a Marketing Authorisation to Hexyon.

2. Scientific discussion

2.1. Introduction

Hexyon has been developed to provide protection against diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B and invasive infections caused by *Haemophilus influenzae* type b. The following sections describe relevant clinical and epidemiological aspects of these infectious diseases, focusing on data about young children internationally, and the need for, as well as the impact of vaccination programs.

Diphtheria

Active immunization in the paediatric population with diphtheria toxoid has markedly altered the epidemiology of diphtheria, reducing the disease to extremely low levels in developed countries and many developing countries. In developed countries, endemic diphtheria has either disappeared or become extremely rare, with only infrequent cases of imported diphtheria being reported. Immunity is thought to be lifelong following infection; however, waning of adult immunity to diphtheria has been reported. This highlights the need for vaccination programs to continue from birth through adulthood. Variations in the case definition used for reporting of diphtheria cases also exist. The case fatality rate

is 3-23%. Diphtheria is rare in infants younger than 6 months owing to the presence of maternal antibody (Ab). The WHO estimates that 4000 of the 5000 annual deaths from diphtheria that occurred worldwide in 2002 were among children less than five years of age. However, marked disparities remain in reported incidence rates between countries. Some developing countries have achieved control of diphtheria comparable to developed countries, some have observed dramatic falls of the disease but still have sporadic outbreaks, and a small number continue to have evidence of widespread circulation of toxigenic strains.

Tetanus

In spite of the availability of a highly effective vaccine, tetanus continues to exert a substantial health global burden. Tetanus is now considered rare in most developed countries due to improved hygiene and childbirth practices, improved wound care, reduction in exposure to *C. tetani* spores and improved rates of active immunization over many birth cohorts. Worldwide annual deaths from tetanus, in 2002, were estimated by WHO at 213,000 out of which 198,000 (86%) occurred among children under 5 years of age.

The overall tetanus case-fatality rate varies from 10% to 70%, depending on treatment, age and general health of the patient. Without hospitalization and intensive care, fatality is almost 100% among the youngest and the oldest patients. Tetanus affects all age groups and case-fatality rates can be high even where modern intensive care is available. Tetanus in infants and children commonly reflects poor coverage of the national childhood immunization program.

Immunization with tetanus vaccines early in- and throughout-life has remarkably reduced the number of tetanus infections in industrialized countries. While the worldwide elimination of neonatal tetanus by 1995 (one of the targets of the WHO) has not been achieved, the number of countries in which neonatal tetanus occurs is progressively decreasing. In the WHO Europe region, Turkey was the only country still reporting cases of tetanus.

Pertussis

Pertussis is an important cause of infant death internationally and continues to be a public health concern even in countries with high vaccination coverage. Recent estimates from the WHO suggest that, in 2003, about 17.6 million cases of pertussis occurred worldwide, 90% of which were in developing countries, and that about 279,000 individuals died from this disease. It is further estimated that, in 2003, global vaccination against pertussis averted about 38.3 million cases and 607,000 deaths.

Reported pertussis incidence must be interpreted with caution due to variations in case definitions and surveillance system performance among countries. Case definitions based on clinical confirmation are used in many countries due to limited access to laboratory services. Pertussis diagnosis in the neonate as well as older children and adults is difficult without laboratory confirmation. Even within areas such as Europe, Latin America, or Turkey the reported incidence varies widely from 0.38 in Turkey to 144/100,000 in Norway in 2006 and from 0 to 115/100,000 in 2007, according to differences in surveillance systems or awareness of the disease. The global decline in reported pertussis incidence in the 1980's is consistent with the overall increases in immunization coverage which emphasize the need to continuous improving vaccination coverage.

In summary, pertussis, although largely preventable by vaccination, still affects many countries in the world, even in countries with high vaccine coverage. The youngest age groups remain the most affected by pertussis infection and with higher morbidity. Thus, continual monitoring, careful surveillance, high vaccine coverage and appropriate booster administration in the paediatric population and adults is needed across the World to reduce incidence and prevent resurgence of this disease.

Poliomyelitis

Since the GPEI was launched in 1988, 3 WHO regions have been certified poliovirus-free: the Americas in 1994, the Western Pacific in 2000 and the European region on June 2002. So far, the global fight against poliovirus diseases is estimated to have saved 5 million persons from paralysis. The total number of cases decreased from an estimated 350,000 in 1988 to less than 2000 cases in 2009, and the number of poliovirus endemic countries from 125 to 4. Until worldwide eradication of poliovirus has been achieved, high levels of vaccine-induced immunity must be maintained in all populations. Use of OPV contains a small risk of poliovirus-like disease caused by one of the 3 Sabin vaccine-related poliovirus types; with a risk of vaccine associated paralytic polio (VAPP). VAPP is seen in 1 case out of 1 million vaccinations.

Through replication and spread in a susceptible population, the vaccine virus may gradually change into a vaccine-derived poliovirus (VDPV) and regain virulence with circulating VDPV. Outbreaks caused by circulating vaccine-derived virus has been reported from several countries worldwide, with e.g., 153 paralytic cases reported from Nigeria in 2009. Most European countries implemented the use of only IPV in their vaccination programs to overcome the risk of VDPV. A 4-dose schedule (WHO / [Expanded Program of Immunization] EPI Schedule) of IPV is used in 41 countries and reporting entities to provide immunity and avoid the risk for vaccine-associated paralytic polio associated with the use of OPV. In addition, 19 countries and reporting entities use a sequential schedule of IPV and OPV.

In 2009, a total of 23 countries reported at least one poliovirus disease case due to wild-type poliovirus (WPV). Of these, 4 are considered to be poliovirus-endemic (Afghanistan, India, Nigeria and Pakistan) since they have been unable to eliminate indigenous circulation of WPV type-1 and WPV type-3. The remaining countries were previously considered poliovirus-free, but have reported cases and outbreaks caused by imported WPV type 1 or 3. In spring 2010, a new outbreak in Tajikistan has resulted in 452 laboratory-confirmed cases of WPV type 1 and 20 deaths, and at least 7 related cases have been reported in the Russian federation. With continued efforts to achieve high rates of vaccination against polio, eradication from the natural environment is anticipated in the years to come.

Invasive Haemophilus influenzae type b disease

Hib disease burden is highest among infants aged 4 to 18 months, but invasive Hib disease is occasionally observed in infants aged < 3 months and among those aged > 5 years. In unvaccinated populations, invasive Hib is the dominant cause of non-epidemic bacterial meningitis during the first year of life. Even with prompt and adequate antibiotic treatment, the case fatality rate of patients with Hib meningitis is 3 to 20%. Where medical resources are limited, fatality rates for Hib meningitis are typically higher, and severe neurological sequelae are frequently observed in survivors (in up to 30 to 40%). Active immunization first of young children with plain vaccines and later of infants of less than 6 months of age with conjugated vaccines has dramatically decreased the incidence of invasive diseases by almost 100%.

Within a few years of the inclusion of Hib vaccine in routine childhood immunization programs in more than 90 countries (e.g., including European, North American, Latin American, South Africa, Saudi Arabia) invasive Hib disease has been practically eliminated. The reported incidence has been decreased between < 1 to 5/100,000 in children less than five year of age. The majority of invasive Hib disease occurs in resource limited settings when Hib conjugate vaccine is not in routine use.

Hepatitis B

The need of controlling hepatitis B infection has been recognized as a major public health target. In the 1980's, a strategy limiting vaccination to individuals at high risk of infection failed to reduce the incidence of Hep B possibly because most people concerned were inaccessible for vaccination or could not be identified as high-risk individuals. In 1992, the WHO assembly endorsed the universal

immunization of infants against Hep B. As of 2008, 177 countries had included hepatitis B vaccination in their national immunization program, including most countries in Eastern and Southeast Asia, the Pacific Islands, Australia, North and Latin America, Western Europe, and the Middle East.

The world can be divided into 3 distinct patterns for Hep B endemicity according to prevalence – high (> 8% such as South-east Asia, Africa including South Africa, China, the Arctic Rim etc.), medium (2 to 8% such as Eastern Europe and the Middle East including Turkey, Egypt, Morocco) and low (< 2% such as Northern Europe, USA, Australia and Latin America including Colombia, Argentina, Mexico and Venezuela). This classification is based upon Hep B chronic carrier rate and prevalence of serologic Hep B markers of chronic infection. The highest prevalence for chronic infection has been reported in Gambia with 36%. In the highly endemic regions, the majority of Hep B infections occur in the perinatal period (> 20% of all infections) and early childhood (> 60% of all infections), placing those infected at increased risk for chronic disease and its sequelae. Infants who become infected with Hep B at birth have a 70% to 90% chance of becoming chronic Hep B carriers. It is estimated that approximately 75% of the world's 350 million chronic carriers of Hep B live in these hyper endemic regions, where HBsAg positivity rates may reach 35%. Worldwide, an estimated 1 million deaths annually are attributable to Hep B-associated cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

In the low endemic areas (with a general population prevalence of < 2%), such as the United States and Europe, less than 10% of the total infections are in the perinatal (infants < 1 year of age) and early childhood (1 to 4 years of age) populations. In Europe, Hep B carriage rates are generally 2% to 7% but vary widely, from < 1% in Scandinavia and the United Kingdom (UK) to 18% in Albania.

Hepatitis B vaccines are licensed in approximately 75% of all countries and are capable of inducing a protective Ab response in approximately 95% of young healthy subjects after a 3-dose regimen.

About the product

Hexyon vaccine is a preservative free liquid formulation for intramuscular administration which combines aluminium hydroxide as adjuvant and six Drug Substances as follows:

- Purified Diphtheria Toxoid (PDT);
- Purified Tetanus Toxoid (PTT);
- 2-component acellular pertussis (purified pertussis toxoid and purified filamentous haemagglutinin);
- Inactivated poliomyelitis trivalent concentrate;
- Hepatitis B surface antigen;
- Haemophilus influenzae type b polysaccharide conjugated to tetanus protein.

The vaccine is presented in single-dose type I glass vials or syringes without needle or with one or two separate needles. Hexyon vaccine complies with the recommendations of the World Health Organization (TRS 800 as amended) and European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), monograph 2067.

2.2. Quality aspects

2.2.1. Introduction

Hexyon is a sterile, whitish and cloudy suspension of diphtheria and tetanus toxoids, acellular pertussis components (Pertussis Toxoid and Filamentous Haemagglutinin), inactivated poliomyelitis vaccine (Vero cell origin) types 1, 2 and 3 (IPV), Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide (polyribosylribitol phosphate, PRP) covalently bound to tetanus protein and Hepatitis B surface antigen (produced in yeast *Hansenula polymorpha* cells by recombinant DNA technology) adsorbed on aluminium hydroxide.

The development of the vaccine is based on a 5-valent vaccine (Pentavac/Pentaxim – DTaP-IPV-Hib) that has been used since 1997. Hexyon is based on Pentavac/Pentaxim with the addition of a newly formulated Hepatitis B component

In addition to the new Hepatitis B component, the amount of Hib has been changed in relation to the amount used in Pentaxim: 12 µg Haemophilus influenzae type b polysaccharide (polyribosylribitol phosphate) instead of 10 µg are conjugated to 22-36 µg tetanus protein (PRP-T).

2.2.2. Purified Diphtheria Toxoid (PDT)

Manufacture

Purified Diphtheria Toxoid (PDT) is manufactured through the fermentation of *C. diphtheriae*, the toxin being harvested and then detoxified by formaldehyde. The resulting Crude Diphtheria Toxoid (CDT) is further purified through a selective precipitation by ammonium sulphate leading to the PDT.

The production of the PDT drug substance is based on a seed lot system: Pre-Master, Master, Intermediate and Working Seed Lots for *C. diphtheriae*. The Diphtheria antigen production process was long ago established and produces a highly immunogenic antigen.

All materials used during the production of PDT are tested according to either the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) or internal specifications. Ruminant raw materials used include bovine milk, ovine blood, bovine milk, skeleton, muscles and heart and comply with the TSE guidance (Ph.Eur.1483 and 5.2.8).

The CDT intermediate is stored in a stainless steel tank.

In process controls (IPCs) for the intermediates of the drug substance include tests with specified acceptance criteria and tests to monitor the process. All IPCs applied are in compliance with the bulk purified toxoid part of Ph. Eur. monograph 0443 "Diphtheria vaccine (adsorbed)", and with WHO TRS No. 800 Annex 2 "Requirements for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines (adsorbed)".

Process validation is divided based on the main three production steps: Fermentation, Detoxification and Purification. Each part of the manufacturing process has been independently validated.

The PDT drug substance was characterized by SDS-PAGE and mass spectrometry. The results were consistent for three consecutive batches.

As the production of PDT involves the use of culture media containing material of animal origin (bovine/ovine) and as required by Ph. Eur. 0153 and recommended by WHO in section A.3.1.3 of TRS 800, during the initial development of the product, tests for blood-derived substances and bovine serum albumin were performed. None of the toxoid batches (development lots) contained detectable

levels of either blood substances. All the purified toxoids (development batches) tested were negative for bovine albumin antisera.

Specification

The tests and specifications for the control of the PDT drug substance are in compliance with the bulk purified toxoid part of Ph. Eur. monograph 0443 "Diphtheria vaccine (adsorbed)", and with WHO TRS No. 800 Annex 2 "Requirements for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines (adsorbed)".

Stability

The results of stability studies for three production batches support the claimed shelf-life when stored in polypropylene flasks.

Conclusion

In summary, the manufacturing process of PDT is well established and controlled by different IPCs, release and shelf life specifications.

2.2.3. Purified Tetanus Toxoid (PTT)

Manufacture

The manufacturing of Purified Tetanus Toxoid (PTT) is performed at the Sanofi Pasteur S.A. testing site in Marcy L'Etoile, France.

PTT is a detoxified protein obtained from *Clostridium tetani* Harvard 49205 strain.

Tetanus Toxoid is manufactured through the fermentation of *C. tetani*, the toxin being harvested and then detoxified by formaldehyde. The resulting Crude Tetanus Toxoid (CTT) is further purified through a selective precipitation by ammonium sulphate leading to the PTT.

In-process controls during the production process are well defined in the process schemes and are in accordance with the recommendations of the Ph. Eur. monograph 0452, and with the "Manual for the production and control of vaccines: tetanus toxoid" (WHO document BLG/UNDP/77.2 Rev 1) named in the WHO TRS 800 Appendix 2.

The materials used during the production of the PTT are tested according to either Ph. Eur. or internal specifications. Regarding raw material of animal origin, information on the species and tissue, country of origin and stage in the manufacturing process where each of the raw materials is used, was provided. Materials of biological origin include bovine liver, lung and heart, bovine milk and poultry feathers. Where applicable, certificates were provided. Impurities like blood-derived substances or bovine albumin, appearing from material of animal origin (bovine/ovine), could not be detected in the PTT.

Specification

The specifications for the PTT drug substance are in compliance with the Ph. Eur. monograph 0452 and with WHO TRS 800. Batch Analyses performed on 3 clinical batches as well as on 3 current production batches met acceptance criteria and showed consistency and uniformity.

Stability

Stability data provided on the intermediate Crude Tetanus Toxoid justifies the claimed shelf-life when stored in stainless steel tanks.

Stability data provided on the PTT supported the claimed shelf-life.

The PTT is distributed for storage in polypropylene flask.

Conclusion

Overall, the PTT manufacturing process is well defined and controlled by in-process controls. In addition, the PTT is monitored by release and shelf-life specifications which are in compliance with Ph. Eur. monograph 0452 and WHO TRS 800.

2.2.4. Acellular Pertussis (adsorbed PTxd and adsorbed FHA)

Manufacture

The drug substance is composed of two antigenic proteins, the Adsorbed Purified Pertussis Toxoid (PTxd) and the Adsorbed Purified Filamentous Haemagglutinin (FHA). These proteins are obtained from *Bordetella pertussis*.

Both pertussis antigens (native purified FHA and native purified Pertussis Toxin) are obtained from the same fermentation process and are separately processed by adsorption chromatography and affinity chromatography. Native purified Pertussis toxin is then detoxified. Purified FHA, which is routinely proved to be completely devoid of toxic activities, is used in its native form. Both antigens (purified Pertussis Toxoid in solution and purified FHA in solution) are then adsorbed separately onto aluminium hydroxide.

Several intermediates are involved in the manufacture of the two-component acellular pertussis drug substance (adsorbed purified Pertussis Toxoid (PTxd) and adsorbed purified FHA). These are native purified FHA, purified FHA in solution, native purified Pertussis Toxin, and purified Pertussis Toxoid in solution. All intermediates are tested with compendial methods or adequately established in house methods. Batch analysis and stability data show that the manufacturing process provides the intermediates in a reproducible manner and allows storage in glass containers.

The materials used in production of the acellular drug substance are in compliance with Ph. Eur. and WHO requirements. For materials of animal origin that are covered by the Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents, Certificates of Suitability (CoS) were provided.

Specification

The tests and specifications for the control of the acellular Pertussis drug substance (adsorbed Pertussis toxoid and adsorbed FHA) are in compliance with monograph Ph. Eur. 1934 on acellular component Pertussis and WHO TRS 878, Annex 2. Batch analyses show that all acceptance criteria were met.

Stability

Stability studies results for the adsorbed Pertussis toxoid and adsorbed FHA support the claimed storage time in glass containers.

Conclusion

In conclusion, the manufacturing process of the adsorbed Pertussis toxoid and the adsorbed FHA antigens is well established and controlled in order to provide consistent acellular Pertussis drug substances.

2.2.5. PRP-T Drug Substance

The amount of Hib has been changed in relation to the amount used in Pentaxim, which has been used since 1997. Now, 12 µg PRP instead of 10 µg are conjugated to 22-36 µg tetanus protein (PRP-T).

Manufacture

The *Haemophilus* polysaccharide conjugate drug substance (PRP-T) is a polysaccharide prepared from *Haemophilus influenzae* type b, covalently bound after chemical activation to a carrier (tetanus) protein. These two components are produced, extracted and purified separately using their own seed lot systems and manufacturing processes.

PRP-T production is divided into three main production steps: (1) production of the *Haemophilus* type b polysaccharide, (2) production of the tetanus protein and (3) conjugation of the *Haemophilus* type b polysaccharide with the concentrated tetanus protein.

The polysaccharide is precipitated from a culture of *H. influenzae* type b, purified and subsequently activated (PRP-AH) through chemical linkage/activation.

The tetanus protein is prepared by fermentation of *C. tetani* (Harvard strain 49205) and lysis, purification and inactivation of the toxin.

The activated polysaccharide is subsequently covalently bound to the tetanus protein. The conjugate product is purified and diluted resulting in the PRP-T drug substance.

For storage, the *Haemophilus* polysaccharide conjugate concentrated bulk is filled in polypropylene flasks.

The production of the PRP-T drug substance is based on two seed lot systems: (1) Pre-Master, Master and Working Seed Lots for *H. influenzae* type b; and (2) Master and Working Seed Lots for *C. tetani*; control of both seed lot systems is acceptable.

The materials used during the production of PRP-T are tested according to either Ph. Eur. or internal specifications (tests and acceptance criteria). Ruminant raw materials used include bovine milk, bovine

heart, porcine skin and pancreas, horse blood, poultry feathers and comply with the TSE guidance. The manufacturing process of the purified Haemophilus type b polysaccharide (PRP) includes an optional reprocessing step, which is performed only once depending on upcoming high endotoxin and pyrogen levels.

The manufacturing stages for PRP-T are driven by production parameters and in-process controls. IPCs for the intermediates of the drug substance include tests with specified acceptance criteria and tests to monitor the process. All IPCs applied during manufacture of PRP-T are considered acceptable. In contrast to WHO TRS 897, purity testing hasn't been performed at the purified polysaccharide stage. Purity and gram staining however is tested as in process control at pre-culture and industrial culture stages.

The results of the validation programs and of the stability studies provide consistency data and show that the process is under control. The specifications of intermediates comply with Ph. Eur. and WHO technical report series.

The storage times of intermediates has been demonstrated with stability data.

The process validation is divided based on the main production steps (PRP-AH, CTP, PRP-T). Each part of the manufacturing process has been independently validated. At least three consecutive industrial batches have been involved considering production parameters, in-process controls, Quality Control tests and additional characterization testing (where appropriate). All data recorded met the operating requirements and results of Quality Control testing met the acceptance criteria. The results presented for the process validation of the PRP-T drug substance are satisfactory.

Several modifications have been introduced to the production of the Conjugated Haemophilus b Polysaccharide Bulk: 1) scale-up of the C. tetani industrial fermentation batch size, 2) Renewal of the Seed Lot and 3) Change in the composition of medium. All the assessments made at the different stages confirmed the equivalency of the processes. The results obtained for the production parameters, IPCs and additional tests comply with their acceptance criteria.

Specification

Tests and specifications performed as a part of the routine testing on the Drug Substance are in compliance with Ph. Eur. or WHO technical report series; or a full process validation study has been provided with adequate results. The test on free tetanus content is based on Ph. Eur. 2.2 "Physical and Physicochemical methods", 2.2.31 "Electrophoresis" and monograph 1219. The percentage of the free tetanus protein content relative to the total tetanus protein content is calculated by comparing the intensity of the free tetanus protein band of the sample (after gel staining) to the intensity of the band of the calibration range. In general, the results from the batch analysis of the PRP-T Drug Substance demonstrate consistency and are within the pre-set limits.

According to WHO TRS 897, the absence of specific toxicity of the carrier protein should be tested at the bulk conjugate stage or assessed through validation of the production process. For Hexyon, the detoxification is controlled by monitoring production parameter and validation data. The absence of toxin (specific toxicity) and irreversibility of toxoid is tested at the CTP stage in guinea pigs and is in line with Ph. Eur. 452 & WHO TRS 800.

Stability

The results of the studies described support the claimed shelf-life for PRP-T when stored in polypropylene flasks.

Conclusion

The PRP-T manufacturing process is well controlled by IPCs, release and shelf-life specifications.

2.2.6. IPV Drug Substance

Manufacture

The IPV trivalent drug substance comprises the three serotypes 1, 2 and 3 and each monovalent is manufactured separately on Vero cell substrate. Following expansion of the Vero cells in bioreactors using microcarriers, the cells are infected by the respective serotype. The virus harvests are clarified, concentrated and purified by chromatography and subsequently inactivated by formaldehyde. The inactivation is conducted in two stages and it is confirmed through control testing according to international requirements. Monovalent lots of each serotype are then blended in specific proportions to formulate the concentrated trivalent batch. In general the manufacturing process of the IPV trivalent drug substance is well established and sufficiently characterized and validated to ensure consistent production. In addition it was shown that process related impurities are effectively and consistently removed by the manufacturing process.

The starting material is defined by internal specifications and for all raw materials of ruminant origin certificates of suitability issued by EDQM are available. The history, generation and control of the Vero cell banks and poliovirus seed lots were well documented and comply with Ph. Eur. and WHO requirements. As preventive measure material of biological origin (i.e. BCS/FBS and trypsin) is tested for adventitious agents and is gamma-irradiated. The test program covers circoviruses.

Specification

The control of the drug substance and the quality control tests applied are appropriate to confirm product of consistent quality. The quality tests are acceptably validated and well defined reference preparations are used. The quality test program complies with international and European requirements (Ph. Eur. 214).

Stability

The storage period of the IPV trivalent drug substance in glass bottles or stainless steel tanks is justified by stability data.

2.2.7. HBsAg Drug Substance

Manufacture

The HBsAg drug substance manufacture is based strain K3/8-1 of *Hansenula polymorpha*, which was derived by recombinant DNA technology. K3/8-1 has inserted the gene encoding HBsAg, which was isolated from a chronically infected patient in multimeric form in its genome.

The production of the HBsAg by the recombinant strain K3/8-1 consists of several steps including fermentation of the cells to high cell density and induction of gene expression, harvest of the cells and

cell disruption to release the antigen followed by purification using mainly chromatography and maturation of particles.

Information on starting material including raw material of animal origin is available. The source, history and generation of the *Hansenula polymorpha* strain, of the gene encoding the HBsAg and of the expression vector are well described. Following several passages in selection and stabilization media clone K3/8-1 was isolated that has integrated the gene encoding the HBsAg in multimeric form into the host genome and expressed HBsAg in high amounts. Clone K3/8-1 was employed to establish a pre-master seed lot and subsequently the Master and Working seed lots. The seed lots are well characterized and controlled at release and during storage. The MSL and WSLs comply with WHO and Ph. Eur. requirements.

Data on process validation are available on three processes established during process development. The data generally confirm that the process is capable to yield consistent product which is comparable between the first, second and third generation production batches used in clinical studies. Moreover characterization studies and validation studies confirmed that process related impurities such as host cell DNA and protein are effectively and reproducibly reduced by the purification steps to acceptable levels. Drug substance batches derived from the different manufacturing processes were extensively characterized using biochemical, immunochemical and biophysical methods. It was demonstrated that HBsAg derived from first, second and third production processes had similar properties as regards composition, modification, size and structure.

Specification

The control of the drug substance complies with WHO TRS 786 and Ph. Eur. monograph 1056.

The analytical procedures to determine the HBsAg content, purity as well as protein, carbohydrate and lipids content were validated.

The reference material used was sufficiently characterized. Acceptance criteria for the individual characterization parameters of HBsAg were defined during characterization studies. Upon request a minimum number of tests were defined for calibration of any new reference material.

Stability

The stability data justify the proposed storage time of the HBsAg bulk drug substance.

2.2.8. Finished Medicinal Product

The Hexyon vaccine is a suspension for injection to be administered by the intramuscular route.

It is a combined vaccine which consists of the following antigens: Purified Diphtheria Toxoid (PDT), Purified Tetanus Toxoid (PTT), 2-component acellular pertussis (purified Pertussis Toxoid (PTxd) and purified Filamentous Haemagglutinin (FHA), Inactivated Poliomyelitis Virus (IPV), Hepatitis B surface Antigen (HBsAg) and Haemophilus influenzae type b polysaccharide conjugated to Tetanus protein (PRP-T). Aluminium hydroxide is added as adsorbant.

The composition of one human dose of the drug product Hexyon is given below.

Table 1: Composition of Hexyon vaccine, per human dose of 0.5 ml

Components*	Quantity per dose (0.5ml)	Function
Diphtheria toxoid	≥20IU	Active substance
Tetanus toxoid	≥40IU	Active substance
<i>Bordetella pertussis</i> antigens		Active substance
Pertussis toxoid	25µg	
Filamentous haemagglutinin	25µg	
Poliovirus (inactivated):		Active substance
Type1(Mahoney)	40DU	
Type2(MEF-1)	8DU	
Type3(Saukett)	32DU	
Hepatitis Bsurface antigen	10µg	Active substance
<i>Haemophilus influenzae</i> type b polysaccharide (polyribosylribitolphosphate)	12µg	Active substance
Conjugated to Tetanus protein(PRP-T)	22-36 µg	
Aluminium hydroxide, hydrated, for adsorption	0.6mgAl ³⁺	Adjuvant
Buffer solution	15 mg	Neutralization and osmolality adjustment
Disodium hydrogenphosphate		
Potassium dihydrogenphosphate		
Essential aminoacids		
Trometamol		
Saccharose		
Water for injections	Upto0.5ml	Diluent

Pharmaceutical Development

PDT, PTT, PTxd and FHA, IPV and PRP-T are currently licensed in well-established combination vaccines (e.g. Tetravac (DTaP-IPV) and Pentavac (DTaP-IPV/PRP-T)).

The antigen concentrations of these active ingredients per human dose of Hexyon are similar to those usually used in commercial Sanofi Pasteur paediatric vaccines. The concentration of PDT, PTT, PTxd FHA and IPV are the same as those in Tetravac and Pentavac. The PRP-T concentration was defined according to the formulation of the non-adjuvanted Act-Hib vaccine, for which a concentration of 10µg/dose was confirmed to ensure efficient protection. The PRP-T concentration in the Hexyon formulation was set at 12µg/dose to compensate the possible amount of PRP-T adsorbed onto aluminium hydroxide, which is expected to be less immunogenic than the non-adsorbed one, and to guarantee similarly at least 8 µg/dose of non-adsorbed PRP-T. Data obtained in phase I studies suggested that PRP-T adsorbed to aluminium hydroxide was less immunogenic than non-adsorbed PRP-T or plain PRP in healthy adult. Adsorption of conjugate PRP-T onto aluminium hydroxide led to a decrease of antibody responses to PRP. Both the internal data and the findings in the published literature therefore justify the rationale to avoid adsorption of PRP-T in the formulation.

The only new antigen in Hexyon is Hepatitis B surface antigen produced by the recombinant yeast *Hansenula polymorpha*. The HBsAg concentration was based on previous internal and external experiences: safe and immunogenic hepatitis B vaccines are commercially available since several decades. Hepatitis B antigen-containing vaccines have been formulated to contain 3 µg to 40 µg of HBsAg protein per millilitre (ml). For the infant/toddler targeted vaccines, hepatitis B content range from 1.5µg/dose to 10µg/dose. Dose response studies and randomized comparative trials between two yeast-derived recombinant HBsAg vaccines have shown repeatedly that a dose of 10 µg of recombinant HBsAg is the optimal antigen content to use for the infant/toddler immunization. For all hepatitis B antigen-containing combination vaccines evaluated in humans, the HBsAg, when used at the same content as with hepatitis B stand-alone vaccines, remains sufficiently immunogenic to elicit protective levels of anti-HBs. In addition, the two phase III clinical studies performed using the Sanofi Pasteur hepatitis B antigen, demonstrated its good immunogenicity performance in adolescents with a content of 10µg/dose. This HBsAg concentration of 10µg/dose has therefore been chosen in animals and in humans.

The appearance of the vaccine is a whitish and cloudy suspension with a pH value within 6.8-7.5 and an osmolality value between 300mOsmol/kg and 400mOsmol/kg. The physico-chemical and biological properties of the medicinal product are determined by the release tests.

To develop an immunogenic and stable hexavalent vaccine, an initial formulation of Hexyon was defined. The formulation process and composition were then improved from the initial formulation to the optimized formulation. In parallel, the manufacturing process has also evolved with respect to internalization of the site of production of the FBP and FP and a manufacturing up-scale from 50L to industrial scale of 250L. The FBP and FP manufacturing process improvements or changes from the initial formulation to the optimized formulation at industrial scale were described and justified in detail.

Hexyon vaccine is presented in single-dose glass vials or syringes (type I, Ph.-Eur) without needle or with one or two separate needles.

Glass container (vials and syringes) is of type I grade. During product development the initial elastomeric closures were changed to a more inert plunger stopper/stopper. Several compatibility studies (physicochemical and biological tests, extractable studies and available stability studies) demonstrate the compatibility between Hexyon vaccine and the chosen new container closure system.

Adventitious agents

All raw materials of ruminant origin used for the manufacture of DTacP-IPV-HepB-PRP-T vaccine comply with Ph. Eur. monographs 1483 and 5.2.8.

Certificates of suitability issued by EDQM were provided for all raw materials of ruminant-origin, or raw materials that contain materials manufactured from ruminant-origin.

All culture media containing raw materials of animal origin used in the manufacture of D, T, P, Hib, HepB and IPV drug substances and which are considered to be the main potential source of viral contaminations are heat steam sterilized or heat treated. These culture media can be considered free of adventitious agents.

In the IPV process, calf serum, cholesterol and trypsin are used, that are the main potential source of viral contamination. These raw materials of animal origin are tested by the manufacturer and are specifically treated to ensure the virus safety. In addition the manufacture of the trivalent concentrated bulk includes an inactivation step.

Manufacture of the product

The manufacturing process for the Hexyon Drug Product consists in three principal steps:

- Manufacture of the Final Bulk Product;
- Filling of the Final Bulk Product;
- Secondary packaging of the Filled Product.

Critical steps during the manufacture of the Final Bulk Product and the filling of the Final Bulk Product (FBP) are monitored by process parameters applied to ensure that all quality attributes of manufactured vaccine met the acceptance criteria.

FBP is formulated by sequential addition of the individual drug substances and excipients in a specific order to achieve a homogeneous and consistent formulation prior to filling (into vial or syringe). Sterility is tested at release and is ensured by means of validated aseptic process for the introduction of the aluminium gel and the FHA/PTxd during the formulation and by means of validated sterilizing filtrations for the other components.

Hexyon vaccine can be filled in syringes without attached needle or in vials. The filling equipment is appropriately prepared before steam sterilization using sterilization cycle parameters set to ensure final sterility. The FBP is kept at $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ in a stainless steel tank where it is stirred continuously during the filling step. The tank is connected to the filling machine that is supplied with the sterilized primary packaging components (syringes, plunger stoppers and tip caps or vials, stoppers and flip off caps). The filling process is described in detail and in-process controls for filling volume and homogeneity are applied. The filled product (FP) is inspected for container closure integrity.

Shipment is performed at controlled temperature and is subjected to adequate monitoring (check of sealing, temperature recording).

Validation data of critical manufacturing steps of Hexyon vaccine drug product demonstrate that the Final Bulk Product batches(MLE site) and the Final Product batches(MLE, VDR and Anagni sites) are consistently manufactured with the required quality attributes whatever the manufacturing sites.

Pharmacopoeial grade excipients used in the manufacture of Hexyon vaccine are tested according to Ph. Eur.

Non Pharmacopoeial grade excipients are adequately controlled. Each essential amino acid is separately compliant with their respective Ph. Eur. Monograph.

No excipients from human or animal origin and no new excipients are used for the formulation of Hexyon vaccine.

Product specification

The control of the drug product complies with European requirements.

The tests and methods used to control the Final Bulk Product (FBP) and the Filled Product (FP) are presented hereafter:

Table 2: Tests and methods - Final Bulk Product

Tests	Ph.Eur. / Methods
Osmolality measurement	Ph.Eur.2.2.35 Physico-chemical method
Free formaldehyde content	Based on Ph.Eur.2.4.18 Colorimetric assay
Bacterial and fungal sterility test	Ph.Eur.2.6.1 Membrane filtration
Histamine-Sensitizing Activity (HSA)	Ph.Eur.2067 Injection of the vaccine into mice by intraperitoneal route followed by the injection of an histamine base solution
Non-adsorbed Polyribosyl Ribitol Phosphate (PRP)	Ph.Eur.2.2.29 High Performance Anion Exchange Chromatography-Pulse Amperometric Detection (HPAEC-PAD)
Depolymerized PRP	
Per cent adsorption – Diphtheria toxoid	Rocket immune electrophoresis method
Per cent adsorption - Hepatitis B	Ph.Eur.2.7.1 ELISA Method
Diphtheria potency	Ph.Eur.2.7.6 Intradermal challenge test in guinea-pigs (injection of the vaccine into animals by intradermal route)
Tetanus potency	Ph.Eur.2.7.8 Challenge test in mice (injection of the vaccine into animals by subcutaneous route)

Pertussis immunogenicity	Ph.Eur.2.7.16 Immunogenicity test in mice (serological assay: ELISA method)
D-antigen content	Ph.Eur.2.7.1 ELISA method
Hepatitis B <i>In Vitro</i> Relative Potency(IVRP)	Ph.Eur.2.7.15 ELISA method

Table 3: Test and methods - Filled Product

Tests	Ph.Eur. / Methods
Appearance	Ph.Eur.2.9.20 Visual inspection
pH measurement	Ph.Eur.2.2.3 Potentiometric method
Extractable volume	Ph.Eur.2.9.17 Volume= mass/density
Aluminium content	BasedonPh.Eur.2.5.13 Complexometry assay(EDTA)
Bacterial and fungal sterility test	Ph.Eur.2.6.1 Membrane filtration
Pyrogen test	Ph.Eur.2.6.8 Measuring rise of body temperature in animals
Diphtheria identity	Ph.Eur.2.7.1 Luminex method Or as alternative Ouchterlony double gel diffusion
Tetanus identity	Ph.Eur.2.7.1 Luminex method Or as alternative Ouchterlony double gel diffusion
Pertussis identity	Ph.Eur.2.7.1 Luminex method Or as alternative Ouchterlony double gel diffusion
Poliomyelitis identity	Ph.Eur.2.7.1 Luminex method Or as alternative ELISA method
Hepatitis B identity	Ph.Eur.2.7.1 Luminex method Or as alternative ELISA method

Haemophilus identity

Ph.Eur.2.7.1

Luminex method

Or as alternative

Ouchterlony double gel diffusion

Most Analytical Procedures for FBP and FP testing are compendial methods and are in line with Ph. Eur. requirements. Since all in vivo assays are compendial methods, they were not specifically validated for Hexyon release testing for ethical reasons. Compendial tests for osmolality and bacterial fungal sterility (FBP) as well as pH and bacterial fungal sterility have been validated.

Non compendial tests (Free formaldehyde content; Non-adsorbed PRP/Depolymerized PRP; Per cent adsorption - Diphtheria toxoid (Rocket); Percent adsorption - Hepatitis B (ELISA); Hepatitis B In Vitro Relative Potency (IVRP) and D-antigen content (for FBP stage) as well as Aluminium content and Identity tests (for FP stage) were validated according to ICH Q2 (R1).

Initial formulation batch analysis data for 4 FBP lots and 7 FP lots were presented. For the optimised formulation batch analysis data for 6 FBP and 6 FP lots (vials and syringes) are available. The results presented demonstrate that all batches from the initial and optimized formulation comply with the defined specifications and therefore fully support manufacturing consistency.

The justifications of the release profile for FBP and FP commercial batches and its associated specifications are based on international requirements (Ph. Eur. monograph 2067, Ph. Eur. monograph 0153 and TRS 927), statistical analysis of batch results and the company's experience with licensed vaccines such as Tetravac (DTaP-IPV), Pediacel (DTaP-IPV-PRP-T) and Act-Hib. All results obtained with the optimized formulation batches meet these acceptance criteria.

Diphtheria potency limits set for Hexyon Activity ≥ 30 IU/dose, Lower fiducial limit ($P = 0.95$) of the estimated potency ≥ 20 IU/dose meet the WHO requirements. Compliance according to Ph. Eur. is given as the LCL of ≥ 20 IU/dose has been justified by relevant data on clinical lots.

Stability of the product

Stability studies were conducted to support the comparability of the initial and the optimized formulation.

In general, the results of the five stability studies support the shelf-life of the FBP and the FP and the storage conditions as defined in the SPC.

The studies were conducted using FBP manufactured at Marcy l'Etoile(MLE) and Drug Product filled in single-dose syringes without needle at MLE and in single-dose vials at Valde Reuil (VDR) and Anagni. The design and test program of the stability studies was in general satisfactory and the FBP and FP met the relevant requirements supporting the proposed shelf-life of the vaccine of 36 months when stored at $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

2.2.9. Discussion on chemical, pharmaceutical and biological aspects

No major objections were raised during the assessment of the quality part of the dossier.

The Applicant has responded satisfactorily to all of the other quality concerns and questions identified during the course of procedure.

IPV Drug Substance

Due to recent findings of PCV-1 and 2 contaminations in vaccines produced from Vero cells, a risk assessment as regards adventitious agents possibly introduced by starting materials but not detected by classical adventitious agents testing and the confirmation of absence of circovirus contamination in Vero cell banks, seed viruses and the IPV drug substance, were requested. The Applicant confirmed that the test program for the trypsin raw material covers circoviruses. Data demonstrating the absence of PCV-1 and 2 contaminants in working cell banks and seed lots were provided and specific tests were implemented as release tests.

HBsAg Drug Substance

The purity assay is performed as in-process test and as release test for the HBsAg bulk component. Additional validation data on linearity and accuracy provided by the Applicant confirmed that the assay is accurate and linear in a 90-100% range.

The lipids content test is performed as a release test for the HBsAg bulk component. The amount of lipids may be important for the immunogenicity of the vaccine and the HBsAg lots used in the clinical studies should be representative for the proposed lipid content acceptance criteria. This point was clarified by the Applicant and the proposed specification limits for the lipid content were shown to be clinically validated.

Drug Product

The chosen acceptance criteria for percent adsorption of Diphtheria Toxoid (at FBP), percent adsorption-Tetanus Toxoid and the test for Non-Adsorbed PTxd and Non-Adsorbed FHA by ELISA were clarified by the Applicant. No upper specification limit is intended to be introduced for percent adsorption of Diphtheria Toxoid in the FBP. Likewise, no specification limit is intended to be introduced for percent adsorption of Tetanus Toxoid in the FBP. The test for non-adsorbed PTxD and non-adsorbed FHA by ELISA are considered as a characterization test to be performed on the filled product in case of a process change that may impact the adsorption.

Additional Information was provided to justify the chosen stability limits. The end of shelf-life specification for depolymerised PRP was further justified and shown to be clinically validated.

In conclusion, information on development, manufacture and control of the drug substances and drug product has been presented in a satisfactory manner. The results of tests carried out indicate satisfactory consistency and uniformity of important product quality characteristics, and these in turn lead to the conclusion that the product should have a satisfactory and uniform performance in the clinic.

2.2.10. Conclusions on the chemical, pharmaceutical and biological aspects

The manufacturing process of Hexyon is considered to be well controlled. In-process controls, release and shelf life specifications indicate the high quality of the drug substances and the drug product.

The Quality of the product is considered to be acceptable when used in accordance with the conditions defined in the SmPC. Physicochemical and biological aspects relevant to the uniform clinical performance of the product have been investigated and are controlled in a satisfactory way.

Data has been presented to give reassurance on viral/TSE safety.

2.2.11. Recommendations for future quality development

In the context of the obligation of the MAHs to take due account of technical and scientific progress, the CHMP recommends the following points for investigation:

- DS – DT. The CHMP recommends replacement of the currently approved pre-ranges by definitive operating ranges for the fermentation and detoxification process of Diphtheria purified toxoid, when data on 30 batches are available.
- DS – Acellular pertussis. The CHMP recommends the applicant to submit the updated Certificate of Suitability (COS) R1-CEP-2000-155-Rev 04 for foetal bovine serum
- DS – HBsAg. The CHMP recommends the applicant to assess the HCP content on a large number of batches (minimum of 30 batches) by ELISA. If relevant, specification for the drug substance should be updated.
- DS – PRP-T. The CHMP recommends the applicant to change the container and closure system. A new flask made of High Density Polyethylene, with apolypropylene stopper, conforming to the Ph. Eur. tests
- DS – PRP-T. The CHMP recommends the applicant to revise the specification limit for residual cyanide once 100 PRP-AH batches are produced.
- DS – IPV. The CHMP recommends the applicant to measure the actual polysorbate 80 concentration in a minimum of 20 batches of final vaccine and provide the results to the Agency.
- The company is recommended to submit 36 months stability data on final lots derived from final bulk product showing amounts of depolymerized PRP close to 20%.

2.3. Non-clinical aspects

2.3.1. Introduction

Non-clinical pharmacological and toxicology studies were undertaken on Hexyon based on

- the CPMP Note for Guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines (CPMP/SWP/465/95),
- the Note for Guidance on Reproductive Toxicology: Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products (CPMP/ICH/386/95).

Based on these guidelines secondary pharmacodynamic, pharmacodynamic drug interaction, pharmacokinetics, genotoxicity and carcinogenicity studies were not considered necessary to be performed on Hexyon.

To address the non-clinical pharmacology of Hexyon, the immunogenicity evaluation of each active substance was assessed in release tests or characterization tests, in suitable animal models following the Ph. Eur. requirements.

2.3.2. Pharmacology

Primary pharmacodynamic studies

Release tests or characterization tests with final bulk products

For each Drug Substance, their potency/immunogenicity was assessed at the Final Bulk Product (FBP) stage through *in vivo* studies as release tests or as characterization tests. Overall, four FBP batches of the optimised formulation of Hexyon were tested, which were considered representative of the vaccine to be marketed. The results were all conform for the batches and are summarised below. For details about the tests, please refer to the section on Quality aspects discussed above.

Diphtheria Potency in Guinea Pigs

The criterion for acceptance based on statistical evaluation of the immune response is that the activity must be not less than 30 IU per 0.5 ml single human dose and that the lower confidence limit ($p = 0.95$) must be not less than 20 IU Diphtheria Toxoid per dose, when compared to the Diphtheria reference standard.

The results for diphtheria potency assay in guinea pigs of 42 (34-52) IU, 57 (43-82) IU, 76 (57-113) IU and 41 (28-58) IU were determined, respectively, for the four FBP batches tested.

Tetanus Potency in Mice

The criterion for acceptance based on statistical evaluation of the immune response is that the lower confidence limit ($p = 0.95$) must be not less than 40 IU Tetanus Toxin per dose, when compared to the Tetanus reference standard.

The results for tetanus potency assay in mice of 556 (280-853) IU, 584 (413-795) IU and 705 (485-1017) IU were determined respectively for three FBP batches. The tetanus potency of an additional batch was analysed with the former lethality method which was replaced by the Ph. Eur. and gives comparable results i.e. 893 (584-1243).

Pertussis Immunogenicity in Mice

The criterion of acceptance is that the anti-PTxd and anti-FHA antibody titres induced by the test vaccine are not significantly different ($p = 0.95$) than that of the reference vaccine.

The results for Pertussis Toxoid (PTxd) and Filamentous Haemagglutinin (FHA) assays in mice were all conform for the four batches tested.

Activity of Pertussis Vaccine on Bacterial Challenge

Protective effect of Hexyon was consistently shown for all three batches in this challenge model, with bacterial CFU counts in the lungs lower in Hexyon-vaccinated mice than in the non-immunized mice.

Poliomyelitis Immunogenicity in Rat

The potency was calculated by comparing the numbers of responders for the test vaccine to the number of responders for the reference vaccine (Pediace). The IPV potency in protecting units/dose of the four batches was not considered to be significantly less than the reference vaccine.

Haemophilus Immunogenicity in Mice

The criterion of acceptance is that not less than half the vaccinated mice show a titre not less than four times that of the pooled control serum. To be conformed, the batches must induce a humoral response in more than half of the mice.

The mice immunized with the different batches were all responders. The batches met the criterion of acceptance and were considered conform.

Hepatitis B Potency in Mice

The ED₅₀ (efficient dose in µg that enables a 50% seroconversion at D42 after immunization) relative to the reference vaccine was determined. The criterion of acceptance is that the upper confidence limit (p=0.95) was not less than 1.0.

All four batches of Hexyon met this criterion.

Assessment of antigenic interference in mice

Study Objective and Design:

To investigate the possible antigenic competition between HBsAg and PRP-T by following the magnitude of humoral response elicited against each of these two antigens.

Rationale: HBsAg and PRP-T were selected because 1) within the Hexyon formulation HBsAg was considered the only new antigen produced from a novel source (*Hansenula polymorpha* yeast), and 2) both antigens were identified as the most susceptible to antigenic interference based on literature review.

In parallel, to assess:

- the effect of the aluminium hydroxide on the HBsAg and PRP-T immune responses
- the polarization and persistence of immune responses induced by both antigens

Group Definition and Treatment:

One hundred NMRI mice (7 weeks, female) were distributed in 10 groups of 10 mice. Each group received either HBsAg and/or PRP-T, alone or mixed with D, T, aP, IPV antigens, with or without ALOOH as adjuvant (Table below). An additional group of 10 randomized naive mice of the same delivery was used to collect blood samples for the establishment of a baseline for all ELISA titrations.

Table 4:

Group (Mouse #)	Inoculum	Total Al ⁺⁺⁺ / human dose
1 (1 to 10)	HBsAg without ALOOH	0
2 (11 to 20)	PRP-T without ALOOH	0
3 (21 to 30)	HBsAg + PRP-T without ALOOH	0
4 (31 to 40)	HBsAg + ALOOH	0.6 mg
5 (41 to 50)	PRP-T + ALOOH	0.6 mg
6 (51 to 60)	HBsAg + PRP-T + ALOOH	0.6 mg
7 (61 to 70)	Hexavalent vaccine (D, T, aP, IPV, Hepatitis B, Hib + ALOOH)	0.6 mg
8 (71 to 80)	Hexavalent vaccine without ALOOH	0.046 mg brought by adsorbed PTxd and FHA
9 (81 to 90)	(HBsAg + ALOOH) + (PRP-T + D, T,aP ,IPV + ALOOH) in separate sites	1.2 mg (0.6 mg / injection site)
10 (91 to 100)	(PRP-T + ALOOH) + (HepB + D, T ,aP ,IPV + ALOOH) in separate sites	1.2 mg (0.6 mg / injection site)

These different products under test contained the same amount of active ingredients as in the hexavalent vaccine. Their formulations were also identical to that of the hexavalent vaccine, except for ALOOH content in groups 8, 9 and 10, as indicated above.

Immunization was implemented by injection three times at 3-week intervals by intramuscular route. The kinetics of anti-HBsAg and anti-PRP-T specific IgG antibody responses were monitored over a 16 week period of time. These immune responses were compared in the presence or absence of aluminium hydroxide adjuvant, and in combination or not with the other vaccine antigens (D, T, aP, IPV).

Results:

Humoral immune response to HBsAg – effects of ALOOH and PRP-T and other Antigens

ALOOH increased significantly the anti-HBsAg IgG antibodies (especially IgG1 levels). Mixing HBsAg with PRP-T and D, T, aP, IPV increased the specific IgM and IgG responses to HBsAg as well, although PRP-T alone failed to do so. This adjuvant-like positive effect of the antigens was not observed anymore if ALOOH was present, but no negative interferences could be noticed either. In a vaccine formulation containing ALOOH, the addition of PRP-T and/or D, T, aP, IPV antigens resulted in stronger IgG2a immune responses specific for the Hepatitis B antigen.

Th1 / Th2 Polarization of the anti-HBsAg Responses

The addition of ALOOH significantly increased the levels of anti-HBsAg IgG1 (but not of IgG2), resulting in a more Th2 biased response. In the complete mixture, the Th2 polarizing effect of ALOOH was partially balanced by the addition of the PRP-T antigen, which by itself, increased more specifically the anti-HBsAg IgG2a levels (Th1-like polarizing effect). Therefore, the overall IgG1 / IgG2a ratio was not significantly modified, but the titres of both anti-HBsAg IgG1 and IgG2a were significantly increased (0.5 log) by ALOOH and by PRP-T in the final combination vaccine. Overall, an “adjuvant-like” effect of

PRP-T on the HBsAg specific IgG2a titres could be observed, when PRP-T was added to HBsAg alone or mixed with the other hexavalent antigens.

HBsAg Antibody Persistence over Time

Anti-HBsAg IgG (including IgG1 and IgG2a) reached a peak on week 8, and then only, very slowly decreased during the following weeks, whereas a more rapid decline of anti-HBsAg IgM titres is observed. The anti-HBsAg IgG titres observed at week 16 always remained high and superior to 4 log except for group 1 (HBsAg without AIOOH), suggesting the induction of an anti-HBsAg memory response in all groups including the one of the hexavalent vaccine.

Humoral immune response to PRP-T – effects of AIOOH and HBsAg and other Antigens

The presence of the AIOOH did not seem to modify anti-PRP-T IgG titres when it was injected alone, but tended to increase the anti-PRP-T response in the presence of HBsAg and the other antigens. In particular, anti-PRP-T IgG titres elicited by the hexavalent vaccine increased more rapidly and reached higher levels than those induced by the PRP-T administered alone. In addition, the hexavalent formulation emerges as the best over time. A similar trend for an increase in anti-PRP-T titres when other antigens were added to the vaccines was also observed for IgG1.

Th1 / Th2 Polarization of the anti-PRP-T Responses

PRP-T injected alone without AIOOH induced a slightly Th2 biased response (measured via IgG1 / IgG2a ratio). The addition of AIOOH moderately increased the anti-PRP-T IgG1 titres, but more markedly when PRP-T was mixed with HBsAg and other antigens. In absence of AIOOH, this increase in IgG1 due to addition of HBsAg and/or of the other antigens was less efficient. Therefore, addition of HBsAg and or of the D, T, aP, IPV, PRP-T combination increased anti-PRP-T IgG1 and Th2 polarization in presence of AIOOH.

PRP-T Antibody Persistence over Time

Anti-PRP-T IgG antibodies decreased less rapidly and were more stable when the PRP-T was injected in the presence of AIOOH and with HBsAg and all other antigens.

Secondary pharmacodynamic studies

No secondary pharmacodynamics studies were conducted as no specific risks were identified with the candidate vaccine in line with the EMA "Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicology testing of vaccines" (CPMP/SWP/465/95)).

Safety pharmacology programme

No dedicated safety pharmacology study was performed with Hexyon as no cardiotoxic, respiratory or neurotoxic specific risks were identified in line with the EMA "Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines" (CPMP/SWP/465/95).

Pharmacodynamic drug interactions

No pharmacokinetic studies were performed, which is in accordance with Regulatory Guidelines quoted above.

2.3.3. Pharmacokinetics

No pharmacokinetic studies were performed, which is in accordance with Regulatory Guidelines quoted above.

2.3.4. Toxicology

The nonclinical safety of Hexyon was evaluated in three rabbit studies: two repeat-dose toxicity studies, which included systemic toxicity evaluation and a local tolerance assessment, which evaluated both the initial and optimized vaccine formulations. This investigative local tolerance study (with limited assessment of systemic toxicity) was conducted to follow up on some local lesions observed in batch release tests in guinea pigs.

Single dose toxicity

A single dose toxicity study was not considered necessary as the vaccine is intended to be used with repeated administrations.

Repeat dose toxicity

Repeated-dose Intramuscular Study in New Zealand White Rabbits.

The study was designed to determine the toxicity of Hexyon (final bulk product), when administered 5 times at 2-week intervals by intramuscular route to male and female New Zealand White Rabbits, and to evaluate the recovery of potential effects after a two-week treatment-free period.

New Zealand White rabbits (8 animals/sex/group, approximately 12 weeks old) randomly assigned to study groups received a 0.5 ml intramuscular injection of 0.9% saline (Group 1) or Hexyon (equivalent to one human dose; Group 2) on Study Day (SD) 1, 15, 29, 43, and 57. Injections rotated between sites in the right and left thighs (dose sites 1 and 2, respectively). Four animals/sex/group were sacrificed each on SD 58 and 71. Parameters evaluated included mortality, clinical and cage side observations (≥ 2 daily), dermal Draize observations (immediately following each dose, daily for the three days after each dose (daily observations continued for each injection site noted with findings), and weekly in between), body weights (study Day 1, weekly thereafter, and at termination (fasted)), food consumption (daily, unless interrupted for study related events), ophthalmologic examinations (Prior to first dose, SD 3, and within 5 days of sacrifice), clinical pathology (SD3, 58, and 71), immunogenicity (anti-Diphtheria antigen only, SD58), organ weights, gross pathology, and histopathology (SD58, SD71).

Results:

Under these study conditions, repeated intramuscular injections of Hexyon in New Zealand White Rabbits did not result in toxicologically relevant changes in mortality, clinical observations, body weights, body weight gains, food consumption, or organ weights.

Treatment did result in a slightly increased level of Draize observations following the last injection, variations in some clinical pathology parameters probably linked to the inflammatory and immune reactions induced by a vaccine which are generally reversible, and gross pathology findings at the injection sites associated with histopathology findings of inflammation were still observed at the end of the treatment-free period. No sign of recovery of local injection site reactions was observed at the end of 14-day recovery period, suggesting a need for longer period of time for reversibility

Repeated-dose Intramuscular Study in New Zealand White Rabbits

The objective of the study was to evaluate the local tolerance and the potential systemic toxicity of the test item, Hexyon, after five intramuscular injections at 2-weekly intervals in New Zealand White rabbits, followed by a 1-day or 14-day observation period.

The batch used for this study, which was evaluated in this final stage of Hexyon development, was representative of the vaccine to be marketed. The study aimed to bridge the first repeat-dose toxicity study, to confirm the nonclinical safety profile, and eventually to support the safety of this optimized formulation.

The study design was the same as the first repeat-dose toxicity study presented above.

In addition, immunogenicity of Diphtheria, Tetanus, and Hep B antigens was assessed for all animals with blood samples collected prior to treatment, on SD58 and SD 71.

Results:

Five intramuscular injections of Hexyon vaccine at 2-week intervals were clinically well tolerated in the male and female rabbit. Toxicological findings were restricted to a persistent inflammatory reaction at the injection sites associated with a transient increase in neutrophil counts. Stimulation of the lymphoid tissues was also noted. These observations are consistent with the results typically recorded after the administration of an aluminium hydroxide adjuvanted vaccine.

The study was in general considered adequately designed, although the 14-day recovery period was not long enough for this study to see a sign of reversibility of findings of lymphoid tissue stimulation and histology findings at injection sites. The species was relevant and exposed to the vaccine as suggested by immunogenicity data.

Overall, the study with optimized formulation of Hexyon did not raise major safety concerns.

Genotoxicity

Genotoxicity of the new process residues in association with Hep B manufacturing was investigated based on literature search [i.e., using information from marketed vaccines, regulatory guidance and available toxicity data]. None were identified at levels of toxicological concern which could pose risk for the infant/toddler population after intermittent use in a vaccine product. A dedicated genotoxicity study was therefore not required in line with relevant regulatory Guidelines quoted above.

Carcinogenicity

In accordance with EMA "Note for guidance on preclinical pharmacological toxicological testing of vaccines" (CPMP/SWP/465/95), carcinogenicity studies were not considered necessary as the exposure to the vaccine is short term.

Reproduction Toxicity

In accordance with EMA “Note for guidance on preclinical pharmacological toxicological testing of vaccines” (CPMP/SWP/465/95) and WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines no reproductive or developmental toxicity studies were conducted with Hexyon as the target population is infants and toddlers only. Information on reproductive organs effects was obtained during the repeat dose toxicity studies and no evidence of toxicity was observed.

Toxicokinetic data

Not Applicable

Local Tolerance

Investigative local tolerance and repeated-dose study in the Female Rabbit following 4 administrations by I.M. Route

The objective of this investigative study was to determine the systemic toxicity and the local tolerance of three different batches of Hexyon following four intramuscular administrations at two-week intervals to the Female New Zealand White rabbits.

The design of this investigative rabbit study was similar to that of the first repeat dose toxicity study but the focus was on local tolerance. There were some minor differences in design, which were as follows: four, not five, doses were administered intramuscularly; the injection sites were in the dorso lumbar area instead of the thigh (allowed four separated sites, instead of two); only the sites of injection and any abnormal tissues were examined microscopically, and the last sacrifice time was extended to 30 days post the last dose (as the lesions observed in guinea pig tests appeared late after the injection).

Four groups of 10 females received 0.5 ml of batches of Hexyon or saline control via intramuscular injection on days 0, 14, 28 and 42.

All animals were observed for morbidity/mortality at least twice daily and for clinical signs and local reactions at the injection sites at least once daily. A full clinical examination was performed at least weekly. Ophthalmological examinations were performed pre-test and on days 2 and 43 (two days after the first injection and one day after the last injection, respectively). The recovery animals were also examined on day 56 (two weeks after the last injection). All animals were weighed weekly. Food consumption was measured daily for each animal. Clinical pathology samples were collected for clinical laboratory determinations from all remaining rabbits once pre-test and on days 2, 43, 57 and 72. Five females from each group were sacrificed one day after the last dose (day 43); the remaining animals were sacrificed 30 days after the last dose (day 72). Selected organs were weighed and a full tissue list was taken and preserved. Histopathology examinations were performed on the injection sites and any organ/tissue with gross lesions.

Results

Four intramuscular injections of all three batches of Hexyon at 2-week intervals were clinically well tolerated in the female rabbit. Toxicological findings were confined to inflammatory reactions at the injection sites with an transient increase in neutrophil counts noted one day after the last injection. There was no sign of reversibility of these reactions 30 days after treatment, and the severity of inflammatory reactions differed between the batches slightly.

Histological changes were noted at the injection sites in all treated groups and were mainly characterized by inflammatory infiltrate with foam cell aggregate (mainly macrophages), presence of amorphous material, cell debris and mixed inflammatory cells. The mixed inflammatory cells appeared to be slightly more severe in animals that received vaccine from two of the three batches tested. The inflammatory reactions (foam cell aggregate) were still present in the treated groups 30 days after treatment, suggesting the absence or a slow reversibility of these findings. Other inflammatory changes considered to be treatment-related, such as amorphous material with cell debris and mixed inflammatory cells were seen very infrequently and with a low severity, suggesting these changes were not entirely reversible after 30 days.

The patterns of noted abnormalities, expected or unexpected (e.g., mean globulin levels and A/G ratios, mean cholesterol level, heart weight, etc.), appear to differ between this study and the above two standard studies.

Overall, this investigative study using I.M. route of administration in rabbits did not reveal unexpected local reactions (as seen in a release test in guinea pigs using subcutaneous route).

Since for Alum-adsorbed vaccines, the I.M. route is a preferred route of administration, the results of this rabbit study were considered predictive of human reactions.

Other toxicity studies

Not applicable.

2.3.5. Ecotoxicity / environmental risk assessment

No toxicity to the environment is expected for the components of Hexyon. The justification of the applicant for not carrying out the studies for an environmental Risk Assessment (ERA) was considered acceptable.

2.3.6. Discussion on non-clinical aspects

The release/characterization tests have demonstrated immunogenicity or potency of each active substance of Hexyon in suitable animal models, using Final Bulk Product batches. Either the pre-defined acceptance criteria were met, or Hexyon was noted to be similar to a reference vaccine, in these tests.

The immunogenicity of the new HBsAg antigen was further demonstrated in a dedicated pharmacological study in NMRI female mice where experimental batches were used. In this study, antibody response to HBsAg was significantly augmented in the presence of AIOOH adjuvant (0.6 mg in 0.5 mL vaccine formulation), with some extent of adjuvanting effect also seen for the PRP-T antigen. Furthermore, the addition of AIOOH did not alter the persistence and IgG1/IgG2a balance of humoral responses to these two antigens. However, open question remains as to whether the 0.6 mg of AIOOH is representing an optimal amount (or resulting in optimal Adjuvant : antigens ratio(s)). This question is pertaining to the EMA adjuvant Guideline, and is more an issue from the benefit/risk perspective (satisfactory immunogenicity/efficacy with minimum reactogenicity). It is acknowledged, however, that the question may best be addressed in a clinical setting if necessary.

Also noteworthy is that the new Hep B antigen was demonstrated well compatible with the PRP-T antigen and did not undergo any negative interference from any component antigens of Hexyon in the presence or absence of AIOOH adjuvant. However, antigen competition analyses were not performed on other four antigens, and this failure to measure antibody responses to each of Hexyon's antigens was considered a downside of this pharmacology study, according to the WHO and EMA Guidelines. However, the applicant presented 3-year persistence data from A3L26 clinical study (see further details under clinical aspects below), revealing similar antibody or protective responses to antigens D, T and aP, which hints towards the absence of significant antigen interference.

A dedicated safety pharmacology study was unnecessary for Hexyon, according to the regulatory guideline. In view of observed relative heart weight change initially raised during the Hexaxim Article 58 Procedure the applicant provided information on historical ranges of this parameter supporting the view that the vaccine had no significant adverse effect on heart.

Overall, the pharmacology programme designed for Hexyon well considers the nature of the vaccine (combined, adjuvanted, with a novelty of including new Hep B antigen) and can be generally considered adequate. No additional non-clinical studies are considered necessary.

The nonclinical safety of Hexyon was evaluated in three repeated dose and local tolerance toxicity studies (all GLP-compliant) in NZW rabbits. The animals developed specific antibodies against Hexyon's antigens analysed, verifying animal exposure and relevance of the model. Notably, these studies were designed to well reflect clinical exposure, including the use of I.M. route of vaccine administration, full human dose, and 5x dosing in two standard toxicity studies. The use of reduced dosing intervals (2-weeks) in these studies aligns with the WHO Guideline, and can also be considered appropriate even from a booster response viewpoint, for the last injection(s). Other aspects of study designs (endpoints, timing of blood sampling, recovery groups, etc.) as well as the use of final bulk product (initial or optimized formulation) also well meet regulatory expectations.

The vaccine-related effects, normally expected or indicative of immune stimulation and inflammatory responses, have been noted, including clinical signs of erythema and/or edema at injection sites (minimal intensity) in two studies, increases in WBC (neutrophils) in all three studies and increased globulin levels associated with lower A/G ratios in two studies, the increased lymph node weight and the development of germinal centers (minimum to slight) in spleen and lymph nodes in one study, and the chronic active inflammation in histology (mainly macrophage infiltrate, minimum to slight in intensity) at injection sites in all three studies. These immune reactions- or inflammation-related effects were generally reversible, with the exception for lymphoid tissue stimulation and for injection site inflammation, where no sign of reversibility was noted after 14-day or up to 30-day recovery, respectively.

Notably, a healing process following inflammation or onset of recovery was suggested by the presence of fibroplasia / fibrosis in interstitium/fascia and myofiber regeneration (minimum intensity) noted in one study, or the presence of very scarcity of amorphous material with cell debris and mixed inflammatory cells and with a low severity noted in another study. Further nonclinical studies aiming to expand this finding/effect on reversibility would not be expected to provide additional information and are therefore deemed unnecessary for this initial MAA. Further immunotoxicity study following routine tiered approach is not applicable to vaccine products and is therefore not needed. The persistence of histological chronic inflammation, together with empirical selection of 0.6 mg quantity of AIOOH for 0.5 mL of Hexyon dose, calls for doubts about the optimum of vaccine antigen/AIOOH ratio from the immunogenicity/safety perspective. Nonetheless, the chronic histological finding has been reflected in SmPC of the product.

In addition, two studies indicated relative heart weight increase at the end of a 14-day recovery period. However, historical control values of relative mean heart-to-body weight ratio of two testing

facilities showed that the observed changes lie within historical range or are broadly comparable to historical control values. This was therefore considered of no relevance and no further studies/data are considered necessary.

Overall, the general toxicity studies did not reveal vaccine-related systemic effects that are considered to be of toxicological significance.

Genotoxicity of process residues in association with Hep B manufacturing was investigated based on literature search [i.e., using information from marketed vaccines, regulatory guidance and available toxicity data]. None were identified at levels of toxicological concern which could pose risk for the infant/toddler population after intermittent use in a vaccine product. A dedicated genotoxicity study is deemed unnecessary, according to relevant regulatory Guidelines.

Carcinogenicity and reproductive and developmental toxicity studies are not applicable to Hexyon.

2.3.7. Conclusion on the non-clinical aspects

Overall, the release/characterization tests have demonstrated immunogenicity or potency of each active substance of Hexyon in suitable animal models, using four final bulk product batches of the optimized formulation. Either the pre-defined acceptance criteria were met, or Hexyon was noted to be similar to a reference vaccine, in these tests.

The general toxicity studies did not reveal vaccine-related systemic effects that are considered to be of toxicological significance.

2.4. Clinical aspects

2.4.1. Introduction

GCP

The Clinical trials were performed in accordance with GCP as claimed by the applicant.

A GCP inspection was undertaken in Mexico and Peru for study sites involved in study A3L04. No major or critical findings were reported, GCP compliance was attested. Regarding nonclinical aspect, no inspection was required.

The applicant has provided a statement to the effect that clinical trials conducted outside the community were carried out in accordance with the ethical standards of Directive 2001/20/EC.

All clinical trials were carried out outside of the European Union.

- **Tabular overview of clinical studies**

Table 5: Tabular overview of clinical studies

Study Identifier	Title	Trial Period (FVFS to LVLS)	Third Country
A3L01	Phase-I Safety of a Booster Dose of Either the Investigational DTaP-IPV-HB-PRP~T Combined Vaccine or HEXAVAC in Healthy Argentinean 16- to 19-Month-Old Toddlers	19 January 2004 - 04 March 2004	Argentina
A3L02	Phase II Immunogenicity Study of a DTaP-IPV-HB-PRP~T Combined Vaccine Compared with PENTAXIM and Engerix B PEDIATRICO at 2, 4, and 6 Months of Age in Healthy Argentinean Infants	26 October 2004 - 10 November 2005	Argentina
A3L16 (Booster phase of A3L02)	Immunogenicity Study of the Antibody Persistence and Booster Effect of PENTAXIM at 18 Months of Age Following a Primary Series of DTaP-IPV-HepB-PRP-T Combined Vaccine or of PENTAXIM and ENGERIX B PEDIATRICO at 2, 4, and 6 Months of Age in Healthy Argentinean Infants	15 February 2006 – 02 November 2006	Argentina
A3L04	Large Scale Safety Study of a DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Combined Vaccine, in Comparison to Tritanrix-Hep B/Hib and OPV Administered at 2, 4, and 6 Months of Age in Latin American Infants	17 July 2006 – 02 January 2008	Peru - Mexico
A3L10	Immunogenicity of DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Combined Vaccine Compared with PENTAXIM and ENGERIX B at 2-3-4 Months Primary Schedule in Healthy Turkish Infants	01 June 2006 – 18 June 2007	Turkey
A3L22 (Booster phase of A3L10)	Immunogenicity and Safety Study of a Booster Dose of DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Combined Vaccine at 15 to 18 Months of Age Following a Primary Series at 2, 3 and 4 Months of Age in Healthy Turkish Infants	14 December 2007 – 07 July 2008	Turkey
A3L11	Lot-to-Lot Consistency Study of DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Vaccine Administered at 2-4-6 Months of Age in Healthy Mexican Infants	14 November 2006 – 13 June 2008	Mexico
A3L21 (Booster phase of A3L11)	Immunogenicity Study of the Antibody Persistence and Booster Effect of the DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Combined Vaccine at 15 to 18 Months of Age Following a Primary Series of DTaP-IPV-Hep B-PRP-T or Infanrix hexa Administered at 2, 4, and 6 Months of Age in Healthy Mexican Infants	26 March 2008 – 28 May 2009	Mexico
A3L12	Immunogenicity Study of a DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Combined Vaccine in Comparison to Infanrix hexa, Both Concomitantly Administered with Prevenar at 2, 4, and 6 Months of Age in Thai Infants	22 October 2006 – 19 November 2007	Thailand
A3L15 (Primary Series)	Immunogenicity Study of a DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Combined Vaccine in Comparison to CombAct-Hib Concomitantly Administered with Engerix B Paediatric and OPV at 6, 10, and 14 weeks of Age in South African Infants	28 August 2006 – 27 November 2007	Republic South Africa
A3L15 (Booster Phase)	Immunogenicity Study of a DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Combined Vaccine in Comparison to CombAct-Hib Concomitantly Administered with Engerix B Paediatric and OPV at 6, 10, and 14 weeks of Age in South African Infants	28 January 2008 – 04 February 2009	Republic South Africa
A3L17	Immunogenicity Study of DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Combined Vaccine in Comparison to Infanrix hexa,	23 May 2008 – 12 May 2009	Peru

Study Identifier	Title	Trial Period (FVFS to LVLS)	Third Country
	at 2-4-6 Months of Age in Healthy Peruvian Infants		
A3L24	Lot-to-Lot Consistency Study of DTaP-IPV-HepB-PRP-T Vaccine Administered at 2-4-6 Months of Age in Healthy Latin American Infants Concomitantly with Prevenar and Rotarix	03 August 2010 – 02 May 2011	Colombia –Costa Rica
A3L26	Antibody Persistence in Healthy South African Children After Primary Series and Booster Vaccination With an Investigational (DTaP-IPV HepB-PRP-T) or Control Vaccines	29 April 2010 –07 Sep 2011	Republic South Africa

2.4.2. Pharmacokinetics

As mentioned in the Note for Guidance on Clinical Evaluation of New Vaccines (CHMP/VWP/164653/2005), “Pharmacokinetic studies are usually not required for vaccines. However, such studies might be applicable when new delivery systems are employed or when the vaccine contains novel adjuvants or excipients”. As Hexyon is an aluminium hydroxide adjuvanted vaccine for intramuscular (IM) injection and contains an established amount of active drug substances, it was found acceptable that the applicant did not conduct pharmacokinetic (PK) studies during the clinical development of Hexyon.

2.4.3. Pharmacodynamics

Hexyon is adjuvanted with an established adjuvant, aluminium hydroxide, which enhances the immune response. The quantity of aluminium within Hexyon (600 µg Al+3/0.5 ml dose) does not exceed that of other marketed vaccines, which may contain up to 1.25 mg per dose in accordance with European Pharmacopoeia monograph 0153 requirements.

According to available literature, antigenuria has been detected in some instances following receipt of a vaccine containing Hib antigen. The only clinical implication is that urine antigen detection may not have diagnostic value in suspected cases of Hib disease occurring within 2 weeks of immunization. No specific evaluation has been performed for the Hexyon file as this finding has no clinical significance.

The pharmacological profile of Hexyon is represented by its immunogenicity profile evaluated in the clinical trials submitted. No dose-response effect study has been generated through this program as knowledge for dosing of almost all the antigens constituting Hexyon is well established through the clinical and post-marketing experiences with Pentaxim, a diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), poliomyelitis (inactivated, adsorbed) and haemophilus influenza type b conjugate vaccine manufactured by Sanofi Pasteur.

No dose-finding study was performed for the new Hep B antigen. Hep B containing vaccines are usually formulated to contain 3 to 40 µg of rHBsAg per millilitre, and for the infant/toddler targeted vaccines their content ranges from 1.5 to 10 µg per dose.

Dose response studies and randomized comparative trials between 2 yeast-derived rHBsAg vaccines reported in the literature have shown repeatedly that a dose of 10 µg of rHBsAg is the optimal antigen content to use for the infant and toddler vaccines. In addition, for all Hep B valence containing combination vaccines evaluated in humans, the HBsAg, when used at the same content as with Hep B

stand-alone vaccines, remains sufficiently immunogenic to elicit protective levels of anti-Hep B antibodies.

2.5. Clinical efficacy

The studies conducted so far are consistent with the WHO recommendations and cover different primary vaccination schedules including the WHO's Expanded Programme of Immunisation (EPI) schedule as well as booster vaccination and concomitant use studies (MMRV, Rotavirus vaccine and Prevenar). Additionally, the difference of vaccine efficacy with as well as without Hepatitis B birth dose has been tested. Concomitant use together with Meningococcus vaccine or the additional application of HB IG has not been evaluated.

The major difference compared to the previous assessment of the same product under Article 58 (Hexaxim, EMEA/H/W/2495) is the applicability of the studies conducted worldwide to the EU situation. The only Caucasian population was studied in Turkey. The applicant stated that additionally to the current provided clinical data package three studies are already planned to give further information on EU-specific vaccination schedules ("3+1" versus "2+1").

Studies have been conducted in countries of nearly all continents and covering all major ethnicities (Hispanic, Asian, African and Caucasian).

For control acellular as well as whole cell Pertussis vaccines have been used. For the Hepatitis B component stand-alone as well as combination vaccines containing Hepatitis B have been used. For the polio-component control vaccines included inactivated as well as live-Polio vaccines.

There are no formal efficacy studies all studies evaluating efficacy use established immunogenicity correlates or surrogates of protection.

In the primary vaccination studies base-line blood draws were only made for the assessment of antigens specified in the primary (or secondary) endpoints but all booster studies have pre-vaccination blood draws.

Data from studies A3L24 (concomitant-use and lot-to-lot-consistency study) and A3L26 (long-term antibody follow-up to 3,5 and 4,5 years of age) have been assessed within this procedure. The data from A3L24 has previously been assessed in the frame of a Type II Variation procedure for the article 58 product Hexaxim (EMEA/H/W/2495/II/01) which received a positive Opinion.

2.5.1. Dose response studies

No formal dose response studies have been made as most valences in the vaccine are identical to other licensed multivalent vaccines by this company. Only HepB and PRP have been increased (PRP) or newly formulated (HepB).

2.5.2. Main studies

In the figure and table below the 12 main studies submitted for this application are presented. All together 3424 infants received 3 doses in the primary series and 1511 toddlers (in total 4436 with study A3L24) received a booster dose. Different immunization schedules and different vaccines for

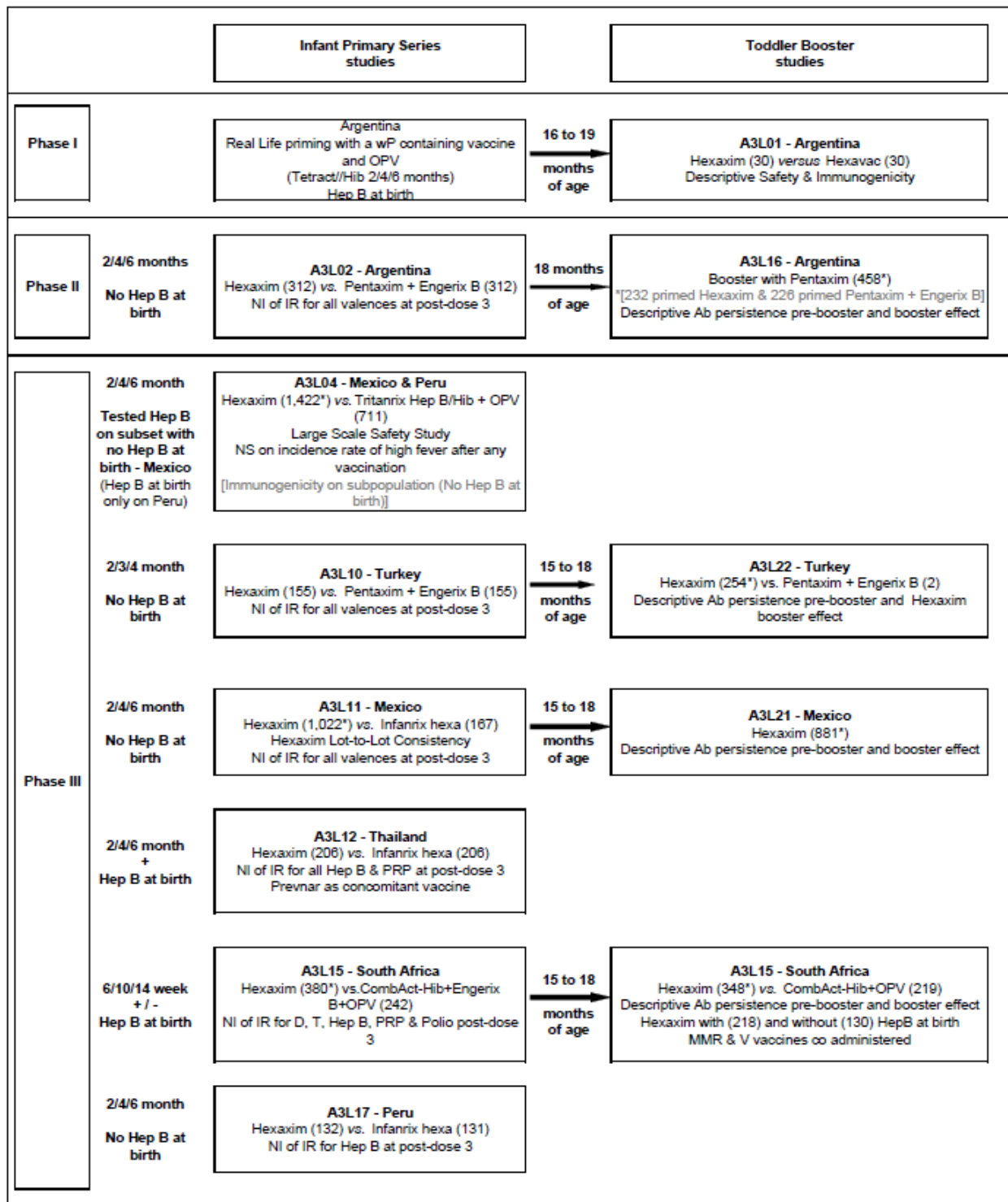
comparison have been used; in some studies subjects had received an additional HepB dose at birth. In some studies BCG was given according to local standards.

Table 6: Schematic Overview of the Clinical Development Plan of Hexyon

Clinical study	Primary series					Booster		
	IMMUNOGENICITY				SAFETY	IMMUNOGENICITY		SAFETY
	Dosing schedule	Non-inferiority	Lot to lot consistency	Co-adm.		Dosing schedule	Co-adm.	
A3L01	NA				NA	√ 16-19 m n=30	NA	√ n=30
A3L02/A3L16	2, 4, 6 m No Hep B at birth	√ n=260	NA	NA	√ n=312	NA (Pentaxim booster only)		NA
A3L11/A3L21	2, 4, 6 m No Hep B at birth	√ n=695	√ n=695	NA	√ n=1022	√ 15-18 m n=177*	NA	√ n=881
A3L17	2, 4, 6 m No Hep B at birth	√ n=132	NA	NA	√ n=132	NA		NA
A3L12	2, 4, 6 m + Hep B at birth	√ n=189	NA	√ n=189 Prevenar	√ n=206	NA		NA
A3L04	2, 4, 6 m + / - Hep B at birth	√ n=183	NA	NA	√ n=1423 (Non-superiority) + / - Hep B at birth	NA		NA
A3L10/A3L22	2, 3, 4 m No Hep B at birth	√ n=145	NA	NA	√ n=155	√ 15-18 m n=114*	NA	√ n=252
A3L15	6, 10, 14 weeks + / - Hep B at birth	√ n=220	NA	NA	√ n=380	√ 15-18 m n=320	√ n=320 MMR & V	√ n=348
A3L24	2, 4, 6 m + Hep B at birth	√ n=935	√ n=935	N = 359† (Prevenar 7) N = 181 (Rotarix)**	√ n=1030	NA	NA	NA
TOTAL	-	2759	1630	548 (Prevenar 7) 181 (Rotarix)**	4660	641	320	1511†

Immunogenicity data: PP; Safety data: SafAS √ parameter studied; * Hexyon primary series group boosted with Hexyon; † or 1276 if excluded subjects primed with control vaccine during primary series and boosted with Hexyon

Figure 1: Summary of Hexyon clinical development Plan



Nb of subjects are presented on ITT: NI: Non inferiority; NS : Non superiority; IR : Immunoresponse

Eight studies (5 primary, 3 booster) were conducted in Hispanic infants and toddlers. 2 studies each (1 primary and 1 consecutive booster study) were conducted in African and Caucasian infants and toddlers. One study was conducted in Asian infants (primary vaccination).

The new drug substance HBsAg (produced in Hansenula polymorpha yeast) has been tested in a monovalent investigational vaccine in two Phase III studies (PAL 02 and PAL03, 10 µg for adolescent

and 20µg/dose 16 to 45 years of age). These studies were randomized, comparative, blind-observer designs: one in Argentina (344 participants aged 10–15 years) and one in Uruguay (344 participants aged 16–45 years). The clinical results of these studies confirmed the safety and immunogenicity profiles of the new stand-alone Hep B antigen using both dose schedules. Even if no study reports are available for these two studies yet, taking into account the studies with the multivalent candidate vaccine already, they were not considered relevant for the assessment of the candidate vaccine.

The studies included in this application consist of the following:

Primary vaccination studies

Phase II:

- Study **A3L02** in Argentina also uses acellular Pertussis and inactivated Polio components in the comparator. No BCG was given at birth. Corresponding booster study: **A3L16**.

Non-inferiority for all valences.

Phase III:

- Study **A3L04** contains one study arm with infants that have been vaccinated against Hepatitis B at birth (Peru sites only). OPV was used in the comparator group. This is the largest study with safety as primary objective.

Descriptive immunological results for HepB in subset (no HepB at birth) only.

- Study **A3L10** is the only European study. It uses acellular Pertussis and inactivated Polio components in the comparator. BCG vaccination at birth was allowed. Corresponding booster study: **A3L22**.

Regarding primary vaccination: Non-inferiority for HepB, descriptive immunological results for all other valences.

- Study **A3L11** assessed consistency in the production of Hexyon. Here, three batches were tested against the comparator Infanrix hexa (acellular Pertussis and inactivated Polio components). BCG vaccination at birth had been given. Corresponding booster study: **A3L21**.

Regarding primary vaccination: Non-inferiority for D, equivalence testing for 3 batches. Descriptive for all antigens.

- Study **A3L12** aimed to assess the concomitant use of Hexyon with Prevenar 7. It used the comparator Infanrix hexa (acellular Pertussis and inactivated Polio components). The impact of the concomitant use on the Prevenar serotypes was not assessed.

Non-inferiority for HepB and PRP, descriptive immunological results for all other valences except Prevenar-serotypes.

- Study **A3L15ps** uses OPV and a whole-cell Pertussis containing vaccine as a comparator to Hexyon. It is the only study in Africa. BCG vaccination at birth had been given. Corresponding booster study: **A3L15bo**.

Regarding primary vaccination: Non-inferiority for D, T, HepB, PRP + Polio, descriptive immunological results for FHA and PT.

- Study **A3L17** assessed the immunogenicity and safety of Hexyon close to the end of shelf-life. Additionally, the immunological effect of the local practice, to vaccinate pregnant women against Diphtheria and Tetanus, on infants in Peru is looked at. The comparator Infanrix hexa (acellular Pertussis and inactivated Polio components) is used. BCG vaccination at birth had been given.

- Study **A3L24** assessed the concomitant use of Prevenar and Rotarix in comparison with Infanrix Hexa. Participants received 3 doses at months 2, 4, and 6. This was a Lot-to-lot non-inferiority study with descriptive results for concomitant use.

Booster studies

Phase I

- In **A3L01**, is a small study (Phase I), where a booster of Hexyon has been compared to a booster of Hexavac.

Descriptive immunological results for all valences pre- and post-booster.

Phase II

- In study **A3L16**, follow-up study of A3L02 (Hexyon vs. Pentaxim + Engerix), the booster was Pentaxim.

Descriptive immunological results for all valences pre- and post-booster.

Phase III

- In study **A3L22** it has been evaluated whether a booster with Hexyon is similarly immunogenic even if the priming has been done with Pentaxim plus Engerix.

Descriptive immunological results for all valences pre- and post-booster.

- In **A3L21** it has been evaluated whether a booster with Hexyon is immunogenic even if the priming has been done with Infanrix hexa.

Descriptive immunological results for all valences pre- and post-booster.

- In **A3L15** 4 doses of Hexyon have been compared to 4 doses of CombActHib + 3 doses of Engerix (no Engerix booster in the second year of life). Concomitant use of MMRV.

Descriptive immunological results for all valences pre- and post-booster.

Immunogenicity was used as a primary endpoint in all of the above 12 studies, except for A3L04 (safety study).

Eight studies have been performed in healthy infants (priming) and 5 in healthy toddlers (booster studies).

It was the aim of the development programme to compare Hexyon to licensed vaccines (Infanrix hexa, Pentaxim, Hexavac, CombAct-Hib, Tritanrix-HepB/Hib and Engerix B, OPV) with different primary vaccination schedules. Primary studies A3L15 and A3L10 used the most condensed vaccinations schedules (EPI and 2, 3 and 4 months), which is optimal for accelerated disease control. In all other studies subjects have been vaccinated at month 2, 4 and 6, which has advantages regarding development of immunogenic responses. Additionally a booster in the second year of life (15-19 months), the effect of a hepatitis B vaccination at birth and the co-administration with PCV7 has been evaluated.

Persistence of Antibodies

- Study **A3L26** (South Africa) was a follow-up study of A3L15. Antibody titres / seroprotection were assessed 2 and 3 years post booster

Descriptive results: No safety objective.

In general the used assays, thresholds of protection and methods to explore the new antigens HepB and PRP (higher amount) were considered acceptable. The concordance of both anti-D assays and both HepB assays were shown.

The study A3L12 in which Prevenar was used concomitantly (A3L12) did not evaluate a possible interference to the immunogenicity of the Prevenar serotypes. This aspect was however evaluated in study A3L24 as outlined further below.

The Assays used in the studies of this application were as follows:

- **Diphtheria**

Micrometabolic Inhibition Test using Vero cells and a pH indicator for development (MITpH)

Micrometabolic Inhibition Test using Vero cells and a crystal violet stain for development (MIT-CV)

- **Tetanus**

ELISA

- **Pertussis**

Pertussis toxin (PT) and FHA ELISAs

- **Poliovirus**

Micrometabolic Inhibition Test using wild type poliovirus and Vero cells (MIT-WT)

Micrometabolic Inhibition Test using Sabin poliovirus strains and HEp2 cells (MIT-Sa)

- **Hepatitis B**

Radioimmunoassay (RIA)

anti-HBs ECI

- **Haemophilus influenzae type b**

Polyribosylribitol Phosphate (PRP) RIA

PRP ELISA

- **Measles, Mumps, Rubella, and Varicella (MMR and V)**

anti-measles IgG ELISA

anti-mumps IgG ELISA

anti-rubella IgG ELISA

anti-varicella IgG ELISA

Anti-measles and anti-mumps Plaque Reduction Neutralization Test (PRNT)

Varicella-Zoster Virus Fluorescent Antibody to Membrane Antigen (FAMA) Assay

- **Pneumococcal Polysaccharides**

Anti-PnPS ELISA,

- **Rotavirus**

Anti-Rotavirus IgA ELISA

Table 7: Correlates of protection and surrogates for protection used in the main studies

Antigen	Antibody titre as level of protection	Priority
Diphtheria	$\geq 0,01$ IU/ml (short-term) $\geq 0,1$ IU/ml (long-term)	Established correlate
Tetanus	$\geq 0,01$ IU/ml (short-term) $\geq 0,1$ IU/ml (long-term)	Established correlate
Polio 1,2,3	≥ 8 (1/dil)	Established correlate
PRP (Hib)	$\geq 0,15$ μ g/ml (short-term) ≥ 1 μ g/ml (long-term)	Established correlate
Hepatitis B	≥ 10 IU/ml ≥ 100 IU/ml	Established correlate
PT, FHA (Pertussis)	≥ 4 fold titre increase from baseline to post dose 3	Accepted surrogate
Measles	≥ 300 mIU/ml Anti-measles Neutralizing Ab titre ≥ 120 mIU/ml	<u>accepted surrogate</u> ≥ 120 mIU/ml
Mumps	≥ 500 U/ml by ELISA or Neutralization ≥ 60 I/dil	Not defined
Rubella	≥ 10 mIU/ml	accepted surrogate
Varicella	≥ 300 mIU/ml ≥ 4 I/dil (FAMA)	Accepted surrogate $\geq 1/64$ dilution; ≥ 5 IU/ml

In addition a cut-off for anti-rotavirus (anti-RV) of IgA ≥ 20 U/mL (enzyme immunoassay [EIA]) one month after the last 2nd dose of Rotarix at 4 months of age was used, while for the 7 *S. pneumoniae* serotypes, established seroprotection levels ≥ 0.35 μ g/mL (ELISA) one month after the last 3rd dose of Prevenar at 6 months of age were used.

The use of accepted correlates of protection was considered appropriate. Satisfactory information regarding validation and justification of specific cut-off points of all assays was provided by the applicant.

Main inclusion criteria used in the studies:

- The child had to be of the age defined by the vaccination scheme, term born and healthy
- Informed consent signed by legal guardian and independent witness if illiterate guardian
- Able to attend all visits of the study and comply with procedures of the study

Main exclusion criteria used in the studies:

- Current or planned participation in another clinical trial during the respective study's time
- Suspected/proven immunodeficiency, chronic illness, HepB or C infection or other severe health affliction (including thrombocytopenia and bleeding disorders or seizures)
- Known hypersensitivity to any of the antigens present in Hexyon or to any of the excipients
- Specified SAEs after prior use of similar vaccines (e.g. encephalopathy after pertussis vaccination, hypotonic-hyporesponsive episode or afebrile seizures after any previous vaccination)
- Use of blood or blood derived products
- Use of other vaccines with similar content as Hexyon prior to study or planned application of other vaccines during the study time
- History of infection with pertussis, tetanus, diphtheria, poliomyelitis, Hib or HepB
- Fever and acute illness at time of inclusion (usually a temporary contraindication)

The inclusion and exclusion criteria used are commonly used in vaccine trials and standard of care and commonly used in clinical trial in the EU.

All studies discouraged the prophylactic use of antipyretics.

Statistical considerations of the studies:

- Sample size

The method described by Farrington Manning was used in the primary series studies (except study A3L11) for immunological parameter to determine the sample size for non-inferiority with regard to the difference in proportion of seroprotected / seroconverted subjects. Pre-defined non-inferiority margins were applied (HBs, diphtheria, tetanus, PRP: 10%, polio: 5%, PT, FHA: 10%). The sample size was calculated applying a (one-sided) type I error of .025 in order to achieve a global power of about 90% with regard to the primary immunological parameters in the different studies. In study A3L11 simulation was applied for sample size calculation.

For the safety study A3L04 sample size was calculated according the method by Blackwelder in order to assess whether the DTap-IPV-HepB-PRP-T-vaccine is non-inferior to the comparator with respect to the risk of severe fever following vaccination. No formal sample size calculation was done for the booster studies. The methods applied for sample size calculation are comprehensible.

- Randomisation

Permuted block randomisation was used in the primary series studies.

The method applied for randomisation is considered acceptable. However, specific information e.g. on block size was not included in the application.

- Blinding (masking)

All studies were performed open label. In some studies (e.g. A3L04, A3L11, A3L12, A3L17 and A3L24) endpoints were assessed by a blinded observer. It is acknowledged that blinding these vaccination studies was not feasible. The CHMP highlighted that safety assessment should have been done ideally by a blinded observer in all trials in order to minimise a possible assessment bias.

- Statistical methods

With regard to the primary immunological endpoints the aim of the trials (except A3L11 and A3L24 (lot-to lot consistency) was to assess whether DTaP-IPV-HepB-PRP-T was non-inferior to the corresponding control. Non-inferiority with regard to a specific immunological endpoint was to be concluded if the lower limit of the two-sided 95% confidence interval for the difference in seroprotection / seroconversion rates between DTaP-IPV-HepB-PRP-T and control was above -0.1 (anti-HBs, anti-diphtheria, anti-tetanus, anti-PRP, PT/FHA and -0.05 IPV (parameter) respectively. The trials were considered successful if non-inferiority could be shown for all primary immunological endpoints simultaneously. Lot-to-lot consistency in studies A3L11 and A3L24 was concluded if all 90% CI (95% respectively) for the pair wise differences in seroprotection / seroconversion rates (between the 3 lots) for all primary valences were within the pre-specified equivalence ranges. The Wilson-score method without continuity correction was used to calculate confidence intervals for the difference of proportions.

Secondary immunological endpoints were analysed descriptively by means of appropriate statistical characteristics (e.g. continuous data: GMT including 95%-CI; categorical data: absolute and relative frequencies including 95%-CI).

The non-inferiority of DTaP-IPV-HepB-PRP-T to the comparator with regard to the risk of severe fever was to be concluded if the upper limit of the 95% CI for the relative risk of severe fever was below 3.

Descriptive analyses were used to analyse the primary series and booster studies.

In general the statistical analyses method applied were considered acceptable.

2.5.3. Primary vaccination studies

Most primary vaccination studies assess safety and immunogenicity of the vaccination scheme 2, 4 and 6 months of age (A3L04, A3L11, A3L12, A3L17 and A3L24). One study each assessed the EPI – 6, 10, and 14 weeks – (A3L15ps) and the “accelerated” vaccination scheme -2, 3, and 4 months (A3L10).

Additionally, the studies have different focuses or specialities

Study A3L15ps (6, 10, 14 weeks of age)

“Immunogenicity Study of a DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Combined Vaccine in Comparison to CombAct Hib Concomitantly Administered with Engerix B Paediatric and OPV at 6, 10, and 14 Weeks of Age in South African Infants”

This study assessed the most condensed schedule which is recommended in the Republic of South Africa (RSA):

For the time being a HepB dose at birth is not recommended in RSA. Nevertheless, the study included a third arm where this has been assessed. All antigens (besides PF and FHA)contained in Hexyon were tested for non-inferiority.

Methods

This study has been conducted in 715 South African Infants as a PIII multicentre trial following the EPI schedule. A monovalent hepatitis B vaccine (Engerix B) had been given at birth.

This study part consists of visits 0 – 6 (safety 6 months after last vaccination and measles vaccination). The booster dose part of the study is described further in the respective section further below (Study A3L15bo).

Study subjects had to be healthy (mothers sero-negative for HIV), full-term born infants. All infants had already received one dose of BCG at 0-3 days of age.

Study Participants

The ITT population consists of 622 subjects. There was a comparably high amount of drop-outs between the two allocation steps.

Treatments

All subjects were to receive one dose of the investigational or reference vaccines at 6, 10, and 14 weeks of age. In addition, subjects in Group 3 were to receive one dose of Engerix B Paediatric vaccine at birth.

Objectives

Primary objective: Non-inferiority of immune response against tetravalent wP combined vaccine (CombActHib) + OPV + Engerix B one month after the three-dose primary vaccination for D, T, polio, HepB and PRP.

Secondary objective: To describe in each group the immunogenicity parameters for each primary series vaccine component 1 month after the third dose of the primary series as well as safety.

Overall, non-inferiority is analysed versus commonly used products in this area and schedule. This induces the difference for the pertussis components: Hexyon uses acellular Pertussis antigens whilst the comparator uses a whole-cell formulation. For Polio non-inferiority is analysed for an inactivated (IPV-component) versus a live vaccine (OPV). It is feasible for the intended indication to prove the appropriateness of the new vaccine against established components.

Outcomes/endpoints

Primary serological endpoints 1 month after the third dose of the primary series (i.e. at 18 weeks of age) with seroprotection being defined as:

- Anti-T antibody (Ab) titres ≥ 0.01 International Unit (IU)/ml

- Anti-D Ab titres ≥ 0.01 IU/ml
- Anti-Hep B Ab titres ≥ 10 mIU/ml
- Anti-PRP Ab titres ≥ 0.15 μ g/ml
- Anti-polio 1, 2, and 3 Ab titres ≥ 8 (1/dil)

The differences in seroprotection rates between Group 1 (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T group, without Hep B at birth) and Group 2 (CombAct-Hib +Engerix B Paediatric and OPV group, without Hep B at birth) were calculated (Group 1 – Group 2). The clinically relevant limit for non-inferiority was –10% for the D, T, Hep B, and PRP antigens and 5% for the polio antigens. The statistical method was based on the lower bound of the two-sided 95% confidence interval (CI) of the difference between the seroprotection rates.

Secondary endpoints were Anti-T, anti-D Ab, Anti- HBsAg Ab, Anti-PRP Ab, Anti-pertussis toxoid (PT), anti-filamentous haemagglutinin (anti-FHA) Ab and Anti-polio 1, 2, and 3 Ab titres including different cut-off levels than those considered for the primary endpoints.

As the comparator used included a whole-cell formulation of Pertussis non-inferiority of the immune response for the aP formulation included in Hexyon would not have been feasible. A descriptive analysis for Pertussis is included in the secondary endpoints, which was also acceptable.

Sample size, Randomisation, Blinding (masking) and Statistical methods

See introduction section above

Results

Participant flow

Of the 715 subjects initially randomized, 93 withdrew prior to group allocation. Thus, the ITT consists of 622 subjects. All subjects are accounted for.

Recruitment

A two-step subject allocation to the different groups was used. This was followed by vaccination at defined ages of the subjects and a blood-draw-visit one month after the third vaccination. All subjects were followed-up for safety 6 months after the last primary vaccination.

Baseline data

In the ITT Analysis Set, the mean age was similar in all groups and there was a similar distribution of males and females in each group. The same results were observed in the PP Analysis Set. The majority of subjects were black. The groups were still considered comparable despite the high number of drop-outs.

Numbers analysed

In study A3L15 622 subjects have been randomized to three different groups. For the exact allocation see Table below

Table 8:

	Hexaxim (N= 243)	CombAct-Hib + Engerix B + OPV (N= 242)	Hexaxim with Engerix B at birth (N= 137)
Sex			
M	243	242	137
Male: n (%)	112 (46.1)	124 (51.2)	69 (50.4)
Female: n (%)	131 (53.9)	118 (48.8)	68 (49.6)
Ethnic origin			
M	243	242	137
Asian: n (%)	1 (0.412)	2 (0.826)	1 (0.730)
Black: n (%)	239 (98.4)	238 (98.3)	136 (99.3)
Caucasian: n (%)	1 (0.412)	1 (0.413)	0 (0)
Hispanic: n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Other: n (%)	2 (0.823)	1 (0.413)	0 (0)
Age (weeks) at first dose			
M	243	242	137
Mean (SD)	6.26 (0.231)	6.27 (0.243)	6.27 (0.235)
Minimum; Maximum	5.57; 7.14	5.43; 7.14	5.71; 7.14

N: number of subjects analysed according to the ITT Analysis Set

M: number of subjects with available data for this characteristic

n: number of subjects

%: percentages are calculated according to the number of subjects with available data for the characteristic

Outcomes and estimation of A3L15

The thresholds defined for long-time immunogenicity are reached for all antigens in the majority of cases (for tabulated results, please see the respective table in section “Summary of main studies” below). Significantly more subjects achieved very high titres for anti-D in both Hexyon groups. Anti-T shows no significant difference to the comparator vaccine. The lower GMT of Hexyon for anti-PRP is seen here as well in the lower number of subjects with long-term protective titres.

All primary endpoints concerning non-inferiority were met: Hexyon was shown to be non-inferior compared to priming with CombAct-Hib +Engerix+OPV for D, T, PRP, HepB and Polio.

D-, T- and Pertussis antibodies were considered satisfactory for Hexyon and for D the correlate for long-term protection ($\geq 0,1$ IU/ml) is achieved by more than twice the subjects than those who had been given CombActHib

Anti-PRP (Hib) GMTs are lower for Hexyon subjects but the non-inferiority criterion would even have been met if δ had been halved. Thus, the results for this antigen are acceptable as well.

Reverse cumulative distribution curves (RCDCs) show only a marginal effect of the birth HepB dose on antibody titres against D, T, PRP and PT, FHA.

However, there is, as expected, a clear effect of the birth Hep B dose (Engerix B) on the titre of HepB-antibodies (GMT: 330 for group 1 vs. 1913 for group 3). The specific effect of a HepB dose given at birth is particularly explicit when considering seroprotection rates with a threshold of ≥ 100 mIU/ml. Regarding this threshold 78.8% of subjects were protected after priming with three doses of Hexyon when no HepB birth dose has been given. If HepB was administered at birth 96.9% of subjects were seroprotected after priming with Hexyon. However, at the ≥ 10 mIU/ml level, which is an established correlate of protection against HepB, 95.7% of subjects without a HepB dose at birth were seroprotected.

Anti-Polio GMTs post vaccination for all three types were significantly higher than needed for protection (approximately between 500 and 1000 MN-1/dil after use of Hexyon). Based on the seroprotection rate ($\geq 81/\text{dil}$) 1 month after the third vaccination Hexyon was shown to be non-inferior to the control vaccines

In general, GMTs to poliovirus types 1, 2 and 3 were higher in the Hexyon group (1) compared to the CombAct-Hib + Engerix B + OPV group (2) demonstrating better immunogenicity of IPV compared with OPV

Study A3L10 (2, 3, 4 months schedule)

This Phase III (mono-centre, open-label, randomized, active-control) trial was conducted in order to evaluate immunogenicity and safety of Hexyon compared to Pentaxim (DTaP-IPV/Hib) plus Engerix-B Pediatrico in 310 infants. It is also (together with the corresponding booster-study A3L22) the only study in Europe:

“Immunogenicity of DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Combined Vaccine Compared with PENTAXIM and ENGERIX B at 2-3-4 Months Primary Schedule in Healthy Turkish Infants”

The primary objective of this study focused on anti-Hep B immunogenicity responses and the secondary objective on the safety and descriptive immunogenicity data for all antigens of this combined formulation.

The booster study for this vaccination scheme is Study A3L22 described further below.

This is the only study conducted in the EU.

Methods

Study Participants

This study has been conducted in one centre in 310 infants in Turkey using a 2, 3, 4 months schedule. Two blood draws were made (baseline and one month after the last vaccination). Safety follow-up was 6 months after last vaccination. BCG vaccination at birth was allowed.

Treatments

3 doses of Hexyon or Pentaxim + Engerix B were given.

Objectives

Primary Objective is the non-inferiority of the Hep B antigen of Hexyon compared to the combination Pentaxim + Engerix B one month after vaccination.

Secondary objective is the description of the other antigens' immunogenicity, and safety.

Outcomes/endpoints

Primary endpoint:

- Anti-Hep B surface antigen antibody (HBsAg Ab) titres ≥ 10 mIU/ml assessed at Day 90 (D90; 1 month after the third dose of the primary series).

The primary parameter was the difference in seroprotection rate in Hep B antigen (HBsAg) between the two groups (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T and PENTAXIM + ENGERIX B). The clinically relevant limit for non-inferiority was 10%. The statistical method was based on the lower bound of the 95% two-sided confidence interval (CI) of the difference in the seroprotection rate between the two groups.

Secondary endpoints were Anti-T Ab, anti-D Ab, Anti-Hep Bs Ab, Anti-PRP Ab, Anti-pertussis toxoid (PT) and anti-filamentous haemagglutinin (anti-FHA) Ab and Anti-polio 1, 2, and 3 Ab titres including different cut-off levels than those considered for the primary endpoints.

Sample size, Randomisation, Blinding (masking) and Statistical methods

See introduction section above

Results of A3L10

Participant flow

302 of 310 subjects completed the study. All subjects are accounted of.

Conduct of the study

No relevant changes were made to the protocol.

Baseline data

Both groups are comparable.

Numbers analysed

Table 9: Subject Disposition for Immunogenicity Analyses According to Randomization - Full Analysis Set and Per Protocol Set; A3L10

	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (N=155)		PENTAXIM™ and ENGRIX B® PEDIATRIC (N=155)		Total Randomized (N=310)	
	n	%	n	%	n	%
Full Analysis Set	155		155		310	
Per Protocol Analysis Set	145	93.5	141	91.0	286	92.3
Subjects excluded from the PP Analysis Set	10	6.5	14	9.0	24	7.7

N: number of subjects analysed according to Full Analysis Set; n: number of subjects; %: percentages are calculated according to the subjects in Full Analysis Set; Subjects could be excluded for more than one reason;

In this study a double-blind design was not possible as there were two injections in Group 2 but only one in Group 1.

Outcomes and estimation of A3L10

The seroprotection rates to anti-HBs elicited by Hexyon fulfilled the statistical criteria of non-inferiority to Pentaxim+Engerix one month after priming.

The results of the secondary objectives are presented below:

Anti-diphtheria and anti-tetanus antibody responses

At the ≥ 0.01 IU/ml level, seroprotection rates were similar for both groups for D and T antigens. At the ≥ 0.1 IU/ml level, Ab titres were similarly high in both groups for T ($\geq 98.6\%$), but tended to be lower in the Hexyon group for D. GMTs were similar in both groups for both D and T.

Anti-PT and anti-FHA antibody responses

Both seroconversion rates and vaccine responses for PT and FHA were similar in both groups. For PT, GMTs were similar in both groups; for FHA, they were higher in the Hexyon group than in the Pentaxim+Engerix B group.

Anti-poliovirus antibody responses

The majority of subjects in both groups (94.0%–100%) had titres ≥ 8 (1/dil) for all poliovirus. GMTs were similar in both groups.

Anti-Hep B antibody responses

While non-inferiority of Hexacima was shown for Hepatitis B GMTs were lower in the Hexyon group than in the Pentaxim+Engerix B group; however, as high seroprotection rates were achieved at the ≥ 10 mIU/ml level, there is no clinical significance to the difference observed for GMTs.

Anti-PRP antibody responses

Seroprotection rates (titres ≥ 0.15 µg/ml) for Hexyon were high ($\geq 90.7\%$) but tended to be lower than those for Pentaxim+Engerix B. GMTs were similar in both groups. The data confirmed the similarity of both vaccines in terms of antibody thresholds (correlate/surrogates of protection). Overall, seroconversion/seroprotection rates of all antigens were similar between both groups. As seen in study A3L15 the PRP seroprotection rate for Hexyon is slightly (but not significantly) lower than for the comparator, GMT rates are comparable

Anti-poliovirus response rates measured with the MIT-SA assay in this study are more than 2 dilution steps lower compared to the MIT-WT assay used in all other studies. However, as response rates by far exceed the minimum protection threshold this finding has no clinical relevance. Sufficient seroprotection rates for all three Polio-types have been reached in both vaccination groups (94-100%).

Regarding HepB, one month after the third vaccination, similar percentages of subjects acquired seroprotection (threshold ≥ 10 mIU/ml); the statistical criterion for non-inferiority of Hexyon compared to Pentaxim+Engerix has been fulfilled. However, after administration of Engerix B (group 2) anti-Hep B GMTs were considerably higher than in the Hexyon group (265 vs. 149, respectively) Likewise, the percentage of subjects with anti-HepB titres ≥ 100 mIU/ml is clearly higher in the Engerix group compared to Hexyon (78% vs. 65 %, respectively). This could have an influence on the duration of protection and should be followed up carefully.

Study A3L02 (2, 4, 6 months schedule)

In this trial the immunogenicity of Hexyon in 624 infants born to HBsAg seronegative mothers was compared to one of the current standards in Argentina:

“Phase II Immunogenicity Study of a DTaP-IPV-HB-PRP~T Combined Vaccine Compared with PENTAXIM and Engerix B PEDIATRICO at 2, 4, and 6 Months of Age in Healthy Argentinean Infants”

This study was also powered to demonstrate non-inferiority of Hexyon.

The booster study A3L16 following this study is described further below.

Methods

Study Participants

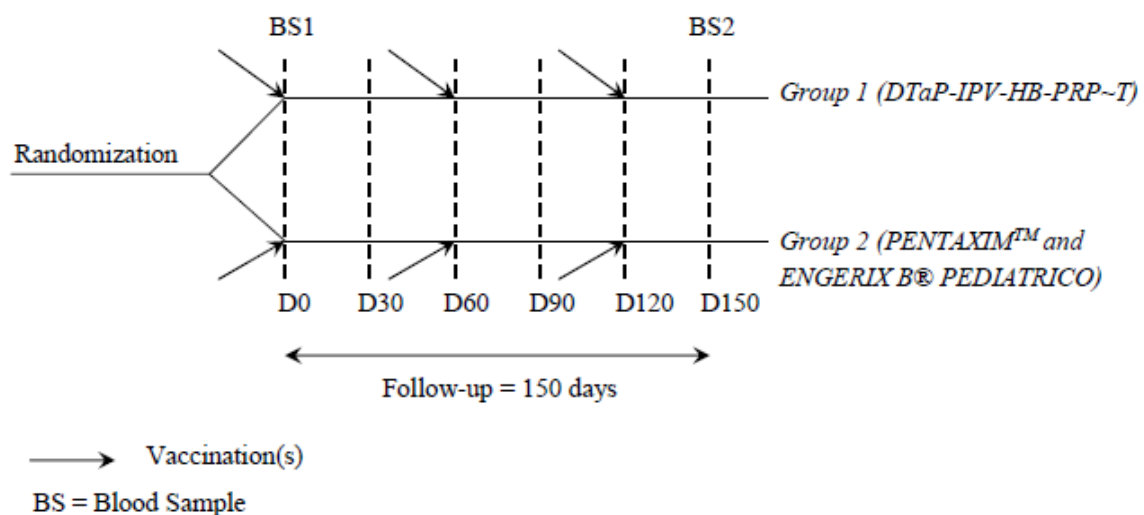
624 infants were vaccinated in a single centre in Argentina. The inclusion and exclusion criteria are similar to those of the other studies (healthy children). There was no BCG vaccination at birth.

There were two blood-draws (baseline and one month after last vaccination) and a safety follow-up of 1 month after the last vaccination.

Treatments

Three doses of Hexyon or Pentaxim + Engerix B

Figure 2: Schedule of vaccination / Treatment and Specimen collection; A3L02 (Figure from study report)



Objectives

The primary objective was non-inferiority of all antigens of Hexyon versus Pentaxim + Engerix B one month after the last vaccination. The secondary objective is the descriptive analysis of the antigens' immunogenicity as well as safety.

Outcomes/endpoints

Primary endpoints:

- Anti-T and anti-D antibody (Ab) titres ≥ 0.01 IU/ml
- Anti-HBsAg Ab titres ≥ 10 mIU/ml)
- Anti-PRP Ab titres ≥ 0.15 µg/ml
- Anti-pertussis toxoid (PT) and anti-filamentous haemagglutinin (FHA) Ab titres 4-fold increase
- Anti-polio 1, 2, and 3 Ab titres ≥ 8 (1/dil)

Secondary endpoints were Anti-T Ab, anti-D Ab, Anti-Hep Bs Ab, Anti-PRP Ab, Anti-pertussis toxoid (PT), anti-filamentous haemagglutinin (anti-FHA) Ab and Anti-polio 1, 2, and 3 Ab titres, including different cut-off levels than those considered for the primary endpoints.

Sample size, Randomisation, Blinding (masking) and Statistical methods

See introduction section above

Results of A3L02

Participant flow

604 of 624 subjects completed the study. All subjects are accounted of.

Baseline data

In the ITT Analysis Set, the mean age was similar in both groups, and there were similar distributions of males and females. All subjects in both groups were Caucasian. The same results were observed in the PP Analysis Set. Overall, the groups were comparable.

Numbers analysed

Out of 624 subjects who entered the trial 604 completed. 93 subjects were excluded from the PP Analysis Set due to protocol deviations.

Overall, only 260 subjects were included in the per protocol analysis set for the DTaP-IPV-HB-PRP~T group and so the planned number of 265 evaluable subjects was not met for this group. However, the conclusions based on the statistical analyses are considered to be valid.

Outcomes and estimation of A3L02

Similar percentages of subjects reached the established thresholds of protection for each antigen in both vaccination groups. GMTs for anti-T, anti-D, anti-PRP, anti-FHA and anti-PT neither show any significant differences between the two vaccine groups.

Overall, non-inferiority for all antigens of Hexyon against Pentaxim +Engerix B was met.

The results of the secondary objectives are presented below:

Anti-diphtheria and anti-tetanus antibody responses

For diphtheria, 64.2% of subjects in the Hexyon group and 67.9% of the subjects in the control group achieved the ≥ 0.1 IU/ml level. For tetanus, all subjects (100%) achieved the ≥ 0.1 IU/ml level. For T, GMTs were higher in the Hexyon group than in the control group; for D, GMTs were similar in both groups.

Anti-PT and anti-FHA antibody responses

For PT, GMTs were lower in the Hexyon group than in the control group; for FHA, they were higher in the Hexyon group.

Anti-poliovirus antibody responses

GMTs for all poliovirus were similar in both groups, although they tended to be higher in the Pentaxim+Engerix B group than in the Hexyon group for poliovirus 3.

Anti-Hep B antibody responses

GMTs were similarly high in both groups. Tends to be higher for Hexyon.

Anti-PRP antibody responses

GMTs were similar in both groups.

The GMTs and RCDs for anti-T, anti-D, anti-PRP and anti-FHA were similar in both groups.

As in study A3L15, the anti-HBs response (GMTs) at V06 (Day 150) was a slightly higher in the Hexyon group compared to Engerix B (RIA-Test: 1148 and 850 mIU/ml, respectively). In other studies GMTs were similar (A3L12) or higher (A3L10) in the Engerix groups compared to Hexyon. 99.2% of subjects in group 1 (Hexyon) versus 100% of subjects in group 2 (Engerix B) were seroprotected after the primary series.

Anti-Polio Type 3 GMTs were slightly lower in the Hexyon group compared to Pentaxim + Engerix. Seroprotection rates were sufficient for all three Polio types (100% for all groups).

Study A3L04 (2, 4, 6 months schedule)

This study was conducted to generate a large number of safety data and focuses for immunogenicity on the Hepatitis B component of Hexyon (in a subset of 306 Mexican subjects). Here it aims to show non-inferiority against the established vaccine of both countries, Peru and Mexico, (Tritanrix-HepB/Hib) concomitantly given with OPV. A total of 2133 subjects were included in the trial, as planned: 1422 subjects were randomized to the Hexyon group (which was further divided into three subgroups of 474 subjects who were to receive different batches), and 711 subjects were randomized to the Tritanrix-Hep B/Hib. + OPV group:

“Large Scale Safety Study of a DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Combined Vaccine, in Comparison to Tritanrix-Hep B/Hib and OPV Administered at 2, 4, and 6 Months of Age in Latin American Infants”

Methods

Study Participants

In total, 2133 healthy infants were vaccinated in this multi-centre study in Peru and Mexico. Safety follow-up after the last vaccination was 6 months. There were two blood draws to determine baseline titres and titres 1 month after the last vaccination for Hepatitis B antibodies. Inclusion and exclusion

criteria are similar to those of the other studies. BCG vaccination had been given at birth. In Peru only Hepatitis B vaccine had been given at birth.

Treatments

Three doses of Hexyon (three different batches) + Placebo-OPV (distilled water) or Tritanrix-HepB/Hib + OPV.

Tritanrix-Hep B/Hib contains the same valences as DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (Hexyon), with the exception of poliovirus (polio) types 1, 2, and 3.

Objectives

This is primarily a safety study. As a secondary objective the immune response concerning the HepB component was described in a subset (306 subjects) of participants.

Outcomes/endpoints

- Anti-hepatitis B surface (HBs) Ab titres and seroprotection (anti-HBs ≥ 10 mIU/ml and anti-HBs ≥ 100 mIU/ml) at Day 150.
- To perform descriptive analysis of the three batches of DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine and the control vaccines on the anti-HBs Ab seroprotection rates and the geometric mean titre (GMT) at Day 150 (30 days after last vaccination)

In this study, the assessment of immunogenicity focuses on the Hepatitis B component of Hexyon.

Sample size, Randomisation, Blinding (masking) and Statistical methods

See introduction section above.

Results of A3L04

Participant flow

1998 of 2133 subjects completed the trial. All subjects are accounted of.

Baseline data

In the ITT Analysis Set, for the subset of subjects, mean age was the same in both groups. There were more males than females in the Hexyon group, and more females than males in the control group. The same results are observed in the PP Analysis Set. The study groups in both countries were otherwise comparable.

Numbers analysed

Table 10: Summary of Subjects Excluded From the PP Immunogenicity Analysis Set Due to Protocol Deviations; A3L04

	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T n (%)	Tritanrix-Hep B/Hib™ + OPV n (%)	Total n (%)
ITT Immunogenicity Analysis Set, N	192	95	287
PP Immunogenicity Analysis Set, N	183 (95.3)	94 (98.9)	277 (96.5)
Subjects excluded from PP Immunogenicity Analysis Set:	9 (4.7)	1 (1.1)	10 (3.5)

Subjects could be excluded for more than one reason; N: number of subjects analysed according to ITT or PP Immunogenicity Analysis Set; n: number of subjects; %: percentages are calculated according to the subjects in ITT Analysis Set for ITT Analysis Set data

Sample size, Randomisation, Blinding (masking) and Statistical methods

See introduction section above.

Outcomes and estimation of A3L04

In the ITT Analysis Set, all subjects in the DTaP-IPV-Hep B-PRP-T and the Tritanrix-Hep B/Hib. + OPV groups met the ≥ 10 mIU/ml anti-HBs threshold for seroprotection. Similar numbers in each group also met the ≥ 100 mIU/ml anti-HBs threshold for seroprotection (96.2% and 98.9%, respectively). However, GMT titres in the DTaP-IPV-Hep B-PRP-T group were lower than in the Tritanrix-Hep B/Hib. + OPV group (for tabulated results, please see the respective table in section “Summary of main studies” below).

The Anti-HepB GMTs were similar for all three batches. The proportion of subjects meeting the ≥ 10 mIU/ml anti-HBs threshold for seroprotection was 100.0% for all three batches of Hexyon.

This study's outline and conduct was considered adequate to compare the immunogenicity of the Hepatitis B component with Tritanrix-HepB/Hib. Comparing the immunogenicity of Hexyon and Tritanrix-HepB/Hib, threefold higher GMTs for Tritanrix compared to the hexavalent candidate vaccine have been found (3364 vs. 1075, respectively); however, based on the anti-HBs thresholds of 10 and 100 mIU/ml, sufficient seroprotection rates in both groups one month after the third vaccination were observed.

Study A3L11

The purpose of this trial was to provide clinical confirmation that the manufacturing process of the second Drug Product generation of the investigational DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine was consistent between three industrial scale batches, in terms of immunogenicity and safety.

In this four-arm Phase III study three manufacturing consistency lots of Hexyon (Lot S4009, Lot S4106 and Lot S4107) were used and compared with one arm receiving Infanrix hexa:

“Lot-to-Lot Consistency Study of DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Vaccine Administered at 2-4-6 Months of Age in Healthy Mexican Infants”

Immunogenicity was assessed at V06, 1 month after the third dose of the primary series.

Methods

Study Participants

1189 healthy infants were part of this multi-centre study in Mexico.

HepB vaccination at birth was an exclusion criterion. The other inclusion and exclusion criteria are similar to the other studies. Safety follow-up time was 6 months after the last vaccination. BCG vaccination had been given at birth. There were two blood-draws (baseline and one month after the last vaccination).

The booster study A3L21 following this study is described further below.

Treatments

The participants received either three doses of Hexyon or Infanrix hexa.

Objectives

Primary objective of this study was to show equivalence of three batches of Hexyon in terms of seroprotection rates and seroconversion rates (Pertussis) one month after the last vaccination.

Secondary objectives included the description of the immune responses (all antigens) and to show non-inferiority against Infanrix hexa for anti-D only and safety.

Outcomes/endpoints

Primary endpoints:

- Anti-T and anti-D antibody (Ab) titres ≥ 0.01 IU/ml
- Anti-HBsAg Ab titres ≥ 10 mIU/ml)
- Anti-PRP Ab titres ≥ 0.15 µg/ml
- Anti-pertussis toxoid (PT) and anti-filamentous haemagglutinin (FHA) Ab titres 4-fold increase
- Anti-polio 1, 2, and 3 Ab titres ≥ 8 (1/dil)

Three paired equivalence tests on seroprotection/seroconversion rates according to the valence were performed 1 month after the third dose of the DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine in order to demonstrate consistency. Equivalence among the three batches would be demonstrated if the global null hypothesis for all valences is rejected (D, T, polio types 1, 2, and 3, Hep B, PRP, PT, and FHA). The statistical methodology was based on the use of the two-sided 90% confidence interval (CI) of the differences between pairs of batches for the seroprotection/seroconversion rates.

Secondary endpoints were Anti-T, anti-D Ab, Anti-HBsAg Ab, Anti-PRP Ab, Anti-PT, anti-FHA Ab and Anti-polio 1, 2, and 3 Ab titres including different cut-off levels than those considered for the primary endpoints. In addition, response to pertussis (PT, FHA) antigens defined as anti-PT or anti-FHA ≥ 4 EU/ml in initially seronegative infants, or at least persistence (post-titre $\geq$ pre titre) of the Ab titre in initially seropositive infants (titre ≥ 4 EU/ml) were included.

Sample size, Randomisation, Blinding (masking) and Statistical methods

See introduction section above

Results of A3L11

Participant flow

1056 of 1189 subjects completed the trial. All subjects are accounted of. The number of subjects per batch-group is comparable.

Baseline data

In the ITT Analysis Set, the mean age was similar in both groups, and there was a similar distribution of males and females in each group. The same results were observed in the PP Analysis Set (All subjects in both groups were Hispanic. The four groups were considered comparable in terms of demographics.

Numbers analysed

A total of 1189 subjects were randomized and received a vaccine injection at V01. Therefore these subjects were included the ITT Analysis Set. Of these, 1022 subjects received the DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine (batch 1: 340 subjects, batch 2: 343 subjects, batch 3: 339 subjects), and a total of 167 subjects were randomized to receive the control product Infanrix hexa. The percentages and types of exclusion were similar in the different groups. 288 subjects per treatment group were specified in the protocol. Fewer subjects have been evaluable for the PP Immunogenicity Analysis Set.

Outcomes and estimation of A3L11

Based on 95% CIs, no differences between paired batches of Hexyon were observed (for tabulated results, please see the respective table in section "Summary of main studies" below). Therefore, equivalence of the three Hexyon batches was concluded based on the 90% and 95% CIs of the difference in seroprotection/seroconversion rates using the same margin (5% for polio, 10% for other valences).

Secondary objective included the demonstration of non-inferiority of pooled Hexyon batches versus Infanrix hexa based on the anti-D seroprotection and the descriptive analysis of GMTs.

Comparative immunogenicity (seroprotection/seroconversion) of three batches investigated show no significant differences and equivalence between the different Hexyon batches was concluded for all valences. Despite the smaller number of analysed subjects, the endpoints were still met.

As a minor exception, some differences in anti-HepB GMTs were observed between individual Hexyon batches: batch 2 was associated to higher GMTs (1566) compared to batches 1 and 3 (935 and 1009, respectively), based on non-overlapping 95% CIs. However, the GMTs were sufficiently high for all batches and no relevant differences in seroprotection rates have been found. Consequently, differences reported in this batch to batch consistency study are not clinically relevant.

Comparing pooled batches, the seroprotection rate for Hepatitis B based on the ≥ 100 mIU/ml threshold criterion one month after the third dose is higher in the Infanrix hexa group (99.2%) compared to the Hexyon group (91.7%). Likewise, anti-HepB GMTs were higher in the Infanrix hexa

group compared to Hexyon (ITT: 1576 vs. 1142, respectively). This may have an influence on the duration of protection.

Anti-D seroprotection of Hexyon vaccinated infants was non-inferior to that of Infanrix hexa vaccinated infants. The GMTs for anti-T, anti-D, , anti-FHA and anti-PT show similarity of Hexyon and Infanrix hexa. The anti-PRP GMT is significantly better for the pooled Hexyon groups. Seroprotection and seroconversion results are similar between the three lots of Hexyon and Infanrix hexa. Of note are the relatively high baseline GMTs of anti-D in all vaccination groups.

For polio types 1, 2, and 3, the Hexyon pooled batches were associated to lower observed GMT values compared to Infanrix hexa (PP : 882, 1655 and 1106 vs. 1370, 2337 and 2186 respectively). However, seroprotection rates were sufficiently high for all polio-types and for all batches (99.9-100%).

Study A3L12 (2, 4, 6 months schedule)

The aim of this study in Asia was to show that infants (who have received one dose of HepB at birth) can be administered Prevenar (7-valent) concomitantly during the priming with Hexyon:

“Immunogenicity Study of a DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Combined Vaccine in Comparison to Infanrix hexa, Both Concomitantly Administered with Prevenar at 2, 4, and 6 Months of Age in Thai Infants”

The study focused on specific immunogenicity endpoints (seroprotection rates with anti-Hep B antibody titres ≥ 10 mIU/ml and anti-PRP antibody titres ≥ 0.15 μ g/ml) of Hexyon compared to Infanrix hexa.

Methods

Study Participants

412 healthy infants were vaccinated in this multi-centre study in Thailand. Two blood-draws were made (baseline and one month after the last vaccination). Safety follow-up time was again 6 months after the last vaccination. Inclusion and exclusion criteria were similar to the other studies. HepB vaccination had been done at birth. No information was available on BCG vaccination.

Treatments

The participants received three doses of Hexyon + Prevenar (7-valent) or Infanrix hexa + Prevenar (7-valent)

Objectives

Primary objective is the demonstration of non-inferiority of the immune response against Hexyon HepB and PRP antigens versus those of Infanrix hexa.

Secondary objectives are the description of the immune response against each antigen of Hexyon and Infanrix hexa and safety.

The objectives focus on the two “critical” antigens of Hexyon (HepB and PRP). It is to be noted that the concomitantly given Prevenar was not evaluated for its serotype immune reaction with the two vaccines.

Outcomes/endpoints

Primary endpoints:

- Anti-HBsAg antibody (Ab) titres ≥ 10 mIU/ml
- Anti-PRP Ab titres ≥ 0.15 $\mu\text{g/ml}$

Secondary endpoints were Anti-T Ab, anti-D Ab, Anti-Hep Bs Ab, Anti-PRP Ab, Anti-pertussis toxoid (PT), anti-filamentous haemagglutinin (anti-FHA) Ab and Anti-polio 1, 2, and 3 Ab titres including different cut-off levels than those considered for the primary endpoints. In addition, Vaccine response to pertussis (PT and FHA) antigens at V06 defined as: anti-PT or anti-FHA in EU/ml $\geq$ LLOQ ($=2$ EU/ml) in initially seronegative infants, or at least persistence (post-titre $\geq$ pre-titre) of the Ab titre in initially seropositive (titre in EU/ml $\geq$ LLOQ ($=2$ EU/ml)) were included.

Sample size, Randomisation, Blinding (masking) and Statistical methods

See introduction section above

Results of A3L12

Participant flow

393 of 412 subjects completed the trial. All drop-outs are accounted of.

Baseline data

The two groups were comparable.

Numbers analysed

The number of subjects with protocol deviations was similar in both vaccine groups.

Table 11: Subject Disposition for Immunogenicity Analyses According to Randomization - ITT and PP Analysis Sets; A3L12

	Group 1: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Prevnar TM (N=206)		Group 2: Infanrix hexa TM + Prevnar TM (N=206)		Total randomized (N=412)	
	n	%	N	%	n	%
ITT Analysis Set	206	100	206	100	412	100
Per Protocol Analysis Set	189	91.7	190	92.2	379	92.0
Subjects excluded from the PP Analysis Set	17	8.3	16	7.8	33	8.0

N: number of subjects analysed according to ITT Analysis Set; n: number of subjects; %: percentages are calculated according to the subjects in ITT Analysis Set for ITT Analysis Set part and Reason for exclusion from Per Protocol Analysis Set, and percentages are calculated according to the subjects in Per Protocol Analysis Set for Per Protocol Analysis Set part

Outcomes and estimation of A3L12

Anti-Hep B seroprotection rates at 1 month after the third dose of the primary vaccination series were 99.5% for both the Hexyon+ Prevenar group and the Infanrix hexa + Prevenar group (–0.01% observed difference, two-sided 95% CI: -2.46; 2.43). As the lower limit of the 95% CI was greater than –10, the null hypothesis was rejected and the non-inferiority criterion was met (minimum threshold used to define seroprotection: ≥ 10 mIU/ml).

Anti-PRP seroprotection rates at 1 month after the third dose of the primary vaccination series were non-inferior for Hexyon + Prevenar versus Infanrix hexa + Prevenar.

Immune responses to other antigens (D, T, polio, pertussis) and other immunogenicity parameters to Hep B and PRP antigens of the test vaccine vs. Infanrix hexa were analysed as secondary end-points.

The proportions of subjects meeting surrogate correlates of seroprotection for each valence were similar in the two groups, based on overlapping 95% CIs.

The non-inferiority criteria were met for HepB and Hib. As this study was focussed on investigating the immunological response against the Hep B antigen when given concomitantly with Prevenar, it should be noted that non-inferior anti-Hep B seroprotection rates (threshold ≥ 10 mIU/ml) and similar GMTs were observed compared to the study arm receiving Prevenar and Infanrix hexa concomitantly.

GMTs of both vaccines are very similar for most antigens, with the following exemptions:

- Anti-PRP GMT is significantly higher for Hexyon than for Infanrix hexa vaccinated subjects. The reverse cumulative distribution curve (RCDC) shows a pronounced difference beyond 0,1 IU/ml but the clinical consequences are unknown.
- Anti-Tetanus GMT is statistically significantly lower at visit 6 for Hexyon compared to Infanrix hexa. The difference is not considered clinically significant taking into account the small difference and that seroprotection levels (long- and short-term) were achieved by all subjects. RCDC for Anti-Tetanus again shows a pronounced difference beyond 1 IU/ml but the clinical consequences are unknown.
- In this concomitant use study (with 7-valent Prevenar) anti-Polio1, 2 and 3 GMTs are significantly lower (approximately 50%) for subjects in the Hexyon group compared to subjects in the control group one month after priming. Nevertheless, at that time point (at an age of 7 months) high anti Poliovirus antibody titre (types 1, 2 and 3) and sufficient seroprotection rates were measured in this study population. Additionally, according to the SmPC, after three doses of the vaccine given during the first year of life, a booster in the second year is foreseen. For that reason it can be concluded, that concomitant administration of Prevenar does not have a clinically relevant influence on the immunogenicity of Hexyon components.

This study was not aimed to show an impact of Hexyon on the immunogenicity of the serotypes present in Prevenar 7.

Study A3L17

This study assessed the immunogenicity of one Hexyon lot close to the end of shelf-life. It also assesses the immunological effect of the local practice, to vaccinate pregnant women against Diphtheria and Tetanus, on infants in Peru:

“Immunogenicity Study of DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Combined Vaccine in Comparison to Infanrix hexa, at 2-4-6 Months of Age in Healthy Peruvian Infants”

Methods

Study Participants

263 healthy infants were vaccinated in one single centre in Peru.

Two blood-draws were made (baseline and one month after the last vaccination).

Safety follow-up time was again 6 months after the last vaccination.

Inclusion and exclusion criteria were similar to the other studies.

BCG vaccination had been done at birth. Immune status (sero-negative) of mothers concerning HepB was of importance.

Treatments

The participants received three doses of either Hexyon or Infanrix hexa.

According to the sponsor the batch of Hexyon was close to end of shelf-life (30-32 months). This should be used to determine any negative effect on immunogenicity.

Objectives

Primary objective was the demonstration of non-inferiority of the immune response against Hexyon HepB antigen versus those of Infanrix hexa.

Secondary objective were the description of the immune response against D, PRP and Hep B. The titre for D was also measured at both visits, as well as safety.

Of note, the measurement of D at both blood-draw visits was triggered by the local standard of DT vaccination for pregnant women.

Outcomes/endpoints

Primary endpoint:

- Anti-Hep B antibody (Ab) titres ≥ 10 mIU/ml

Secondary endpoints:

- Anti-D Ab titres at V01, and Ab titres for D, PRP, and Hep B at V06 (7 months of age).
- Ab titres above a cut-off (V01):
 - Anti-D Ab titres ≥ 0.01 IU/ml, ≥ 0.1 IU/ml
- Ab titres above a cut-off (V06):
 - Anti-D Ab titres ≥ 0.01 IU/ml and ≥ 0.1 IU/ml
 - Anti- HBsAg Ab titres ≥ 100 mIU/ml
 - Anti-PRP Ab titres ≥ 0.15 µg/ml and ≥ 1.0 µg/ml
 - Ab individual titres ratios for anti-D (V06/V01).

Sample size, Randomisation, Blinding (masking) and Statistical methods

See introduction section above. In addition, the descriptive analysis of secondary endpoints was performed on the PP Analysis Set as well as the ITT Analysis Set.

Results of A3L17

Participant flow

All subjects completed the study.

Baseline data

Both study groups were comparable in terms of demographics.

Numbers analysed

Table 12: Subjects Disposition for Immunogenicity Analyses According to Randomization - ITT and PP Analysis Sets; A3L17

	Group 1: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (N=132)		Group 2: Infanrix hexa™ (N=131)		Total randomized (N=263)	
	n	%	N	%	n	%
ITT Analysis Set	132	100.0	131	100.0	263	100.0
PP Analysis Set	132	100.0	130	99.2	262	99.6
Subjects excluded from PP Analysis Set	0	0	1*	0.8	1*	0.4

N: number of subjects analysed according to ITT Analysis Set; n: number of subjects; %: percentages are calculated according to the subjects in ITT Analysis Set for ITT Analysis Set part and Reason for exclusion from Per Protocol Analysis Set, and percentages are calculated according to the subjects in Per Protocol Analysis Set for Per Protocol Analysis Set part; *Reason for exclusion: BL2-V06 not drawn or no measurement;

Outcomes and estimation of A3L17

Overall, non-inferiority for HepB was met. The GMTs were comparable for HepB, D and PRP for both vaccines (for tabulated results, please see the respective table in section "Summary of main studies" below). No negative effect on immunogenicity was seen for the Hexyon batch being near the end of shelf-life compared to other studies.

Of note is the effect of the local standard to vaccinate pregnant women with DT vaccine. This obviously affects the GMTs but the thresholds of seroprotection are still reached after the three vaccinations. As in the previous study A3L12 the anti-PRP GMT for Hexyon is slightly higher than for Infanrix hexa.

Regarding the anti-Hep B response slightly lower GMTs and a lower seroprotection rate based on the ≥ 100 mIU/ml threshold criterion were observed for Hexyon compared to Infanrix hexa (GMTs: 986 vs. 1139; ≥ 100 mIU/ml: 93.9% vs. 99.2%, respectively). These results are similar to those from studies A3L011, A3L04 and A3L10.

Study A3L24

This was a Lot-to-Lot Consistency Study of DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Vaccine (Hexyon or Infanrix hexa) administered at 2-4-6 Months of Age in Healthy Latin American Infants concomitantly with Prevenar and Rotarix, which was carried out in Colombia and Costa Rica.

Methods

Study Participants

This study has been conducted in 1376 Latin American infants. It was a multicentre and multi-national randomized and observer blind trial. The trial had 4 arms with three arms being different lots of Hexyon and the fourth arm Infanrix hexa. All groups received Prevenar and Rotarix concomitantly with the hexavalent vaccines. The hexavalent vaccines and Prevenar were given at 2, 4 and 6 months of age, Rotarix at 2 and 4 months. Blood was drawn from all subjects prior to dose 1 and one month after the third dose of Hexyon or Infanrix hexa. In a subset of 242 infants (drawn equally from all groups, ~60 per group) there was an additional blood draw for anti-RV antibodies one month after the second Rotarix dose. Anti-pneumococcal antibodies were measured one month after the third dose also only in a subset of 481 infants, again equally selected from all groups (~120 per group); the antigens contained in the hexavalent vaccines were measured in all infants.

The subjects were followed-up for 6 months after the last vaccination.

Study subjects had to be healthy, term born infants with a birth weight of >2,5 kg. Informed consent had to be given by at least one parent or other legal representative. Not permitted were multiple trial participation, known hypersensitivities to vaccine substances, severe chronic illness (including neurological) or the need for blood products or systemic immune modulators as well as prior infection with one of the bacteria/viruses included in the vaccines.

The infants had already received one dose of BCG and HepB according to local immunization calendar.

Objectives

Primary objectives:

1. To demonstrate the equivalence of immunogenicity on 3 lots of DTaP-IPV-Hep B- PRP-T vaccine (final bulk product [FBP]) one month after a 3-dose primary series (2, 4, and 6 months) when co-administered with Prevenar (heptavalent pneumococcal conjugate vaccine [PCV7]) and Rotarix, in terms of immunoresponses evaluated by:
 - Geometric Means of Titres (GMTs) for Hep B
 - Seroprotection rates for D, T, Hep B, PRP, and poliovirus and seroresponse rates for anti-PT and anti-FHA
2. To demonstrate the non-inferiority of the hexavalent DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine to the licensed hexavalent Infanrix hexa vaccine in terms of seroprotection or seroresponse rates to all antigens, one month after a 3-dose primary series when co-administered with Prevenar (PCV7) and Rotarix

Secondary objectives:

1. To describe in each group the immunogenicity parameters for all antigens for each vaccine

2. To assess the safety profile in each group, for each vaccine, in terms of incidence of:
 - Unsolicited systemic adverse events (AEs) in the first 30 minutes after each injection
 - Solicited injection site (except Rotarix) and systemic adverse reactions (ARs) in the first 7 days after each injection
 - Unsolicited non-serious AEs in the first 30 days after each injection
 - Serious adverse events (SAEs) during the trial (including the 6-month follow-up period)

Observational Objective:

To describe the effect of prophylactic antipyretics use on immunogenicity for the Hexyon-group only.

Outcomes/endpoints

Primary serological endpoints 1 month after the third dose of the primary series (i.e. at V06, D140) for the lot-to-lot consistency and non-inferiority analyses:

- Antibody (Ab) titres for Hep B

Seroprotection rates for D, T, Hep B, PRP, and poliovirus with the following endpoints:

- Anti-T antibody (Ab) titres ≥ 0.01 International Unit (IU)/mL
- Anti-D Ab titres ≥ 0.01 IU/mL
- Anti-Hep Bs Ab titres ≥ 10 mIU/mL
- Anti-PRP Ab titres ≥ 0.15 μ g/mL
- Anti-polio 1, 2, and 3 Ab titres ≥ 8 (1/dil)

Seroresponse rates for anti-PT and anti-FHA with the following endpoints:

- Response to pertussis (PT, FHA) antigens defined as anti-PT or anti-FHA $\geq$ Lower Limit of Quantitation (LLOQ) in initially seronegative subjects, or at least persistence (post-titer $\geq$ pre-titer) of the antibody titer in initially seropositive subjects (titer $\geq$ LLOQ)

Lot-to-lot consistency was concluded if consistency was demonstrated on GMT for HepB and seroprotection/-response for all valences of Hexyon first for the PP analysis set and for confirmation on the ITT analysis set. The statistical method was based on the lower bound of the two-sided 95% confidence interval (CI) of the difference between 2 pairs of batches of the seroprotection/-response rates.

If the lot-to-lot consistency was demonstrated, the non-inferiority was to be evaluated between the Hexyon pooled lots and Infanrix hexa using the differences in seroprotection/seroresponse rates and non-inferiority margin of -10% for D, T, Hep B, PRP, PT, and FHA antigens and -5% for poliovirus antigens

The statistical method was based on the lower bound of the two-sided 95% confidence interval (CI) of the difference between the seroprotection/-response rates.

Results

Participant flow

Of the 1376 subjects initially randomized, only one was discontinued due to a prior Rotarix vaccination. All subjects are accounted for (Table 13).

Table 13: Disposition of Subjects – ITT Analysis Set ; A3L24

	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch A (N=344)		DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch B (N=344)		DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch C (N=342)		Infanrix hexa (N=345)		DTaP-IPV-Hep B-PRP-T pooled batches (N=1030)		Overall (N=1375)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Subjects completing the trial from V01 (D0) to V06 (D140)	331	96.2	334	97.1	333	97.4	338	98.0	998	96.9	1336	97.2
Subjects discontinued before V06 (D140)	13	3.8	10	2.9	9	2.6	7	2.0	32	3.1	39	2.8
Serious adverse event	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	0.0	1	0.1	1	0.1
Other adverse event	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Non-compliance with the protocol	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	0.0	1	0.1	1	0.1
Lost to follow-up	3	0.9	4	1.2	3	0.9	1	0.3	10	1.0	11	0.8
Voluntary withdrawal not due to an adverse event	10	2.9	6	1.7	4	1.2	6	1.7	20	1.9	26	1.9
For subjects who completed the trial from V01 (D0) to V06 (D140):												
Succeed in contacting the subject 6 months after the last visit?												
Yes	329	95.6	332	96.5	331	96.8	337	97.7	992	96.3	1329	96.7
No	2	0.6	2	0.6	2	0.6	1	0.3	6	0.6	7	0.5
If 'No', contact after V06 (D140)?												
Yes	2	0.6	2	0.6	1	0.3	0	0.0	5	0.5	5	0.4
No	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0.3	1	0.1	2	0.1
For subject discontinued before V06 (D140): Succeed in contacting the subject 6 months after the last injection?												
Yes	6	1.7	3	0.9	4	1.2	5	1.4	13	1.3	18	1.3
No	7	2.0	7	2.0	5	1.5	2	0.6	19	1.8	21	1.5
If 'No', contact after V06 (D140)?												
Yes	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
No	7	2.0	7	2.0	5	1.5	2	0.6	19	1.8	21	1.5

N: number of subjects analysed according to ITT Analysis Set; n: number of subjects
ITT Analysis Set;

%: percentages are calculated according to the subjects in

- Deviations from Protocol
 - o 2 Subjects did not meet eligibility criteria
 - o 35 subjects received incomplete vaccinations (similar percentages across the groups)
 - o 67 subjects received a vaccination outside the allowed time interval (similar percentages across the groups)
 - o 57 subjects were excluded for other reasons (similar percentages across the groups)

Baseline data

The groups were comparable regarding sex, ethnic origin (~90% Hispanic and ~10% Black), age and weight.

Numbers analysed

In study A3L24 1375 subjects have been randomized to four different groups. For the exact allocation see Table below.

Table 14: Number of subjects included in the ITT, PP, safety analysis sets and subgroups for anti-pneumococcal and anti-rotavirus immune response, A3L24 (Study synopsis)

Vaccine group	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch A	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch B	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch C	Infanrix hexa	All
Number (Nb) of Subjects included in the ITT Analysis Set	344	344	342	345	1375
Nb of Subjects included in the PP Analysis Set	312	310	313	316	1251
Nb of Subjects included in the Safety Analysis Set	345	343	342	345	1375
Maximum nb of Subjects for the Assessment of Anti-pneumococcal Immune Response*	116	124	119	122	481
Nb of Subjects for the Assessment of Anti-Rotavirus Immune Response†	60	61	60	61	242

* PP Analysis Set. The number of assessable subjects varied according to the considered pneumococcal antigen, † PP Analysis Set. Assessable subjects at V01 and V04.

Outcomes and estimation of A3L24

1) Primary Immunogenicity Objectives

1a) Lot-to-lot Consistency

Lot to lot consistency was demonstrated for the PP analysis set in terms of Hep B GMTs and seroprotection/vaccine response rate for all valences (The ITT set was used for confirmation)

1b) Non-inferiority of Hexyon versus Infanrix hexa

Non-inferiority of Hexyon (pooled batches) versus Infanrix hexa regarding seroprotection /seroresponse rates was demonstrated for all antigens.

2) Secondary Immunogenicity Objectives (descriptive)

2a) Hexyon components

Data on seroprotection/-conversion based on established thresholds for short and long-term protection was provided by the applicant, with FHA and PT judged positive with a 4-fold increase of titre. The results are very similar for both vaccines (Hexyon and Infanrix hexa) except regarding anti-T which shows a statistically significant lower rate for (very) long-term protection (>1 IU/ml) for the Hexyon batches (73.1% vs. 82.5%). This is confirmed with the GMTs for anti-T being significantly lower in the Hexyon pooled-group. Otherwise all thresholds defined for long-time immunogenicity are reached for all antigens.

In terms of GMT, the increase for anti-FHA was significantly higher in the Hexyon pooled-group than for Infanrix hexa. Anti-Polio titres on the other hand are significantly higher in the Infanrix hexa group. These differences in Anti-Polio titres were not considered to be clinically important as all GMTs were very high (from 680 to 1981) and seroprotection rates were sufficient for all three Polio types.

2b) Pneumococcal antibodies

Table 15 shows that the defined threshold for protection against all serotypes included in Prevenar have been reached regardless of the hexavalent vaccine used concomitantly. Table 16 shows that GMTs achieved by the concomitant use of Prevenar with Infanrix hexa or Hexyon were similar with both hexavalent vaccines for all serotypes except serotype 14. Here, the GMT was significantly lower for Hexyon than in the Infanrix hexa group. As seroprotection levels were reached and the difference of GMTs is quite small this is not considered a clinical concern.

Table 15: Summary of Descriptive Antibody Levels Results for Prevenar Vaccine – PP Analysis Set

Component (ELISA - µg/mL)	Timepoint	Criteria	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T pooled batches (N=935)			Infanrix hexa (N=316)		
			n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
Anti-pneumo 4	V06 (D140)	≥0.35 µg/mL	359/359	100.0	(99.0; 100.0)	121/122	99.2	(95.5; 100.0)
Anti-pneumo 6B	V06 (D140)	≥0.35 µg/mL	339/358	94.7	(91.8; 96.8)	118/122	96.7	(91.8; 99.1)
Anti-pneumo 9V	V06 (D140)	≥0.35 µg/mL	359/359	100.0	(99.0; 100.0)	122/122	100.0	(97.0; 100.0)
Anti-pneumo 14	V06 (D140)	≥0.35 µg/mL	357/358	99.7	(98.5; 100.0)	121/122	99.2	(95.5; 100.0)
Anti-pneumo 18C	V06 (D140)	≥0.35 µg/mL	355/358	99.2	(97.6; 99.8)	119/121	98.3	(94.2; 99.8)
Anti-pneumo 19F	V06 (D140)	≥0.35 µg/mL	356/358	99.4	(98.0; 99.9)	121/121	100.0	(97.0; 100.0)
Anti-pneumo 23F	V06 (D140)	≥0.35 µg/mL	348/359	96.9	(94.6; 98.5)	116/122	95.1	(89.6; 98.2)

N: Number of subjects analysed according to PP Analysis Set n: number of subjects M: number of subjects available for the endpoint
%: percentages and 95% CI were calculated according to the subjects available for the endpoint

Table 16: Summary of Geometric Means of Titres for Prevenar Vaccine - PP Analysis Set

Component	Timepoint	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T pooled batches (N=935)			Infanrix hexa (N=316)		
		M	Geometric mean	(95% CI)	M	Geometric mean	(95% CI)
Anti-pneumo 4 (ELISA - µg/mL)	V06 (D140)	359	3.12	(2.92; 3.33)	122	3.44	(3.04; 3.90)
Anti-pneumo 6B (ELISA - µg/mL)	V06 (D140)	358	2.28	(2.03; 2.57)	122	2.98	(2.46; 3.62)
Anti-pneumo 9V (ELISA - µg/mL)	V06 (D140)	359	2.20	(2.05; 2.36)	122	2.45	(2.16; 2.79)
Anti-pneumo 14 (ELISA - µg/mL)	V06 (D140)	358	8.98	(8.11; 9.94)	122	12.1	(10.3; 14.2)
Anti-pneumo 18C (ELISA - µg/mL)	V06 (D140)	358	3.37	(3.13; 3.63)	121	3.47	(2.98; 4.05)
Anti-pneumo 19F (ELISA - µg/mL)	V06 (D140)	358	3.05	(2.83; 3.30)	121	3.67	(3.18; 4.23)
Anti-pneumo 23F (ELISA - µg/mL)	V06 (D140)	359	2.11	(1.91; 2.32)	122	2.32	(1.92; 2.79)

N: Number of subjects analysed according to PP Analysis Set M: number of subjects available for the endpoint

2c) Rotavirus antibodies

One month after the 2nd Rotarix administration, the observed Rotavirus GMTs values were high in both groups: 110 U/mL in the Hexyon-pooled-batches-group and 155 U/mL in the Infanrix hexa group.

Additionally, as shown in the Table below, comparing both groups similar percentages of subjects were seroprotected after vaccination with Rotarix (84% vs. 86.9%, Hexyon and Infanrix hexa respectively).

As already mentioned above, a study comparing concomitant use vs. a staggered approach is not available. However, considering historical data, these seroprotection rates are similar to those known from different studies of the Rotarix approval application reflected in the Rotarix SmPC.

Table 17: Summary of Descriptive Antibody Levels and Seroconversion Rate for Rotarix Vaccine - PP Analysis Set

Component	Timepoint	Criterion	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T pooled batches (N=935)			Infanrix hexa (N=316)		
			n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
Anti-RV IgA (ELISA - U/mL)	V01 (D0)	≥20 U/mL	7/182	3.8	(1.6; 7.8)	0/62	0.0	(0.0; 5.8)
	V04 (D84)	≥20 U/mL	157/187	84.0	(77.9; 88.9)	53/61	86.9	(75.8; 94.2)
	V04 (D84)/V01 (D0)	Seroconversion*	141/181	77.9	(71.1; 83.7)	53/61	86.9	(75.8; 94.2)

N: Number of subjects analysed according to PP Analysis Set - n: number of subjects -M: number of subjects available for the endpoint - %: percentages and 95% CI were calculated according to the subjects available for the endpoint - * Seroconversion was defined as anti-RV IgA ≥ 20 U/mL at V04 (post-dose 2) for subjects seronegative at V01 (predose1)

Table 18: Summary of Geometric Means of Titres for Rotarix Vaccine - PP Analysis Set

Component	Timepoint	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T pooled batches (N=935)			Infanrix hexa (N=316)		
		M	Geometric mean	(95% CI)	M	Geometric mean	(95% CI)
Anti-RV IgA (ELISA - U/mL)	V01 (D0)	182	4.15	(3.71; 4.64)	62	3.50	NA
	V04 (D84)	187	110	(85.4; 142)	61	155	(96.6; 250)
	V04 (D84)/V01 (D0)	181	26.0	(19.7; 34.4)	61	44.4	(27.6; 71.3)

N: Number of subjects analysed according to PP Analysis Set

M: number of subjects available for the endpoint

3) Observational Objectives

3a) Immunological effect of the use of antipyretics

The use of antipyretics prior to or after the vaccinations did not impact the seroprotection/-conversion rates for the antibodies against Hexyon-antigens. Neither are the GMTs against those antigens affected. Sole exception is the HepB: If an antipyretic has been used 6 hours before or up to 12 hours after vaccination, the HepB GMTs were significantly lower in comparison to those who did not use an antipyretic drug. However, this was not considered clinically relevant as the GMTs were very high and the seroprotection rates are nearly 100%.

Only the Hexyon groups were used for the observational endpoint concerning the eventual effect of antipyretics on immunogenicity, thus, there is neither a comparison of immunogenicity nor of the safety results concerning use of antipyretics between Hexyon and Infanrix hexa.

Overall, endpoints, conduct, and general outline of the study were adequate to demonstrate equivalence between the three lots of Hexyon and non-inferiority of the immune response to Hexyon versus Infanrix hexa. This is demonstrated for seroprotection and seroconversion levels as well as for GMT-thresholds of short- and long-term protection for all antigens of the hexavalent vaccines.

Seroconversion and GMTs against the different serotypes of Prevenar 7 are also very similar between the vaccination groups except for serotype 14 that shows a statistically though not clinically significantly lower value for the concomitant use with Hexyon versus Infanrix hexa.

Likewise, no clinically relevant differences were observed in Rotarix immunogenicity responses when co-administered with Hexyon or Infanrix hexa. GMTs and seroprotection rates in this study were similar to that known from approval studies where Rotarix had been administered without a concomitant vaccine.

There was no non-inferiority analysis made for concomitant use with the two hexavalent vaccines. Neither were the concomitant versus single use with both hexavalent vaccines part of this trial. Nevertheless, this study does not show any negative effect of the concomitant use of Hexyon with Prevenar and Rotarix for the immune response against any of the vaccines' antigens.

Comparison of Hepatitis B results of all primary vaccination studies

As summarized in the table below sufficient seroprotection rates have been achieved in all studies (shadowed in yellow). For the more condensed vaccination schedules (A3L15 and A3L10) lower GMTs have been found compared to the less condensed schedules.

Comparing the different HepB vaccines (Engerix, Tritanrix or Infanrix hexa or Hexyon) used in 5 out of 8 priming studies (A3L10, A3L04, A3L11, A3L17 and A3L24) higher GMTs have been found in the control groups compared to the Hexyon groups (highlighted in yellow). Moreover, taking into account the $\geq 100\text{mIU/ml}$ threshold, higher seroprotection rates have been found for the control groups compared to the Hexyon groups (A3L10: 64.9% vs. 78.1%; A3L04: 96.2% vs. 98.9%; A3L11: 91.7% vs. 99.2% and A3L17: 93.9% vs. 99.2%, respectively). It is known that higher anti-HBs concentrations will take longer to decline below the minimum threshold for protection of $\leq 10\text{mIU/ml}$. Lower GMTs might therefore indicate a shorter persistence of protection, which should be followed up post authorisation.

Table 19: Comparison of all GMTs and seroprotection rates regarding Hep B for all main priming studies (PP Analyses; one month post vaccination)

Study	A3L15			A3L10		A3L02		A3L04(Hep B at birth only on Peru)		A3L11		A3L12(Hep B at birth) Plus Prevenar		A3L17	
Hepatitis-Vaccine	H	E (Group 2)	H (Hep B at birth)	H	E	H	E	H	T	H	I	H	I	H	I
GMT	330	148	1913	149	265	1148	840	1075	3376	1142 (935; 1566; 1009; batch 1,2 and 3, respectively)	1576	2477	2442	986	1139
% ≥10mIU/ml	95,7	95,4	99,0	94,0	96,1	99,2	100	100	100	98,3	100	99,5	99,5	99,2	100
% ≥100mIU/ml	78,8	65,5	96,9	64,9	78,1			96,2	98,9	91,7	99,2	98,4	99,5	93,9	99,2
Non-inferiority testing for HepB	yes			Yes		yes		Not done		Not done		yes		yes	
Assay	Ortho-ECI			Ortho-ECI		RIA		Ortho-ECI		Ortho-ECI		Ortho-ECI		Ortho-ECI	
Vaccination-schedule in month	1,5 - 2,5 - 3,5 (most condensed)			2 - 3 - 4 (most condensed)		2 - 4 - 6		2 - 4 - 6		2 - 4 - 6		2 - 4 - 6		2 - 4 - 6	

H - Hexyon; Control vaccines: E - Engerix B, I - Infanrix hexa T-Tritanrix-HepB/Hib

Booster vaccination studies

For the majority of clinical booster trials, only Hexyon was administered as a booster dose.

In one study, **A3L15**, 4 doses of Hexyon have been compared to 4 doses of CombActHib + 3 doses of Engerix (no Engerix booster in the second year of life). In this part of the report only the booster part of the study is presented (A3L15bs).

In study **A3L22** it has been evaluated whether a booster with Hexyon is immunogenic even if the priming has been done with Pentaxim plus Engerix.

In **A3L21** it has been evaluated whether a booster with Hexyon is immunogenic even if the priming has been done with Infanrix hexa.

In study **A3L16**, follow-up study of A3L02 (Hexyon vs. Pentaxim +Engerix), the booster was Pentaxim. Here no evaluation of the Hepatitis B immunogenicity has been performed.

A3L01 is a small study (Phase I), where a booster of Hexyon has been compared to a booster of Hexavac.

Study A3L15bo

MMRV vaccines are largely implemented in vaccination calendars during the second year of life. The aim of this study was to show that toddlers can be administered Trimovax and Varilrix concomitantly with Hexyon.

Methods

Study Participants

Study subjects from the primary study phase were boosted in this study at the age of 15-18 months of age. The same inclusion and exclusion criteria applied. Additionally, the toddlers' infectiological status now was of interest (HIV, HepB, HepC). This part consisted of **visits 7** (pre-booster Blood-draw and vaccination) and **8** (one month after vaccination blood-draw).

Treatments

One booster dose of Hexyon (Groups 1 and 3) or CombActHib + OPV was given. Concomitantly, one dose of MMRV was offered and given to the majority of subjects (93,3 - 99,3%).

This was the only study where the same vaccine has been used for priming and the booster immunisation. Group 2, which had been primed with CombActHib + Engerix, were vaccinated in the second year of life with CombActHib only, no Engerix booster has been given.

Objectives

Secondary and observational endpoints define this subpart of study A3L15.

Secondary objectives are to describe in each group:

- The Ab persistence for each primary series vaccine component prior to a booster vaccination at 15 to 18 months of age
- The immunogenicity parameters to each primary series vaccine component 1 month after a booster vaccination at 15 to 18 months of age
- The immunogenicity parameters to measles, mumps, and rubella (MMR) and varicella 1 month after a booster vaccination at 15 to 18 months of age

Observational objective:

To describe in each group the immunogenicity parameters to Mumps, Measles and Varicella, assessed with the functional test assay, one month after a booster vaccination at 15 to 18 months of age.

Outcomes/endpoints

Secondary endpoints:

Ab persistence (for all valences) **before the booster dose** at V07 (M15-M18):

- Ab titres for each valence
- Ab titres above the following cut-off:
 - o Anti-T Ab titres ≥ 0.01 IU/ml and ≥ 0.1 IU/ml
 - o Anti-D Ab titres ≥ 0.01 IU/ml and ≥ 0.1 IU/ml
 - o Anti-Hep Bs Ab titres ≥ 10 mIU/ml and ≥ 100 mIU/ml
 - o Anti-PRP Ab titres ≥ 0.15 µg/ml and ≥ 1.0 µg/ml
 - o Anti-polio titres ≥ 8 (1/dil)

The following endpoints were used **to assess the booster responses** at V08:

- Ab titres for each valence
- Ab titres above a cut-off:
 - o Anti-T Ab titres ≥ 0.01 IU/ml, ≥ 0.1 IU/ml, and ≥ 1.0 IU/ml
 - o Anti-D Ab titres ≥ 0.01 IU/ml, ≥ 0.1 IU/ml, and ≥ 1.0 IU/ml
 - o Anti-Hep Bs Ab titres ≥ 10 mIU/ml and ≥ 100 mIU/ml
 - o Anti-PRP Ab titres ≥ 0.15 µg/ml and ≥ 1.0 µg/ml
 - o Anti-polio titres ≥ 8 (1/dil)
 - o Anti-measles (≥ 300 mIU/ml by enzyme-linked immunosorbent assay [ELISA])
 - o Anti-mumps (≥ 500 EU/ml by ELISA)
 - o Anti-rubella (≥ 10 IU/ml by ELISA)
 - o Anti-varicella (≥ 300 mIU/ml by ELISA)
- Individual titer ratio for anti-T, anti-D, anti-Hep B, anti-PRP and anti-polio (V08/V07)
- Seroconversion for anti-PT and anti-FHA, defined as:
 - o Anti-PT and anti-FHA $\geq$ four-fold Ab titres increase from V07 to V08
- Booster response to pertussis (PT and FHA), defined as:
 - o Subjects whose pre-vaccination Ab concentrations were less than the <LLOQ demonstrated the booster response if they had post-vaccination levels $\geq$ four times LLOQ
 - o Subjects whose pre-vaccination Ab concentrations are $\geq$ LLOQ but < four times the LLOQ demonstrated a booster response if they had a four-fold response (i.e. post/pre-vaccination $\geq$ four)
 - o Subjects whose pre-vaccination Ab concentrations are $\geq$ four times the LLOQ demonstrated a booster response if they had a two-fold response (i.e. post /pre vaccination $\geq$ two)

Observational endpoints:

- Ab titres
- Ab titres above a cut-off:

- o Anti-measles (neutralizing Ab titer ≥ 120 mIU/ml)
- o Anti-mumps (neutralizing Ab titer ≥ 60 1/dil)
- o Anti-varicella (FAMA ≥ 4 1/dil)
- Seroresponse is defined as:
 - o Anti-measles ELISA titer ≥ 300 mIU/ml or Anti-measles Neutralizing Ab titer ≥ 120 mIU/ml
 - o Anti-mumps ELISA titer ≥ 500 EU/ml or Anti-mumps Neutralizing Ab titer ≥ 60 (1/dil)
 - o Anti-varicella ELISA titer ≥ 300 mIU/ml or Anti-varicella FAMA titer ≥ 4 (1/dil)

Results of A3L15bo

Participant flow

565 of 567 subjects finished the study, the drop-out between the two study phases (primary and booster vaccination parts) is very low and not considered an issue.

Conduct of the study

The following amendments were made and approved of by IECs and MCC:

- The addition of MMR and varicella vaccinations at 15 to 18 months of age, and a change in the timing of the booster dose to 15 to 18 months
- Amendment to the ICF, and addition of inclusion criteria for booster phase (namely, signing of ICF addendum, plus subject's age)
- The collection of information on injection site events / reactions for the MMR and varicella vaccines during the booster phase, and addition of extensive limb swelling after the booster vaccination as a solicited AE
- Clarification of the relevant vaccine for each immunogenicity endpoint, and the analyses to be performed
- The addition of a secondary endpoint to allow the optimal analysis of immunogenicity results from aP components constituting the investigational vaccine
- Anti-polio Ab titres assay changed from Hep2 cell culture to mammalian cell culture
- Anti-PRP Ab titres assay changed from enzyme immunoassay (EIA) to RIA, and the LOQ changed from 0.065 $\mu\text{g/ml}$ to 0.06 $\mu\text{g/ml}$
- The addition of five further protocol violation criteria for the PP Analysis Set (three for the primary series and two for the booster series): "no definite contraindication present at the time of vaccination with any dose and no development of a relevant exclusion criterion that may affect immunogenicity assessment during the entire trial period; and "BL2-V05 (D570) drawn or with any measurement available" and "no contraindications to the study vaccine Nos. 3 to 7, no contraindications to MMR Nos. 2 to 5, and no contraindications to varicella Nos. 2 to 5" for the booster phase. The following violation criterion: "Use of vaccine declared not usable due to cold chain break" was also used for the booster phase.

- Update on the assessment method for testing Haemophilus influenzae antigen (PRP). The ELISA technique was replaced by RIA.
- Confirmation of which MMRV assessment methods were performed, their LLOQs, and addition of an additional functional testing.

Baseline data

In the ITT Analysis Set, the mean age was similar in all groups and there was a similar distribution of males and females in each group. The same results were observed in the PP Analysis Set. The study groups are comparable.

Numbers analysed

Table 20: Subjects Disposition for Immunogenicity Analyses During Booster Phase – ITT Analysis Set and PP Analysis Set; A3L15bo.

	Group 1: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (N=218)		Group 2: CombAct-Hib™ + OPV* (N=219)		Group 3: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (Engerix B™ at birth)* (N=130)		Total (N=567)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ITT Analysis Set	218		219		130		567	
Per Protocol Analysis Set	204	93.6	202	92.2	116	89.2	522	92.1
Subjects excluded from PP Analysis Set	14	6.4	17	7.8	14	10.8	45	7.9

Primary vaccination: Group 1: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T; Group 2: CombAct-Hib + Engerix B + OPV; Group 3: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T and Engerix B at birth;
 * All subjects were proposed to receive Trimovax and Varilrix in addition to the booster vaccination with investigational or control vaccines; N: number of subjects analysed according to ITT Analysis Set; n: number of subjects; %: percentages are calculated according to the subjects in ITT Analysis Set for ITT Analysis Set part and Reason for exclusion from PP Analysis Set, and percentages are calculated according to the subjects in PP Analysis Set, for PP Analysis Set part;

Outcomes and estimation A3L15bo

GMTs and seroconversion rates for the Hexyon antigens after the booster vaccination were similar between the groups (for tabulated results, please see the respective table in section “Summary of main studies” below). Persistence of antibodies is significantly better for anti-D but significantly worse for anti-T in the Hexyon groups. Of note, the significant difference for anti-T vanishes after the booster.

One month after vaccination (group 1: Hexyon + MMRV vs. group 2: CombAct Hib + OPV+MMRV) immune responses to the MMR and varicella were assessed, in terms of seroprotection rates at predefined thresholds.

Seroresponses to MMRV were assessed using two methods: ELISA or functional (Neutralization/FAMA: Florescent antibody to membrane antigen) tests.

D,T,P, Polio, Hib and Hep B immune responses

In general, GMTs and seroconversions are very similar for both vaccines. Anti-PRP GMTs that had been slightly lower in the Hexyon group after primary vaccination are now at the same level as in the CombActHib-group. Antibody persistence is also very similar between the groups and within known bounds of other combination vaccines for this indication.

RCDCs show only a marginal effect of the birth HepB dose on antibody titres against D, T, PRP and PT, FHA concerning persistence and booster effect.

Regarding HepB, the lowest pre-booster GMTs were observed in Group 1 (Hexyon, without HepB at birth) when compared with Groups 2 and 3 (51.3, 103 and 228 mIU/ml, respectively). Similarly, the lowest seroprotection rate (78.9%) was found in Group 1. However, after the booster dose, the seroprotection rate (≥ 10 mIU/ml) was 98.5% for Hexyon.

Concerning polio, no clinically significant differences in seroprotection rates and GMTs comparing Hexyon with or without a Hep B-at-birth-dose (group 1 vs. group 3) have been observed. Of note, in group 2, in which OPV has been used for primary vaccination, lower immune responses have been measured post booster.

However, post-booster seroprotection rates were similar for all valences tested (HepB, Polio, Tetanus, Diphtheria and Pertussis).

Overall, concomitant use of Trimovax (Schwarz strain, Urabe AM9 strain and Wistar RA 27/3M) and Varilix (Oka strain) investigated in study A3L15bo demonstrated that subjects were sufficiently protected against all valences included in Hexyon.

MMRV immune responses

Comparing GMTs and seroprotection rates of measles, mumps, rubella and varicella components no clinically relevant differences have been found between group 1 (Hexyon +MMRV) and group 2 (CombActHib + OPV+MMRV).

For measles and rubella acceptable protection levels have been reached by the majority of subjects (100% and 97.4%, respectively).

Regarding the mumps component a correlate for protection is not established. 96.9% of vaccinees acquired an antibody titer ≥ 60 I/dil (used as a cut-off set for the neutralisation assay).

Regarding the varicella component only 81.8% of subjects acquired minimum titres corresponding to the accepted surrogate parameter of ≥ 4 I/dil. This finding is particularly important as some countries do not recommend a second dose of varicella vaccine. Following administration of a single dose of currently marketed varicella vaccines seroconversion is usually observed in about 95% of healthy children (WER 7332).

No comparison of concomitant use versus administration at different time points has been performed. Considering the historic comparison low varicella seroprotection rate of only 82% must be interpreted as an immunological interference phenomenon. Therefore it was reflected in the SmPC that

- data on concomitant administration of a booster dose of Hexyon with measles-mumps-rubella vaccines have shown no clinically relevant interference in the antibody response to each of the antigens, and
- that there may be a clinically relevant interference in the antibody response of Hexyon and Varilix and these vaccines should not be administered at the same time.

Study A3L22

This study evaluated whether a booster with Hexyon is immunogenic even if the priming has been done with Pentaxim plus Engerix:

“Immunogenicity and Safety Study of a Booster Dose of DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Combined Vaccine at 15 to 18 Months of Age Following a Primary Series at 2, 3 and 4 Months of Age in Healthy Turkish Infants”

Methods

Study Participants

This was the booster study for study A3L10. The same (still healthy) subjects were enrolled if consent was given. Inclusion and exclusion criteria were appropriate for a booster study setting.

Safety follow-up time was again 6 months after the vaccination.

Treatments

The participants received one dose of Hexyon, no control.

Objectives

The objectives were to describe antibody persistence against all antigens in either Hexyon or Pentaxim +Engerix B and to describe the immunogenicity of the booster dose of Hexyon.

Outcomes/endpoints

The following endpoints were used to assess the Ab persistence (for all valences) before the booster dose at Day 0 (Visit [V01]):

- Ab titres for each valence
- Ab titres above a cut-off:
- Anti-T Ab titres ≥ 0.01 IU/ml and ≥ 0.1 IU/ml
- Anti-D Ab titres ≥ 0.01 IU/ml and ≥ 0.1 IU/ml
- Anti-Hep Bs Ab titres ≥ 10 mIU/ml and ≥ 100 mIU/ml
- Anti-PRP Ab titres ≥ 0.15 µg/ml and ≥ 1.0 µg/ml
- Anti-polio titres ≥ 8 (1/dil)
- Anti-pertussis toxoid (PT) Ab titres ≥ 4 EU/ml
- Anti-filamentous haemagglutinin (FHA) Ab titres ≥ 4 EU/ml

The following endpoints were used to assess the booster responses at D30 (V02):

- Ab titres for each valence
- Ab titres above a cut-off:

- Anti-T Ab titres ≥ 0.01 IU/ml, ≥ 0.1 IU/ml, and ≥ 1.0 IU/ml
- Anti-D Ab titres ≥ 0.01 IU/ml, ≥ 0.1 IU/ml, and ≥ 1.0 IU/ml
- Anti-Hep Bs Ab titres ≥ 10 mIU/ml and ≥ 100 mIU/ml
- Anti-PRP Ab titres ≥ 0.15 μ g/ml and ≥ 1.0 μ g/ml
- Anti-polio titres ≥ 8 (1/dil)
- Anti-PT Ab titres ≥ 4 EU/ml
- Anti-FHA Ab titres ≥ 4 EU/ml
- Individual titer ratio for each valence (V02/V01)
- Seroconversion for anti-PT and anti-FHA, defined as:
 - o Anti-PT and anti-FHA $\geq$ four-fold Ab titres increase from V01 to V02
- Booster response to pertussis (PT and FHA), defined as:
 - o Subjects whose pre-vaccination Ab concentrations were less than the Lower Limit Of Quantitation ($<LLOQ$) would demonstrate the booster response if they had post-vaccination levels $\geq 4 \times LLOQ$
 - o Subjects whose pre-vaccination Ab concentrations were $\geq LLOQ$ but $< 4 \times LLOQ$ would demonstrate the booster response if they had a four-fold response (i.e. post-/pre-vaccination ≥ 4)
 - o Subjects whose pre-vaccination Ab concentrations were $\geq 4 \times LLOQ$ would demonstrate the booster response if they had a two-fold response (i.e. post-/pre-vaccination ≥ 2)

Results of A3L22

Participant flow

254 of the 302 subjects who completed the primary vaccination study were enrolled in this study. Of those all but two completed this booster study. Those two subjects did not receive Hexyon as a booster but Pentaxim as no consent was given for Hexyon. This possibility was included in the trial outline.

Baseline data

The mean age was the same in both groups. In each primary vaccine group, there were more males than females. The same results were observed in the PP Analysis Set. The two groups were comparable.

Numbers analysed

Table 21: Subject Disposition for Immunogenicity Analysis According to Randomization - FAS and PP Analysis Sets; A3L22

Booster vaccination with DTaP-IPV-Hep B-PRP-T						
Vaccine group at primary series						
	Group1: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (N=130)		Group2: Pentaxim™ + Engerix™ B (N=124)		Pooled group (N=254)	
	n	%	n	%	n	%
Full Analysis Set**†	130	100.0	124*	100.0	254	100.0
Per Protocol Analysis Set	114	87.7	103	83.1	217	85.4

N: number of subjects analysed according to Full Analysis Set; n: number of subjects; %: percentages are calculated according to the subjects in Full Analysis Set for Full Analysis Set part and Reason for, exclusion from Per Protocol Analysis Set, and percentages are calculated according to the subjects in Per Protocol Analysis Set for Per Protocol Analysis Set part; * Includes Subject 001-00002 and Subject 001-00015 who received Pentaxim + Engerix B as a booster vaccination. Both subjects were analysed in Group 2, in accordance with their primary series vaccination; † The FAS for Ab persistence (as specified in the SAP) is not presented, however the population was identical to the FAS;

Outcomes and estimation of A3L22

In view of GMTs and individual GMT ratios for selected valences that pronounced differences between the two groups were shown. Anti-T and anti-D GMTs after the booster dose were significantly lower in the Hexyon primed group than for the Pentaxim primed group.

Concerning the persistence of antibodies the two groups (Hexyon versus Pentaxim+Engerix B primed) are similar. The booster effect is also very similar for most antigens. Although the GMT individual ratio for PRP shows a pronounced difference between Hexyon (being lower) and Pentaxim primed toddlers this effect is not considered of clinical relevance.

The pronounced difference for anti-D and anti-T between booster effect of Hexyon and Pentaxim primed toddlers with the Hexyon primed group reaching significantly lower (halved for anti-D) the GMT of the Pentaxim primed group as well as the difference in the individual ratio might be a concern when it comes to the timing of a next booster. Nevertheless, concerning seroprotection (long and short-term levels) this criterion was fulfilled in both groups for nearly all but one subject (long-term level).

Anti-PT GMTs were significantly lower for Hexyon primed subjects in the inter-individual comparison, too. Again, the surrogate for protection (4-fold increase of titres) was similar to Pentaxim primed individuals.

Overall, although seroprotection levels were reached in all cases there are significant differences in the immunogenicity for some antigens.

Pre-booster GMTs for HepB in Group 2 (priming with Pentaxim + Engerix) were higher than in Group 1 (priming with Hexyon) and the percentage of subjects with seroprotection titres was only 80.7% for the Hexyon group versus 99% for the Engerix group (threshold criterion $\geq 10\text{mIU/ml}$). As stated previously, in case no booster vaccination would be given in the second year of live, this could have a negative effect on the persistence of protection. However, regardless which HepB containing vaccine was used for the primary series (Pentaxim plus Engerix or Hexyon) following booster vaccination with Hexyon all groups experienced an effective anamnestic anti HepB immune response.

Following primary vaccination with Hexyon, but before booster vaccination sufficient percentages of subjects were still seroprotected against polio types 1 and 2. However, regarding polio type 3 only 85.2% of subjects had sufficiently high anti-polio type 3 titer $\geq 81/\text{dil}$. Nevertheless, this effect is not

considered to be of clinical relevance as after booster vaccination with Hexyon a substantial increase of GMTs has been measured for all polio types and 100% of subjects were seroprotected.

Study A3L21

This study aims to show whether a booster with Hexyon is immunogenic regardless if the priming has been done with Infanrix hexa or Hexyon (3 batch consistency study A3L11):

“Immunogenicity Study of the Antibody Persistence and Booster Effect of the DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Combined Vaccine at 15 to 18 Months of Age Following a Primary Series of DTaP-IPV-Hep B-PRP-T or Infanrix hexa Administered at 2, 4, and 6 Months of Age in Healthy Mexican Infants”

Methods

Study Participants

This is the booster study for study A3L11. The same (still healthy) subjects were enrolled if consent was given, one centre from the primary study did not participate in the booster study, thus, those children are missing here.

Inclusion and exclusion criteria were appropriate for a booster study setting.

Safety follow-up time was again 6 months after the vaccination.

Treatments

One dose of Hexyon for all participants

Objectives

Immunogenicity was assessed in a subset of approximately 300 subjects.

The objective was the persistence of antibodies for all antigens and the description if the immunogenicity of the booster dose Hexyon.

Outcomes/endpoints

1. At D0 (pre-booster) and D30 (post booster):
 - Ab titres for each valence
 - Ab titres above a cut-off:
 - Anti-T and anti-D Ab titres ≥ 0.01 IU/ml and ≥ 0.1 IU/ml
 - Anti-Hep B Ab titres ≥ 10 mIU/ml and ≥ 100 mIU/ml
 - Anti-PRP Ab titres ≥ 0.15 µg/ml and ≥ 1.0 µg/ml
 - Anti-polio titres ≥ 8 (1/dil)
2. Only at D30:
 - Ab titres above a cut-off :

- o Anti-T Ab titres ≥ 1.0 IU/mL
 - o Anti-D Ab titres ≥ 1.0 IU/mL
- Individual titer ratio for each valence (V02/V01)
- Seroconversion for pertussis Ab (anti-acellular pertussis toxoid [PT] and anti-filamentous haemagglutinin [FHA]) defined as:
 - o Anti-PT and anti-FHA ≥ 4 -fold Ab titres increase from V01 to V02
- Booster response to pertussis (PT and FHA) was defined as:
 - o Subjects whose pre-vaccination Ab concentrations were less than the Lower Limit of Quantitation (LLOQ) demonstrated a booster response if they have post-vaccination levels $\geq 4 \times$ LLOQ.
 - o Subjects whose pre-vaccination Ab concentrations were $\geq$ LLOQ but $< 4 \times$ LLOQ demonstrated a booster response if they had a four-fold response (i.e. post-/pre-vaccination ≥ 4).
 - o Subjects whose pre-vaccination Ab concentrations were $\geq 4 \times$ LLOQ demonstrated a booster response if they had a two-fold response (i.e. post-/pre-vaccination ≥ 2).

Results of A3L21

Participant flow

881 out of the 1056 subjects who completed the primary vaccination study were enrolled in this study. Of these 881 subjects, 768 had received Hexyon and 113 Infanrix hexa in the previous study. 875 of 881 toddlers completed the trial; all drop-outs are accounted for.

Baseline data

In the ITT Analysis Set, the mean age was similar in both groups, and there was a similar distribution of males and females in each group. The same results were observed in the PP Analysis Set. The groups were comparable.

Numbers analysed

Table 22: Subject Disposition for Immunogenicity Analyses - ITT for Immunogenicity Analysis Set; A3L21

	Booster vaccination with DTaP-IPV-Hep B-PRP-T									
	Vaccine group assigned for primary series									
	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch A (N=72)		DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch B (N=75)		DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch C (N=76)		Infanrix hexa™ (N=87)		Overall (N=310)	
	n	%	N	%	n	%	n	%	N	%
ITT for Immunogenicity Analysis Set	72	100	75	100	76	100	87	100	310	100
ITT for Ab persistence	68	94.4	65	86.7	74	97.4	81	93.1	288	92.9
Per Protocol Analysis Set	58	80.6	61	81.3	58	76.3	65	74.7	242	78.1

N: number of subjects analysed according to ITT for Immunogenicity Analysis Set; n: number of subjects; %: percentages are calculated according to the subjects in ITT for Immunogenicity Analysis Set;

The number of subjects per group was comparable in both ITT and the PP analysis sets.

Outcomes and estimation of A3L21

The immunogenicity analysis subset consisted of 310 subjects.

For all antigens the booster dose of Hexyon produced similar results regardless of the priming vaccine. Persistence of antibodies was similar in the two groups as well.

Antibody persistence and booster effect were similar between the two groups (three individual batches of Hexyon or Infanrix hexa primed) for most antigens.

Prior to the booster 89.8 % of subjects primed with Hexyon were still seroprotected against Hep B (≥ 10 mIU/ml threshold); in the control group primed with Infanrix hexa even 95.4 % reached this threshold. As similar (or even higher) differences in the pre-boost seroprotection rates have been found in the majority of booster studies (A3L15s, A3L22, A3L16 and A3L21) this could be a signal for reduced persistence of protection and should be followed up carefully on a long term basis. However, at an age of 15 to 18 months after a 4th dose of Hexyon 99.4% of subjects were seroprotected.

Similar to study A3L22, prior to booster vaccination significantly lower GMTs have been found for poliovirus type 3 in the group primed with Hexyon compared to the group primed with Infanrix hexa (GMT: 339 vs. 896, respectively) For poliovirus types 1 and 2 no such statistically significant differences have been observed.

Nevertheless, seroprotection rates have been sufficient at that time point (96.5% for anti-poliovirus type 3 and 100 % for the other poliovirus types).

Following booster vaccination with Hexyon a substantial increase of poliovirus-antibodies (all types) was measured, and all subjects were seroprotected against all poliovirus types.

Altogether, taking into consideration the high level of antibodies and the sufficient seroprotection rates, these differences do not have clinical relevance.

Study A3L01

This Phase I study assessed the effect of one dose of Hexyon versus Hexavac on toddlers that had been primed according to local standard:

“Phase-I Safety of a Booster Dose of Either the Investigational DTaP-IPV-HB-PRP~T Combined Vaccine or HEXAVAC in Healthy Argentinean 16- to 19-Month-Old Toddlers”

Methods

Study Participants

In this phase I mono-centre study the 60 healthy subjects had been primed with 3 doses of standard infant T, D, wP, OPV or IPV, Hib and HepB vaccines for Argentina.

Inclusion and exclusion criteria are similar to other studies. Additionally, blood chemistry was tested prior to vaccination and compared to the second blood-draw for safety reasons (Phase I).

Treatments

One dose of either Hexyon or Hexavac

Objectives

The primary objective was the safety of one dose of Hexyon as this was the phase I in the clinical development.

Immunogenicity of the booster dose was documented as the secondary objective for all components.

This conduct was considered common for very early (Phase I) vaccine trials.

Outcomes/endpoints

- Anti-tetanus and anti-diphtheria antibody titres
- Anti-PT and anti-FHA Ab titres
- Anti-HBsAg Ab titres
- Anti-PRP Ab titres
- Anti-Polio 1, 2, and 3 Ab titres

The following cut-offs were used:

Table 23: Cut-offs for titres (underlined cut-offs = primary seroprotective levels)

Titer	Cutoffs
Anti-tetanus and anti-diphtheria Ab titers	≥ 0.01 IU/mL, <u>≥ 0.1 IU/mL</u> , ≥ 1 IU/mL
Anti-HBs Ab titers	≥ 1 mIU/mL, <u>≥ 10 mIU/mL</u>
Anti-PRP Ab titers	≥ 0.15 µg/mL, <u>≥ 1.0 µg/mL</u>
Anti-Polio 1, 2 and 3 Ab titers	<u>≥ 8 (1/dil)</u>

- Seroprotection and seroconversion rates, defined as the percentage of subjects seroprotected above the primary seroprotection level and seroconverted.
- Percentage of subjects with Ab titres above the defined non-primary cut-offs
- Geometric mean of antibody titres (GMT).
- Geometric mean of individual titres ratio (GMTR) (V03/SC), for each criterion except anti poliomyelitis 1, 2, and 3 Ab titres.
- For anti-PT and anti-FHA Ab titres, the 4-fold increase was to be determined:
 - Percentage of subjects with ≥ 4 -fold increase in titres from SC to V03 (D30 to D37)

Statistics were calculated among toddlers assessed for immunogenicity at the considered time point. The 95% confidence intervals (95% CIs) were calculated.

Of note, the endpoints and parameters measured are those used in later studies.

Results of A3L01

Participant flow

All 60 subjects enrolled in the study (30 per group) completed the trial.

Baseline data

The Hexavac group had 2/3 male subjects, the ratio in the Hexyon group was 50/50. Otherwise (weight, BMI, age) the groups were comparable.

As this study's main purpose is the generation of safety data in a small scale the sex imbalance was not considered of importance.

Numbers analysed

Although there were protocol deviations in 10 subjects (6 for Hexyon and 4 for Hexavac) data are presented for all subjects with available results (6 subjects are missing specific titrations).

Outcomes and estimation of A3L01

Sufficient GMTs were reached after the booster regardless of the vaccine used. Baseline titres show that seroprotection against Tetanus, Polio and Hepatitis B was still given in the majority of subjects.

These “first” GMTs show a similar reaction for both vaccines for most antigens. Anti-D and Anti-FHA are somewhat lower for Hexyon but ranges overlap. Anti-PRP for Hexyon is higher than for Hexavac, again, ranges overlap.

Nearly all subjects were still seroprotected before the booster. Anti-D and Anti-PRP show the lowest rates here (40 and 60% respectively); all reached sufficient seroprotection levels after the booster regardless of the vaccine used.

In summary, booster vaccination with Hexyon induces higher antibody-titres regarding HepB compared to Hexavac. Generally, all antibody-titres measured were very high and seroprotection rates against both diseases (Polio and Hepatitis) were nearly 100% post-booster

Study A3L16

A booster with HepB in the second year of life is not a current practice in all countries. The aim of this study was to evaluate a booster with a **pentavalent** combined vaccine following Hexyon primary series:

“Immunogenicity Study of the Antibody Persistence and Booster Effect of PENTAXIM at 18 Months of Age Following a Primary Series of DTacP-IPV-HepB-PRP-T Combined Vaccine or of PENTAXIM and ENGERIX B PEDIATRICO at 2, 4, and 6 Months of Age in Healthy Argentinean Infants”

Methods

Study Participants

This study assessed the effect of a booster dose of Pentaxim on healthy toddlers who had been primed with Hexyon or Pentaxim + Engerix B in study A3L02.

Inclusion and exclusion criteria are similar to other studies.

Treatments

One dose of Pentaxim

Objectives

The primary objective of this study is to describe the persistence of antibodies and seroprotection induced by the primary vaccination with Hexyon and the effect of the booster vaccination with Pentaxim.

The secondary objective was safety.

Outcomes/endpoints

Antibody persistence:

- Anti-T and anti-D Ab titres ≥ 0.01 international unit (IU)/ml, ≥ 0.1 IU/ml, and ≥ 1 IU/ml
- Anti-HBsAg Ab titres ≥ 10 mIU/ml
- Anti-PRP Ab titres ≥ 0.15 µg/ml and ≥ 1.0 µg/ml
- Anti-PT and anti-FHA Ab titres ≥ 4 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) units (EU/ml)

- Anti-polio 1, 2, and 3 Ab titres ≥ 8 (1/dil).

Booster dose effect:

- Anti-T and anti-D Ab titres ≥ 0.01 IU/ml, ≥ 0.1 IU/ml, ≥ 1.0 IU/ml, and individual titres ratio (V02/V01)
- Anti-PRP Ab titres ≥ 0.15 µg/ml, ≥ 1.0 µg/ml, and individual titres ratio (V02/V01)
- Anti-PT and anti-FHA Ab titres ≥ 4 EU/ml, 4-fold increase, individual titres ratio (V02/V01)
- Anti-polio 1, 2, and 3 Ab titres ≥ 8 (1/dil), and individual titres ratio (V02/V01)

The booster response to Pertussis (PT and FHA) was defined in the SAP as follows:

- Subjects whose pre-vaccination Ab concentrations were less than the lower limit of quantitation (<LLOQ) demonstrated a booster response if they had post-vaccination levels $\geq 4 \times$ LLOQ
- Subjects whose pre-vaccination Ab concentrations were $\geq$ LLOQ but $< 4 \times$ LLOQ demonstrated a booster response if they had a four-fold response (i.e. post-/pre-vaccination ≥ 4)
- Subjects whose pre-vaccination Ab concentrations were $\geq 4 \times$ LLOQ, demonstrated a booster response if they had a two-fold response (i.e. post-/pre-vaccination ≥ 2)

Results of A3L16

Participant flow

458 of the original 604 subjects who had completed study A3L02 were enrolled in this study. Of those 453 completed this study. All drop-outs are accounted for.

Baseline data

In the ITT population, the mean age in both groups was similar, and there were similar proportions of males and females in each group. The two groups were still comparable.

Numbers analysed

All 458 subjects were included in the ITT population.

Outcomes and estimation of A3L16

Persistence of antibodies was similar in both groups for all antigens. Seroprotection was still given in the majority of subjects for most antigens and again similar in both groups.

Seroprotection levels were achieved for all antigens in all subjects after the booster vaccination.

Individual titres ratios show significantly lower titres for Anti-PRP, Anti-T and Anti-FHA in Hexyon primed subjects. The CHMP discussed the clinical relevance of this difference and considered that the unusual differences of GMTs seen in studies like A3L16 cannot be attributed to intrinsic or extrinsic factors. As also no trend is seen across studies, the clinical relevance was judged negligible.

As in the other studies, proportion of subjects with anti-HBs pre-boost seroprotection titres (≥ 10 mIU/ml) was higher in subjects primed with Pentaxim and Engerix B compared to those primed with Hexyon. A HepB booster has not been evaluated in this study.

Comparison of Hepatitis B results of all booster vaccination studies

In summary, for all booster studies (A3L15, A3L22, A3L16 and A3L21) lower pre-boost GMTs and lower seroprotection rates have been found for the Hexyon primary series when compared with Engerix, Tritanrix or Infanrix hexa (Table 24 below, marked in green).

In one arm of study A3L15 (group 2, primed with Engerix B) no Hep B booster vaccination has been administered. Nevertheless, at months 15 to 19, the Engerix group in this study still had a seroprotection rate of 92% (threshold: ≥ 10 IU/ml), which was significantly higher compared to the primary series performed with Hexyon (78.9%).

Following administration of a booster dose of Hexyon (4th dose), which has been done for all groups in all booster studies (apart from study A3L01 where Hexavac has been administered in a control group), a typical anamnestic antibody response resulting in high anti-HBs concentrations (ranging from 1379 to 44893) have been measured one month later. This effective response observed in all groups of healthy vaccinees confirms the presence of immunologic memory. Almost all subjects (97.3% to 100% of subjects) were seroprotected one month after booster vaccination with Hexyon.

Table 24: Comparison of all GMTs and seroprotection rates regarding Hep B for all booster studies (PP Analyses)

Study	A3L15			A3L22 (Follow-up of A3L10)		A3L16 (Follow-up of A3L02)		A3L21 (Follow-up of A3L011)		A3L01	
priming	H	E (Group 2; no HepB-boost)	H (Group 3; with boost)	H	E	H	E	H (All batches)	I	IPV, Hib and HepB	
booster	H	-	H	H	H	Pentaxim		H	H	H	Hexavac
Preboost- GMT	51.3	103	228	44.2	223	87.6	197	93.3	127	231	157
Postboost -GMT	4630	-	44893	1379	26189	-	-	2553	4757	7890	2629
% ≥ 10 mIU/ml Pre boost	78.9	92.0	94.7	80.7	99.0	85.5	99.5	89.8	95.4	100.0	97.0
% ≥ 10 mIU/ml Post boost	98.5	-	100.0	97.3	100.0	-	-	99.4	100.0	100.0	100.0

% ≥100mIU/ml	39.7	54.3	78.8	33.9	76.7	-	-	52.8	58.5	-	-
Pre boost											
% ≥100mIU/ml	98.5	-	100.0	86.5	100.0	-	-	93.2	96.9	-	-
Post boost											
Assay	Ortho-ECi			Ortho-ECi	Ortho-ECi	Ortho-ECi	Ortho-ECi	Ortho-ECi	RIA		
Vaccination-schedule in month (priming)	1,5 - 2,5 - 3,5 (most condensed)			2 – 3 – 4 (most condensed)	2 – 4 – 6	2 – 4 – 6	2 – 4 – 6	2 – 4 – 6	2 – 4 – 6		

A3L16: ITT Analyse Set used; A3L01: Full Analyse Set used; H= Hexyon; E= EngerixB; I= Infanrix hexa
Green: lower pre boost seroprotection rates in Hexyon groups (78.9- 89.8% vs. 92.0-99.0%)
Yellow: sufficient GMTs and seroprotection rates post boost
Red: Hexyon groups showing significant differences versus control and/or birth dose in most condensed schedules

Persistence of antibodies

A3L26

This study evaluated antibody persistence in healthy South African children after the primary series and booster vaccination with Hexyon or Control Vaccines

This phase III multicentre-study was conducted in children that had successfully completed study A3L15. Primary vaccination with or without Hepatitis B-vaccination at birth took place at 6, 10 and 14 weeks using either Hexyon or CombAct Hib + Engerix B + OPV. Booster vaccination using either Hexyon or CombAct Hib + OPV (no Engerix B) took place at 15 to 18 months of age. Group allocation was conserved and the children's antibodies were measured at 3,5 (2 years post booster dose) and 4,5 years of age (3 years post booster dose). No vaccine was applied in this study.

Endpoints of this study are as follows:

- Ab titres for each valence (except poliovirus)
- Ab titres above a cut-off were defined as follows:
 - Anti-D Ab titres ≥ 0.01 IU/mL, ≥ 0.1 IU/mL and ≥ 1.0 IU/mL
 - Anti-T Ab titres ≥ 0.01 IU/mL, ≥ 0.1 IU/mL and ≥ 1.0 IU/mL
- Anti-PT (Pertussis Toxin) and anti-FHA (Filamentous Hemagglutinin) Ab titres ≥ LLOQ (Lower Limit of Quantitation), ≥ 2x LLOQ, and ≥ 4x LLOQ¹
- Anti-Hep B Ab titres ≥ 10 mIU/mL and ≥ 100 mIU/mL
- Anti-PRP Ab titres ≥ 0.15 µg/mL and ≥ 1.0 µg/mL

All immunogenicity endpoints were descriptive no hypothesis was tested:

- Geometric mean (GM) of Ab titres
- Percentage of subjects with titres above predefined thresholds, including those of pre-defined seroprotection

¹ established LLOQs for both the anti-PT and anti-FHA ELISA is 2 EU/mL

- The main immunogenicity parameters were described with their associated 95% confidence intervals.
- Reverse Cumulative Distribution Curves for each Ab criterion were presented.
- Kinetic curves for each Ab criterion based on GM of titres (GMT) at each time point were plotted including the primary series, booster, and long-term time points.

Sample size was not calculated and of the children originating from study A3L15 (567 subjects) 455 had informed consent to participate in this study. Of those 453 were included for the 3,5 year time point analysis and 436 for the 4,5 year time point analysis.

Inclusion criteria included completion of the precursory study A3L15. Exclusion criteria included receipt of blood (-derived products), immunosuppressant drugs or various diseases (incl. HIV and HepC, Diphtheria, tetanus, pertussis Hepatitis B, Poliomyelitis, Hib caused meningitis). Allowed vaccinations 30 days previous to the blood draws in this study are measles, OPV/IPV, pandemic influenza vaccine. According to the sponsor a mass vaccination campaign with measles vaccine co-administered with trivalent oral poliovirus vaccine was implemented in South Africa in April 2010. Therefore, subjects receiving such poliovirus vaccination could not be analysed for poliovirus long-term antibody titres following A3L15 primary series/booster phase. As a consequence, the persistence of the immune response against poliovirus types was not analysed in this study.

Group allocation:

Group 1: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine injected at primary series

Group 2: DTWp-Hib (CombAct-Hib) + Hep B (Engerix B) + OPV vaccines injected at primary series

Group 3: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Hep B at birth vaccines injected at primary series

and pooled data were defined for the purpose of analyses:

Group 4: Group 1 + Group 3 (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine injected at primary series with or without Hep B at birth)

Results

Diphtheria

The applicant presented the percentages of subjects from the different groups reaching the predefined and established short-term and long-term protection levels after the primary series, booster vaccination and 2 and 3 years after the booster

Two and 3 years after the booster the percentage of short-term protected subjects remains as high as after the booster vaccination in the groups vaccinated with Hexyon. Concerning the long-term protection in terms of subjects achieving ≥ 0.1 IU/mL the percentage falls significantly (100 [98,6;100] to 76,6 [71,2;81,5] in pooled group 4) in the second year to remain on a still high level in both groups (i.e. group 1 and 3). Compared with the CombAct-Hib + Engerix B + OPV-group 2 there is a significant difference for both long-term and short-term protection levels already after the first year. Hexyon shows significantly higher percentages of long-term protection levels after 2 years for both Hexyon groups and of short-term protection levels after 3 years for group 1 versus 2.

Two years after the booster the absolute titres are significantly reduced in both Hexyon groups. Group 3 shows halved titres compared to the subjects of group 1 not at vaccinated birth against Hepatitis B. During the third year the titres of group 1 reach the levels of group 3 which themselves

remain stable. The significant difference to the Hexyon groups can be seen for group 2 showing titres similar to post 3rd dose of the primary vaccination.

Tetanus

Short-term protection percentages remained unchanged for all groups up to 3 years after the booster. After the first year there is only a slight but significant lowering of the percentages reaching long-term percentages in the 90%. There are no differences for any of these parameters between the groups.

In absolute titres also a profound lowering could be seen during the second year after the booster with only slight and not statistically significant further lowering during the third year. The titre levels are lower than after the 3rd primary vaccination dose but still significantly higher than pre-booster at least for the Hexyon groups. Titres for group 2 are significantly lower than for group 1 and 3 and fall to the pre-booster level two years after the booster vaccination.

Pertussis

PT

In terms of percentage of subjects from the different groups reaching the different descriptive relations to the LLOQ (2 EU/ml) against PT, all subjects, irrespective of vaccine used showed the same percentages two years after the booster as one year after the primary vaccination (pre-booster). During the third year a further lowering of percentages was observed across the relations. As there is no established threshold of protection for pertussis antigens the clinical impact was considered unclear. Overall, significantly lower percentages across the relations for study subjects of group 3 (Hepatitis B at birth) versus both other groups.

In absolute titres this differences and similarities are also seen but less pronounced and often not even statistically significant. Statistical significance was only seen between the two Hexyon groups with lower titres in group 3.

FHA

In terms of percentage of subjects from the different groups reaching the different descriptive relations to the LLOQ (2 EU/ml) against FHA, for the subjects in the two Hexyon groups percentages across the relations remain stable up to year 3 after the booster. Subjects in group 2 show a lowering in percentage starting during the first year after the booster but also remain relatively high. A significant difference to both Hexyon groups can be seen, which may lie in the use of a whole-cell Pertussis vaccine. As there is no established threshold of protection for pertussis antigens the clinical impact was considered unclear.

In absolute titres this differences and similarities are also seen. But the significantly lower titres in group 2 are present from the start after the 3rd dose of primary series.

Haemophilus influenzae b

In view of subjects from the different groups reaching the predefined and established short-term and long-term protection levels after the primary series, booster vaccination and 2 and 3 years after the booster for the Haemophilus influenza antigen PRP, there were no significant differences between the groups. Protection percentages remain stable for up to 3 years after the booster.

Regarding absolute titres there is a significant lowering of the titres during the second year post booster across all groups. During the third year titres remain stable across groups at the level seen after completion of the primary vaccination series. There are also no differences between the vaccination groups.

Hepatitis B

After primary immunization with hepatitis B vaccine, anti-HepB concentrations decline rapidly within the first year and more slowly thereafter. However, after a booster dose an anamnestic increase in HepB antibody-titres (V08) has been found. The results are summarized in the table below:

Table 25:

		Priming groups		
		Hexyon		CombAct & Hib & OPV & Engerix B
Study A3L15*				
		Group 1: no Engerix at birth	Group 3: Engerix at birth	Group 2
Priming: 6, 10, 14 weeks				
Post-priming	≥10 mIU/ml	95.7%	98.0%	95.4%
	GMT (95%CI)	330 (259; 420)	1913 (1457; 2513)	148 (120; 181)
Booster 15-18 m				
Pre-booster	≥10 mIU/ml	78.9%	94.7%	92.0% **
	GMT (95%CI)	51.3 (40.0; 65.8)	228 (172; 303)	103 (83.3; 127) **
Post-booster	≥10 mIU/ml	98.5%	100%	90.3% **
	GMT (95%CI)	4630 (3402; 6302)	44893 (33652; 59890)	86.2 (69.2; 107) **
Study A3L26 **				
		N=173	N=103	N=176
2 years after booster (3,5 years of age)	≥10 mIU/ml (95% CI)	76.3% (69.3; 82.4)	96.1% (90.4; 98.9)	72.7% (65.5; 79.2)
	GMT (95%CI)	76.3 (54.1; 108)	1175 (756; 1827)	30 (23.8; 37.7)
3 years after booster (3,5 years of age)	≥10 mIU/ml (95% CI)	73.3% (65.9; 79.9)	96,1% (90.3; 98.9)	68,5% (60.8; 75.5)
	GMT (95%CI)	54.0 (38.8; 75.3)	882 (567; 1373)	22.6 (17.7; 28.9)
* Per Protocol Analysis Set				
** No Engerix booster in Group 2				
*** Immunogenicity Analysis Set. Study A3L26 Final Report				

As shown in the table, 73.3% of subjects were seroprotected against hepatitis B 3 years after Hexyon booster administration (Group 1) versus 68.5% in the control group (Group 2) who did not receive a hepatitis B booster and who had a significantly lower post-priming GMT.

The following observations were made when comparing Hexyon(group 1) with Engerix B (group 2):

At 3.5 and 4.5 years of age similar rates of seroprotection and similar GMTs were found when comparing group 1 (Hexyon, priming + booster) and group 2 (priming with Engerix B). However, percentages of children with anti-HepB titer ≥10 mIU/mL pre-booster were significantly higher in the Engerix B group compared with the Hexyon group (92.0 % vs. 78. 9 %, respectively). And even if the Engerix B group (group 2) in contrast to the Hexyon-group did not receive a booster dose, two years after the priming (V01) the two groups had similar seroprotection rates as shown above.

Influence of a HepB dose at birth:

At 3.5 (2 years post booster) and 4.5 years of age (3 years post booster) high percentages of children primed with Hexyon (group 1 without- and group 3 with- HepB at birth) are still seroprotected. The first dose administered at birth had a clear effect on the GMTs (e.g. 296 vs. 1835 at Day 126) and higher peak anti-HBs concentrations are associated with longer persistence of anti-HBs concentrations ≥ 10 mIU/ml.

Conclusion regarding hepatitis B:

The completion of a 3-dose primary series and a booster in the toddler age (with or without hepatitis B at birth) induced a strong antibody response similar to Engerix B without a booster.

As the GMTs are very high in group 3 it is justifiable to mention in the SmPC (4.2): "When hepatitis B vaccine is given at birth, after a 3-doses primary vaccination, Hexyon or a pentavalent DTaP-IPV/Hib vaccine can be administered for the booster."

Summary of Main Efficacy Results

The established correlates and surrogates have been reached with Hexyon regardless of vaccination scheme, concomitantly used vaccines, or vaccine used for priming. The end of shelf-life did not lead to significant differences in the immunogenicity of Hexyon. Batch-to-Batch consistency was adequately shown in two different studies. The majority of the clinical studies were made using the same formulation and scale of Hexyon.

Differences between GMTs beyond those thresholds were originally been found between Hexyon and the used control vaccines or if priming/booster had been done with other vaccines:

- The EPI scheme with vaccinations at 6, 10, 14 weeks (A3L15ps) showed significantly higher GMTs for anti-D. After the booster with Hexyon (A3L15bo) anti-T and anti-PRP were significantly lower than for the children primed with CombActHib. Lower pre-boost seroprotection rates regarding HepB at month 15-18 for Hexyon compared to Engerix (78.9 vs. 92.0%, respectively) were shown.
- Condensed primary vaccination scheme with 2, 3 4 months (A3L10) showed significantly higher GMTs for FHA than Pentaxim vaccinated infants. After the booster with Hexyon (A3L22) GMTs for anti-D, anti-T and anti-PT were significantly lower, anti-PRP somewhat lower with overlapping CIs. Pre-booster GMTs for HepB were higher in the group primed with Pentaxim +Engerix than in the group primed with Hexyon and the percentage of subjects with seroprotection was only 80.7% for the Hexyon group versus 99% for the Engerix group. Especially, if no booster would follow in the second year of live, this could have an influence on the duration of protection. However, independent from the priming (Pentaxim plus Engerix or with Hexyon) following booster vaccination with Hexyon both groups showed a considerable anamnestic response.
- The vaccination scheme 2, 4, 6 months has been evaluated in several studies using different comparators or Hexyon only for priming:
 - Comparator Pentaxim + Engerix:
 - significantly lower PT GMTs in the Hexyon group versus Pentaxim (A3L02) with significantly lower GMT ratios for anti-T, anti PRP and anti-FHA after boosting with Pentaxim (A3L16), anti-D was somewhat lower with overlapping CIs.

- Lower pre-boost GMTs in study A3L16 regarding HepB in the Hexyon group compared to the Engerix group (85.5 vs. 99.5%, respectively)
- o Comparator Infanrix hexa:
- significantly higher GMTs for anti-FHA and anti-PRP in the Hexyon groups (A3L11 and A3L12)
 - significantly lower GMTs for anti-T and anti-PT in the Hexyon group (A3L12).
 - Seroprotection rate for Hepatitis B based on the ≥ 100 mIU/ml threshold criterion one month after the third dose is higher in the Infanrix hexa group (99.2%) compared to the Hexyon group (91.7%). Likewise, anti-HepB GMTs were higher in the Infanrix hexa group compared to the Hexyon group (ITT: 1576 vs. 1142, respectively) (A3L11). Moreover, lower HepB-GMTs and lower rate of seroprotection at month 15 to 18 (pre-boost) were observed. However, following booster vaccination seroprotection rates against HepB were sufficiently high and comparable between the two groups (A3L21).
 - Although in the majority of studies lower anti Poliovirus-GMTs were measured in the Hexyon groups compared to the control vaccines given, this is not indicative for inferior clinical performance. GMTs exceeded by far the threshold of ≥ 8 (1/dil). Consequently, these differences are clinically not relevant.
- o Comparator Tritanrix:
- Following vaccination with Tritanrix threefold higher anti HepB-GMTs were found compared to Hexyon (3364 vs. 1075, respectively). However, based on the anti-HBs thresholds of 10 and 100 mIU/ml, sufficiently high seroprotection rates in both groups one month after the third vaccination were measured (A3L04).

All other studies that described GMTs showed similar immune responses for Hexyon and its comparator. Also, the clinical relevance of the differing results described above is estimated only to possibly affect the timing for next booster vaccinations. The applicant was asked to explain the significantly differing results and their possible effect on the timing of consecutive booster vaccinations. In response to this request it was seen that the unusual differences of GMTs seen in some studies cannot be attributed to intrinsic or extrinsic factors. As also no trend is seen, the clinical relevance is judged negligible. The data provided by the applicant from study A3L26 seem conclusive in terms of comparability of the antibody responses with comparator vaccines. It can be assumed that duration of protection and following booster intervals will be similar across the studies.

In conclusion a full set of three primary vaccinations plus a booster dose are needed to achieve reliable protection.

The final data of the planned study A3L28 should be supplied as soon as possible and will show the persistence of antibodies three years after the booster dose.

Summary of main studies

The following tables summarise the immunogenicity results from the main studies supporting the present application. These summaries should be read in conjunction with the discussion on clinical efficacy as well as the benefit risk assessment (see later sections).

Table 26: Summary of Efficacy for trial A3L15 (primary series and booster)

Title: Immunogenicity Study of a DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Combined Vaccine in Comparison to CombAct-Hib Concomitantly Administered with Engerix B Paediatric and OPV at 6, 10, and 14 weeks of Age in South African Infants										
Study identifier		A3L15								
Design		Randomized open-label, controlled 3-arm trial.								
		Duration of main phase:			24 months					
		Duration of Run-in phase:			not applicable					
		Duration of Extension phase:			6-month follow-up					
Hypothesis		Non-inferiority								
Treatments groups		Treatment group			DTaP-IPV-HepB-PRP-T at 6, 10, and 14 weeks of age and booster dose at 15-18 months. In all children: measles vaccination at 40 weeks of age. Trimovax at 15 to 18 months of age.					
		Control group			CombAct-Hib + OPV + Engerix B Pediatric at 6, 10, and 14 weeks of age and booster dose at 15-18 months.					
Endpoints and definitions		Primary endpoint		Percentage of subjects with antibody titres above predefined cut-off.						
		Secondary endpoint		Immunogenicity and safety						
Database lock		19 August 2009								
Results and Analysis										
Analysis description		Primary Analysis								
Analysis population and time point description		Per protocol Following Primary Series Vaccination								
Antigen	Criteria	Group1: Hexyon			Group 2: CombAct-Hib + Engerix B + OPV			Hexyon (Engerix B at birth)		
		N	% or Mean	(95% CI)	N	% or Mean	(95 % CI)	N	% or Mean	(95 % CI)
Diphtheria	≥ 0.01 IU / ml	206	97.6	(94.4; 99.2)	206	96.1	(92.5; 98.3)	122	95.1	(89.6; 98.2)
	≥ 0.1 IU / ml	206	39.8	(33.1; 46.8)	206	13.6	(9.23; 19.0)	122	39.3	(30.6; 48.6)
	GMT	206	0.074	(0.062; 0.088)	206	0.040	(0.035; 0.046)	122	0.074	(0.059; 0.094)
Tetanus	≥ 0.01 IU / ml	213	100	(98.3; 100)	210	100	(98.3; 100)	122	100	(97.0; 100)
	≥ 0.1 IU / ml	213	100	(98.3; 100)	210	100	(98.3; 100)	122	100	(97.0; 100)
	GMT	213	1.51	(1.37; 1.65)	210	1.88	(1.70; 2.07)	122	1.33	(1.17; 1.51)

PT	≥ 4-fold rise	172	93.6	(88.8; 96.8)	137	83.2	(75.9; 89.0)	103	95.1	(89.0; 98.4)
	Vaccine response	172	100	(97.9; 100)	137	89.1	(82.6; 93.7)	103	100	(96.5; 100)
	GMT	192	332	(304; 362)	156	191	(147; 249)	108	288	(256; 323)
FHA	≥ 4-fold rise	160	93.1	(88.0; 96.5)	130	57.7	(48.7; 66.3)	90	90.0	(81.9; 95.3)
	Vaccine response	160	100	(97.7; 100)	130	93.8	(88.2; 97.3)	90	100	(96.0; 100)
	GMT	178	207	(190; 226)	153	37.4	(33.4; 41.9)	99	188	(166; 212)
Poliovirus 1	≥ 8 (1/dil)	186	100	(98.0; 100)	187	93.0	(88.4; 96.2)	104	99.0	(94.8; 100)
	GMT	186	579	(478; 702)	187	198	(153; 256)	104	557	(410; 756)
Poliovirus 2	≥ 8 (1/dil)	196	98.5	(95.6; 99.7)	192	100	(98.1; 100)	113	98.2	(93.8; 99.8)
	GMT	196	620	(512; 750)	192	446	(374; 533)	113	371	(281; 489)
Poliovirus 3	≥ 8 (1/dil)	182	100	(98.0; 100)	179	98.3	(95.2; 99.7)	98	100	(96.3; 100)
	GMT	182	975	(812; 1170)	179	228	(185; 280)	98	811	(645; 1020)
Hep B	≥ 10 mIU/ml	184	95.7	(91.6; 98.1)	194	95.4	(91.4; 97.9)	98	99.0	(94.4; 100)
	GMT	184	330	(259; 420)	194	148	(120; 181)	98	1913	(1457; 2513)
PRP	≥ 0.15 µg/ml	219	95.4	(91.8; 97.8)	212	100	(98.3; 100)	122	97.5	(93.0; 99.5)
	GMT	219	3.31	(2.69; 4.08)	212	5.18	(4.47; 6.00)	122	3.83	(2.92; 5.02)

N: number of subjects analysed according to the PP Analysis Set

%: percentage and 95% CI are calculated according to the number of subjects with available data for the relevant endpoint

Notes		Non-inferiority for tested antigen(s) was demonstrated.								
Analysis population and time point description		Per protocol Following Booster Vaccination								
Antigen	Criteria	Booster vaccination								
		Hexyon			CombAct-Hib + OPV			Hexyon		
		Vaccines assigned at primary series								
		Hexyon			CombAct-Hib + Engerix B OPV			Hexyon with Engerix B at birth		
		N	% or Mean	(95 % CI)	N	% or Mean	(95 % CI)	N	% or Mean	(95 % CI)
Diphtheria	≥ 0.1 IU/ml	195	100	(98.1; 100)	200	99.0	(96.4; 99.9)	111	100	(96.7; 100)
	≥ 1.0 IU/ml	195	97.9	(94.8; 99.4)	200	93.0	(88.5; 96.1)	111	93.7	(87.4; 97.4)
	GMT	195	9.37	(8.05; 10.9)	200	3.33	(2.92; 3.80)	111	7.00	(5.61; 8.72)
Tetanus	≥ 0.1 IU/ml	200	100	(98.2; 100)	199	100	(98.2; 100)	114	100	(96.8; 100)
	≥ 1.0 IU/ml	200	98.0	(95.0; 99.5)	199	99.5	(97.2; 100)	114	96.5	(91.3; 99.0)
	GMT	200	10.0	(8.65; 11.7)	199	8.23	(7.49; 9.04)	114	8.13	(6.68; 9.89)
PT	≥ 4-fold rise	153	94.8	(90.0; 97.7)	133	83.5	(76.0; 89.3)	99	93.9	(87.3; 97.7)
	Booster response	153	97.4	(93.4; 99.3)	133	91.7	(85.7; 95.8)	99	96.0	(90.0; 98.9)
	GMT	187	288	(260; 318)	184	110	(88.7; 137)	109	235	(206; 268)
FHA	≥ 4-fold rise	159	91.2	(85.7; 95.1)	143	96.5	(92.0; 98.9)	94	94.7	(88.0; 98.3)
	Booster response	159	94.3	(89.5; 97.4)	143	99.3	(96.2; 100)	94	97.9	(92.5; 99.7)

	GMT	184	570	(514; 630)	190	211	(193; 231)	105	472	(419; 533)
Poliovirus 1	≥ 8 (1 / dil)	189	100	(98.1; 100)	191	97.4	(94.0; 99.1)	108	100	(96.6; 100)
	GMT	189	7298	(6202; 8588)	191	329	(260; 417)	108	5346	(4309; 6633)
Poliovirus 2	≥ 8 (1 / dil)	191	100	(98.1; 100)	190	100	(98.1; 100)	107	100	(96.6; 100)
	GMT	191	6637	(5745; 7668)	190	863	(665; 1118)	107	4190	(3460; 5074)
Poliovirus 3	≥ 8 (1 / dil)	188	100	(98.1; 100)	187	98.9	(96.2; 99.9)	108	100	(96.6; 100)
	GMT	188	6411	(5525; 7439)	187	315	(245; 404)	108	5144	(4156; 6367)
Hep B	≥ 10 mIU / ml	197	98.5	(95.6; 99.7)	196	90.3	(85.3; 94.1)	113	100	(96.8; 100)
	GMT	197	4630	(3402; 6302)	196	86.2	(69.2; 107)	113	44893	(33652; 59890)
PRP	≥ 1.0 µg / ml	203	98.5	(95.7; 99.7)	201	98.5	(95.7; 99.7)	115	100	(96.8; 100)
	GMT	203	68.5	(55.7; 84.2)	201	52.2	(43.9; 62.2)	115	63.1	(47.6; 83.8)

N: number of subjects analysed according to the PP Analysis Set

%: percentage and 95% CI are calculated according to the subjects with available data for the relevant endpoint

Table 27: Summary of Efficacy for trial A3L04

Title: Large Scale Safety Study of a DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Combined Vaccine, in Comparison to Tritanrix-Hep B/Hib and OPV Administered at 2, 4, and 6 Months of Age in Latin American Infants							
Study identifier	A3L04						
Design	Randomized, controlled, observer-blind, 4-arm, parallel groups trial						
	Duration of main phase:		300 days				
	Duration of Run-in phase:		not applicable				
	Duration of Extension phase:		6-month follow-up				
Hypothesis	Non-superiority						
Treatments groups	Treatment group		Hexyon + placebo Oral Poliovirus Vaccine (OPV) at 2, 4, and 6 months of age.				
	Control group		Tritanrix-Hep B/Hib injection + Oral Poliomyelitis Vaccine (OPV) at 2, 4, and 6 months of age				
Endpoints and definitions	Primary endpoint		Occurrence of at least one high fever episode (greater or equal to 39.6°C rectal temperature equivalent) within 7 days after any of the 3 injections to each subject				
	Secondary endpoint		Immunogenicity and safety				
Database lock	19 February 2008						
<u>Results and Analysis</u>							
Analysis description	Secondary analysis						
Analysis population and time point description	Per protocol Following Primary Series Vaccination						
Antigen	Criteria	Hexyon			Tritanrix-HepB/ Hib + OPV		
		N	% or Mean	(95 % CI)	N	% or Mean	(95 % CI)
Hep B	≥ 10 mIU/ml	183	100	(98.0; 100)	94	100	(96.2; 100)
	GMT	183	1075	(890; 1300)	94	3364	(2611; 4334)

N: number of subjects analysed according to the PP Analysis Set

%: percentage and 95% CI are calculated according to the number of subjects with available data for the relevant endpoint

Table 28: Summary of Efficacy for trial A3L11

Title: Lot-to-Lot Consistency Study of DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Vaccine Administered at 2-4-6 Months of Age in Healthy Mexican Infants											
Study identifier		A3L11									
Design		Randomized, observer-blinded, controlled, 4-arm, lot-to-lot consistency trial.									
		Duration of main phase:					10 months				
		Duration of Run-in phase:					not applicable				
		Duration of Extension phase:					6-month follow-up				
Hypothesis		Equivalence									
Treatments groups		Treatment group					Hexyon at 2, 4, and 6 months of age.				
		Control group					Infanrix hexa at 2, 4, and 6 months of age.				
Endpoints and definitions		Primary endpoint				To demonstrate the equivalence of 3 batches of Hexyon in terms of seroprotection rates for D, T, Hep B, PRP, and polio and seroconversion rates for PT and FHA 1 month after the 3rd dose according to predefined cut-off.					
		Secondary endpoint				Immunogenicity and safety					
Database lock		31 July 2008									
Results and Analysis											
Analysis description		Primary Analysis - Equivalence									
Analysis population and time point description		Per protocol Following Primary Series Vaccination									
Criteria	Batch 1 Hexyon			Batch 2 Hexyon			Batch 3 Hexyon			Equivalence analysis	
	n / M	%	(95 % CI)	n / M	%	(95 % CI)	n / M	%	(95 % CI)	Batches	(90 % CI) EQ: Y / N
Anti-D ≥ 0.01 IU / ml	220 / 231	95.2	(91.6; 97.6)	228 / 236	96.6	(93.4; 98.5)	222 / 228	97.4	(94.4; 99.0)	1 vs. 2 1 vs. 3 2 vs. 3	(-4.60; 1.75) (-5.27; 0.87) (-3.58; 2.04) Y
Anti-T ≥ 0.01 IU / ml	231 / 231	100	(98.4; 100)	236 / 236	100	(98.4; 100)	227 / 227	100	(98.4; 100)	1 vs. 2 1 vs. 3 2 vs. 3	(-1.16; 1.13) (-1.16; 1.18) (-1.13; 1.18) Y
Anti-PT ≥ 4-fold rise	223 / 228	97.8	(95.0; 99.3)	226 / 234	96.6	(93.4; 98.5)	218 / 233	97.8	(94.8; 99.3)	1 vs. 2 1 vs. 3 2 vs. 3	(-1.46; 4.01) (-2.47; 2.60) (-3.97; 1.55) Y
Anti-FHA ≥ 4-fold rise	225 / 227	99.1	(96.9; 99.9)	229 / 233	98.3	(95.7; 99.5)	216 / 221	97.7	(94.8; 99.3)	1 vs. 2 1 vs. 3 2 vs. 3	(-1.15; 2.97) (-0.71; 3.77) (-1.81; 3.04) Y
Anti-polio 1 ≥ 8 I / dil	230 / 230	99.6	(97.6; 100)	236 / 236	100	(98.4; 100)	225 / 225	100	(98.4; 100)	1 vs. 2 1 vs. 3 2 vs. 3	(-1.92; 0.75) (-1.92; 0.80) (-1.13; 0.80) Y

										1.19) Y
Anti-poliovirus 2 ≥ 8 I/dil	230/ 230	100	(98.4; 100)	236/ 236	100	(98.4; 100)	226/ 226	100	(98.4; 100)	1 vs. 2 1 vs. 3 2 vs. 3 (-1.16; 1.13) (-1.16; 1.18) (- 1.13; 1.18) Y
Anti-poliovirus 3 ≥ 8 I/dil	229/ 230	99.6	(97.6; 100)	235/ 235	100	(98.4; 100)	226/ 226	100	(98.4; 100)	1 vs. 2 1 vs. 3 2 vs. 3 (-1.93; 0.75) (-1.93; 0.79) (-1.14; 1.18) Y
Anti-Hep B ≥ 10 mIU/ml	226/ 230	98.3	(95.6; 99.5)	231/ 234	98.7	(96.3; 99.7)	221/ 226	97.8	(94.9; 99.3)	1 vs. 2 1 vs. 3 2 vs. 3 (-2.67; 1.65) (-1.89; 2.93) (-1.27; 3.32) Y
Anti-PRP ≥ 0.15 µg/ml	229/ 231	99.1	(96.9; 99.9)	232/ 236	98.3	(95.7; 99.5)	226/ 228	99.1	(96.9; 99.9)	1 vs. 2 1 vs. 3 2 vs. 3 (-1.12; 2.94) (-1.80; 1.84) (-2.93; 1.15) Y

EQ: equivalence
n: number of subjects
M: number of subjects available for the endpoint

Results and Analysis

Analysis description		Primary Analysis – Non-inferiority					
Analysis population and time point description		Per protocol Following Primary Series Vaccination					
Antigen	Criteria	Hexyon*			Infanrix hexa		
		N	% or Mean	(95 % CI)	N	% or Mean	(95 % CI)
Diphtheria	≥ 0.01 IU/ml	695	96.4	(94.7; 97.7)	119	99.2	(95.4; 100)
	≥ 0.1 IU/ml	695	62.7	(59.0; 66.3)	119	55.5	(46.1; 64.6)
	GMT	695	0.196	(0.173; 0.222)	119	0.173	(0.132; 0.226)
Tetanus	≥ 0.01 IU/ml	694	100	(99.5; 100)	119	100	(96.9; 100)
	≥ 0.1 IU/ml	694	99.3	(98.3; 99.8)	119	100	(96.9; 100)
	GMT	694	1.84	(1.72; 1.98)	119	2.20	(1.93; 2.52)
PT	≥ 4-fold rise	685	97.4	(95.9; 98.4)	118	95.8	(90.4; 98.6)
	Vaccine response	685	100	(99.5; 100)	118	98.3	(94.0; 99.8)
	GMT	691	240	(230; 251)	119	228	(205; 254)
FHA	≥ 4-fold rise	681	98.4	(97.1; 99.2)	115	96.5	(91.3; 99.0)
	Vaccine response	681	100	(99.5; 100)	115	99.1	(95.3; 100)
	GMT	690	239	(229; 250)	118	182	(165; 200)
Poliovirus 1	≥ 8 (1/dil)	692	99.9	(99.2; 100)	119	100	(96.9; 100)
	GMT	692	882	(803; 970)	119	1370	(1082; 1736)
Poliovirus 2	≥ 8 (1/dil)	692	100	(99.5; 100)	118	100	(96.9; 100)
	GMT	692	1655	(1507; 1818)	118	2337	(1878; 2909)
Poliovirus 3	≥ 8 (1/dil)	691	99.9	(99.2; 100)	117	100	(96.9; 100)
	GMT	691	1106	(1005; 1218)	117	2186	(1752; 2727)
Hep B	≥ 10 mIU/ml	690	98.3	(97.0; 99.1)	119	100	(96.9; 100)
	GMT	690	1142	(1012; 1289)	119	1576	(1283; 1934)

PRP	≥ 0.15 µg/ml	695	98.8	(97.7; 99.5)	119	99.2	(95.4; 100)
	GMT	695	12.2	(10.8; 13.7)	119	6.68	(5.10; 8.74)

N: number of subjects analysed according to the PP Analysis Set

%: percentage and 95% CI are calculated according to the number of subjects with available data for the relevant endpoint

*: 3 lots pooled of Hexyon

Notes	- Equivalence for consistency batches was demonstrated. - Non-inferiority for tested antigen(s) was demonstrated.

Table 29: Summary of Efficacy for trial A3L17

Title: Immunogenicity Study of DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Combined Vaccine in Comparison to Infanrix hexa, at 2-4-6 Months of Age in Healthy Peruvian Infants							
Study identifier		A3L17					
Design		Randomized, observer-blind, controlled, 2-arm trial.					
		Duration of main phase:		204 days			
		Duration of Run-in phase:		not applicable			
		Duration of Extension phase:		6-month follow-up			
Hypothesis		Non-inferiority					
Treatments groups		Treatment group			DTaP-IPV-HepB-PRP-T at 2, 4, and 6 months of age.		
		Control group			Infanrix hexa.		
Endpoints and definitions		Primary endpoint		Anti-Hep Bs antibody (Ab) titres 1 month after the 3rd dose of the primary series.			
		Secondary endpoint		Immunogenicity and safety			
Database lock		24 June 2009					
Results and Analysis							
Analysis description		Primary Analysis					
Analysis population and time point description		Per protocol Following Primary Series Vaccination					
Antigen	Criteria	Group 1: Hexyon			Group 2: Infanrix hexa		
		N	% or Mean	(95 % CI)	N	% or Mean	(95 % CI)
Diphtheria	≥ 0.01 IU/ml	132	95.5	(90.4; 98.3)	130	100	(97.2; 100)
	≥ 0.1 IU/ml	132	58.3	(49.4; 66.8)	130	65.4	(56.5; 73.5)
	GMT	132	0.156	(0.119; 0.204)	130	0.192	(0.154; 0.239)
Hep B	≥ 10 mIU/ml	132	99.2	(95.9; 100)	130	100	(97.2; 100)
	GMT	132	986	(764; 1270)	130	1139	(961; 1350)
PRP	≥ 0.15 µg/ml	132	100	(97.2; 100)	130	99.2	(95.8; 100)
	GMT	132	5.22	(4.04; 6.73)	130	3.93	(3.17; 4.89)

N: number of subjects analysed according to PP Analysis Set

%: percentage and 95% CI are calculated according to the subjects available for the endpoint

Notes	Non-inferiority for tested antigen(s) was demonstrated.

Table 30: Summary of Efficacy for trial A3L10

Title: Immunogenicity of DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Combined Vaccine Compared with PENTAXIM and ENGERIX B at 2-3-4 Months Primary Schedule in Healthy Turkish Infants										
Study identifier	A3L10									
Design	A Phase III, mono-centre, open-label, randomized, controlled trial conducted to assess the immunogenicity and safety of Hexyon in 310 infants in Turkey who had not been previously vaccinated against pertussis, T, D, polio, Hib or Hepatitis B (Hep B) infection(s).									
	Duration of main phase:				382 days					
	Duration of Run-in phase:				not applicable					
	Extension phase:				Booster responses at 15 to 18 Months of age: see study A3L22					
Hypothesis	Non-inferiority									
Treatments groups	Treatment group				DTaP-IPV-HepB-PRP-T (Hexyon) at 2, 4, and 6 months of age.					
	Control group				PENTAXIM and Engerix B					
Endpoints and definitions	Primary endpoint				Anti-hepatitis B surface antibody titres ≥10 mIU/mL assessed 1 month after the third dose of the primary series (Visit 04/Day 90).					
	Secondary endpoint				Immunogenicity 1 month after the three-dose primary series at 2, 3, and 4 months of age and safety					
Results and Analysis -A3L10										
Analysis description	Primary Analysis									
Analysis population and time point description	Per protocol Following Primary Series Vaccination									
Table :Primary Endpoint - Anti-HBs Seroprotection Rate After the Three-dose Primary Series (V04-D90) - PP Analysis Set; A3L10										
Component	Criterion	Group 1: DTaP-IPV-HepB-PRP-T (All=145)			Group 2: PENTAXIM™+ ENERGIX B® (All=141)			Group 1 minus Group 2 (i.e. Test – Control)		Conclusion†
		n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	% observed	2-sided (95% CI)*	Clinical delta (%)
Anti-HBs (Ortho-EC- mIU/mL)	≥10 mIU/mL	126/134	94.0	(88.6; 97.4)	123/128	96.1	(91.1; 98.7)	-2.06	(-7.88; 3.65)	10
All: Number of subjects analysed according to Per Protocol Analysis Set; n: number of subjects; M: number of subjects available for the endpoint; %: percentages and 95% CI were calculated according to the number of subjects available for the endpoint; * The 95% CI was calculated based on the Wilson score method without continuity correction as described by Newcombe (10); . If the lower bound of the 95% CI was greater than .10, then the null hypothesis H0 was to be rejected, and non-inferiority to be concluded;										
The seroprotection rates to anti-HBs elicited by Hexyon fulfilled the statistical criteria of non-inferiority to Pentaxim+Engerix one month after priming.										

Table: Secondary immunogenicity Endpoints -Summary of Seroprotection Rates and Anti-Pertussis Antibody Level at Visit 04; PPAnalysis Set; A3L10

Component	Timepoint	Criteria	Group 1: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (All=145)			Group 2: PENTAXIM™ and ENGERIX B® PEDIATRIC (All=141)		
			n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
Anti-HBs (ORTHO-EC)	Post	≥10 mIU/mL	126/134	94.0	(88.6; 97.4)	123/128	96.1	(91.1; 98.7)
		≥ 100 mIU/mL	87/134	64.9	(56.2; 73.0)	100/128	78.1	(70.0; 84.9)
Anti-PRP (ELISA)	Post	≥ 0.15 ug/mL	127/140	90.7	(84.6; 95.0)	135/138	97.8	(93.8; 99.5)
		≥ 1 ug/mL	102/140	72.9	(64.7; 80.0)	106/138	76.8	(68.9; 83.6)
Anti-Diphtheria (MIT-CV)	Post	≥ 0.01 IU/ml	143/144	99.3	(96.2; 100.0)	134/138	97.1	(92.7; 99.2)
		≥ 0.1 IU/mL	49/144	34.0	(26.3; 42.4)	61/138	44.2	(35.8; 52.9)
		≥ 1.0 IU/mL	0/144	0.0	(0.0; 2.5)	1/138	0.7	(0.0; 4.0)
Anti-Tetanus (ELISA)	Post	≥ 0.01 IU/mL	145/145	100.0	(97.5; 100.0)	139/139	100.0	(97.4; 100.0)
		≥ 0.1 IU/mL	145/145	100.0	(97.5; 100.0)	137/139	98.6	(94.9; 99.8)
		≥ 1.0 IU/mL	63/145	43.4	(35.2; 51.9)	45/139	32.4	(24.7; 40.8)
Anti-Polio 1 (SN)	Post	≥ 8 1/dil	85/87	97.7	(91.9; 99.7)	92/94	97.9	(92.5; 99.7)
Anti-Polio 2 (SN)	Post	≥ 8 1/dil	71/75	94.7	(86.9; 98.5)	78/83	94.0	(86.5; 98.0)
Anti-Polio 3 (SN)	Post	≥ 8 1/dil	74/76	97.4	(90.8; 99.7)	78/78	100.0	(95.4; 100.0)
Anti-PT (ELISA)	Pre	≥ 4 EU/mL	79/143	55.2	(46.7; 63.6)	67/140	47.9	(39.3; 56.5)
	Post	≥ 4 EU/mL	143/143	100.0	(97.5; 100.0)	140/140	100.0	(97.4; 100.0)
Anti-FHA (ELISA)	Pre	≥ 4 EU/mL	94/145	64.8	(56.5; 72.6)	87/140	62.1	(53.6; 70.2)
	Post	≥ 4 EU/mL	144/144	100.0	(97.5; 100.0)	137/137	100.0	(97.3; 100.0)

All: Number of subjects analysed according to Per Protocol Analysis Set; n: Number of subjects; M: Number of subjects available for the endpoint; %: percentages and 95% CIs are calculated according to the subjects available for the endpoint;

Analysis performed across trials (pooled analyses and meta-analysis)

A pooled analysis is provided for the 2, 4, 6 months using studies in Latin America without hepB at birth (A3L02, A3L04, A3L11 and A3L17):

- For the Pertussis antigens PT and FHA 96% and 97% respectively have reached a ≥4 fold increase
- 100% achieved a short-term, 99.5% a long-term protection against Tetanus
- 97,1% achieved a short-term, 62.6% a long-term protection against Diphtheria
- 98% achieved a short-term, 90.2% a long-term protection against Haemophilus influenza b after primary vaccination.
- 99.9-100% reached seroprotection against Polio types 1, 2 and 3
- 98.8% achieved seroprotection (≥10mIU/ml) against HepB (regarding a threshold of ≥100mIU/ml 93.0 % were seroprotected)

These results are satisfactory taking into account that normally the booster vaccination follows well before the long-term protection time-span (usually 5-10 years) for anti-D will be of importance.

Clinical studies in special populations

Specific studies were not carried out. Premature infants were only included if they had ≥2000g at birth. Immunocompromised infants were excluded from studies.

Of Hispanic origin were 69% of included subjects. However, Caucasian, Asian and Black participants have been enrolled as well. For a detailed justification of the applicability of the available study data to the European population see the section on discussion on clinical efficacy below.

Furthermore, the applicant committed to carry out additional studies in immune compromised infants in the EU. These studies will be followed up in the Risk Management Plan (see further below).

Supportive studies

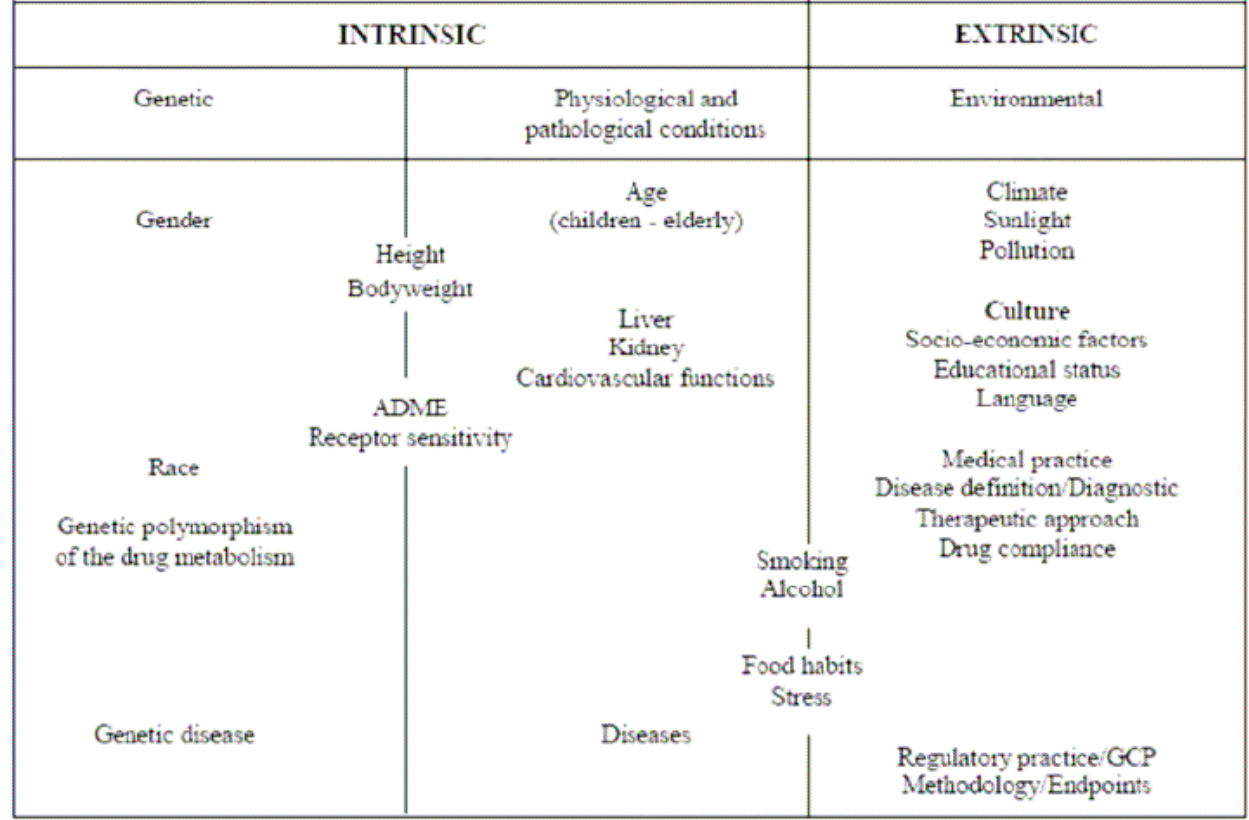
Further supportive studies are not available.

2.5.4. Discussion on clinical efficacy

Applicability of the data package to the European population

The European “Reflection Paper on the Extrapolation of Results from Clinical Studies conducted outside the EU-Population”² states theoretical hurdles that might influence the applicability of data derived in studies in foreign countries to the EU situation by citing the ICH E5:

Figure 3:



Concerning the current clinical data package all of these factors have been weighted:

²EMA/CHMP/EWP/692702/2008

All extrinsic factors given in the scheme can be neglected and the studies themselves have been shown through GCP inspections and the general conduct discussed with each study to have the same standard as usually seen and accepted in the EU.

The same is true for the physiological and pathological conditions (age, organ functions and diseases). Only healthy infants and toddlers were vaccinated, no immune-compromised or otherwise chronically ill children were included.

Concerning the genetic branch of intrinsic factors there are differences between the populations studied and the EU-population. It also has been mentioned in the article 58 procedure that the majority of studies were conducted in South and Latin America. Nevertheless, the main study data including titres and safety results were easily comparable between the different ethnicities and it is expected that, thus, they are applicable to the Caucasian which is prevalent in the EU, too. Also, comparators used in the studies are also in use in the EU and even whole-cell Pertussis vaccine, oral Polio vaccine or a birth-dose of BCG is used in some EU countries. Also, even if not all vaccination schemes used in the EU might be present in the clinical package this shortcoming will be addressed in post-licensure studies. Thus, taking all these factors into account, the CHMP is of the opinion that the data presented by the applicant are as applicable to the EU population as they were for the global scientific opinion of the article 58 procedure.

Design and conduct of clinical studies

The overall ethics, conduct, and design of the studies are satisfactory. During the clinical development all major primary vaccination schemes have been tested. Also, the major ethnicities have been subject to the trials, even though a strong focus lies on South and Central America. The studies were conducted on all continents with the exemption of Australia and took place with a wide range of locally used comparators and prior vaccinations (BCG and/or HepB at birth).

Concerning this overall approach the clinical development programme follows the recommendations laid down in the WHO "Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations" and the EMA "Guideline on clinical evaluation of new vaccines".

Nevertheless, there are some points not covered in the studies:

- Immunogenicity of immunosuppressed individuals
- No concomitant use study for other relevant childhood vaccines (e.g. mono- or polyvalent conjugated meningococcal vaccines)

These shortcomings should be bared in mind considering other observations made in the healthy infants studied.

Efficacy data and additional analyses

The specific WHO guidance given in the weekly epidemiological records (WER) was taken into consideration, and the conclusions are summarised below by antigen:

Antigens contained in Hexyon:

- **Tetanus:**

Immunological protective threshold has been shown as required using validated assays.

Primary vaccinations follows the recommended age, the timing of the booster is given as between 4-7 years in the recommendations. This is not adhered to in the trials that rather use a booster at the age of 2 years irrespective of the primary schedule used. Despite the lower than expected GMTs seen in some of the booster trials there does not seem to be a necessity for a second booster prior to the then recommended 12-15years by the WHO. The data from study A3L26 will help to estimate further booster timing and should be supplied as soon as available.

- **Diphtheria:**

Immunological protective threshold has been shown as required using validated assays.

Here primary as well as booster recommendations of the WHO are fully covered in the tested schedules. A further booster is advised for the age of 4-7 years. Given the fact that long-term protection thresholds were achieved in all studies after the booster dose the significantly lower GMTs seen in the condensed schedule study are not considered clinically relevant when taking into account that the next booster for this population should be given within the next 5 years according to the recommendations.

- **Hib**

Immunological protective threshold has been shown as required using validated assays.

Here primary as well as booster recommendations of the WHO are fully covered in the tested schedules. The necessity of further boosters or the duration of protection is not specifically discussed as the vulnerability against the disease wanes rapidly beyond the second year of life.

The significantly lower GMTs seen in some of the studies might be due to formulation especially in comparison with the used comparator vaccines (CombActHib, Pentaxim and Infanrix hexa) are not expected to give reason for clinical concern as the protective thresholds were achieved in all cases.

- **Pertussis**

The WHO reports that although 3- and 4-component acellular Pertussis vaccines might have hinted a higher protection in clinical studies, one- and two-component acellular Pertussis vaccines have shown the same high-level protection against disease in the long-term large-scale use. This is important as so far no accepted correlate of protection (and thus, antibody titre threshold) exists.

The primary and booster vaccination timing recommendation (3 doses within first year of life and booster in the second year) are covered in the studies provided here. Further boosters are so far not considered necessary before adulthood (to provide protection of vulnerable persons, e.g. new-borns or in special settings, e.g. care-givers).

Taking all this into account the clinical relevance of significantly lower GMTs for the FHA-component seen in some studies is unknown but not expected to be of concern.

It is acknowledged that the acellular Pertussis vaccines provide a lower protection than whole-cell formulations and need at least 2 doses to be protective. According to the WHO no data suggest that switching between wP- and aP-containing vaccines negatively affects protection rates.

- **Polio**

According to the WHO position paper a primary series of 3 doses IPV should be administered beginning at 2 months of age. In case the primary series starts earlier (for example when following a 6-week, 10-week and 14-week schedule as in study A3L15) a booster dose should be administered after an interval of ≥ 6 months.

In all studies sufficiently high GMTs (between 100 and 4100) as well as sufficiently high seroprotection rates (94.7%-100%) have been observed for all 3 poliovirus types following completion of the primary series consisting of three doses. In two studies (A3L15 and A3L02) it was demonstrated that following administration of Hexyon anti-Poliovirus titres relevant for seroprotection were non-inferior compared to the control vaccines (Tritanrix HepB/Hib + OPV or Pentaxim + Engerix B). The other studies provided descriptive analyses only. Although in the majority of studies lower GMTs were observed in the Hexyon groups compared to the control vaccines, this is not indicative for clinical inferiority. Routinely, GMTs by far exceeded the threshold of ≥ 8 (1/dil).

The vaccination schedule for Hexyon foresees a 4th dose in the second year of life. For all booster studies descriptive analyses of the polio immune response have been provided. GMTs were still sufficiently high at the beginning of the second year of life and further increased following booster vaccination with Hexyon. Pre-boost seroprotection rates for all three poliovirus types were between 85% and 100%. Following booster vaccination with Hexyon 100% of subjects were seroprotected indicating effective priming.

- **Hepatitis B**

In all studies the amount of HepB antigen used in the various vaccines was identical (10µg).

Development of an anti-HBs response exceeding 10 mIU/ml is generally accepted as a correlate for protective immunity against hepatitis B. Such levels of protective immunity have been observed in all clinical trials conducted with Hexyon following the primary series (seroprotection rates between 94.0 and 100%).

Although children born to HepB infected mothers have been excluded from all clinical trials the effect of a HepB vaccine administered directly after birth has been evaluated (A3L15, A3L04 and A3L12). In these studies a positive effect of a HepB dose given at birth has been demonstrated.

Starting with the primary vaccination series at an age of 6 to 8 weeks, it has been demonstrated that less condensed schedules (month 2-4-6; in studies: A3L02, A3L04, A3L11, A3L12 and A3L17) resulted in increased anti-HBs titer compared to the more condensed schedules (1.5-2.5-3.5 month; in studies A3L15 and A3L10). However, seroprotection was sufficient in all studies.

Comparing different HepB vaccines (Engerix, Tritanrix or Infanrix hexa or Hexyon) in various studies (A3L10, A3L04, A3L011 and A3L017) higher GMTs have been measured for these vaccines compared to the Hexyon groups. Moreover, these studies demonstrated that for the more conservative threshold for protection (≥ 100 mIU/ml), higher seroprotection rates were generated by the comparator vaccines than with Hexyon. Since it is known that higher anti-HBs concentrations will take longer to decline below the minimum protective threshold value of ≤ 10 mIU/ml lower GMTs could potentially be interpreted as a signal for reduced persistence of protection. This should be followed carefully on a long-term basis. One study (A3L26) is already addressing this aspect.

The Applicant further committed to perform one other long-term-protection study in children 3.5 or 4.5 years of age (A3L28).

Of note, the vaccination schedule of Hexyon foresees a fourth dose in the second year of life. In all booster studies (A3L15, A3L22, A3L16 and A3L21) lower pre-boost GMTs and lower seroprotection rates have been found for Hexyon when compared to Engerix or Infanrix hexa- has been used for primary vaccination.

In one arm of study A3L15 (group 2, primed with Engerix B) no Hep B booster dose has been administered. At months 15 to 19, the Engerix group still had a seroprotection rate of 92% (threshold: ≥ 10 IU/ml), which was significantly higher than after priming with Hexyon (78.9%).

Following booster vaccination with Hexyon (4th dose), which has been used for all groups in all booster studies (apart from study A3L01 where Hexavac has been administered in a control group), a robust anamnestic antibody response resulting in high anti-HBs titer concentrations (ranging from 1379 to 44893) were measured one month later. This effective response was observed in all groups of healthy vaccinees and confirms the presence of a functional immunologic memory.

Considering the available data in the literature, the persistence of anti-HBsAg antibodies may possibly not be the most appropriate surrogate of long-term protection since the immunological memory persists beyond the detection of antibodies.

It was discussed why antibody concentrations in study A3L15 (South Africa) declined more rapidly in the Hexyon than in the control group who received Engerix B in combination with CombAct, Hib and OPV (GMTs: Group 1 from 330 to 51.3 and Group 2 from 148 to 103).

The Applicant committed to perform an additional study A3L28 as a follow-up of the confirmatory study A3L24 (Hexyon vs. Infanrix hexa) to document persistence of anti-HBsAg antibody among children 3.5 and 4.5 years old.

In view of the emerging views that protection against hepatitis B breakthrough infection appears to be dependent on immune memory rather than on anti-HBsAg antibody concentrations there is no reason to believe that subjects in Group 1 are less likely to be protected over time than Group 2 or Group 3 since the post-priming seroprotection rates are very comparable across the three groups. However, the phenomenon of more rapidly waning antibody concentrations in Group 1 when compared to Group 2 (Study A3L15) remains difficult to understand. The outcome of study A3L24 (3+1 dose schedule) demonstrated non-inferiority of the immune response to Hexyon versus Infanrix Hexa. This is demonstrated for seroprotection and seroconversion levels as well as for GMT-thresholds of short- and long-term protection for all antigens including HepB of the hexavalent vaccines. Further data from study A3L28 are awaited.

The Applicant endorsed the need of a booster in the second year of live, and the SmPC was updated accordingly.

Although priming with Engerix B might lead to higher Antibody titres than priming with Hexyon, it is assumed that due to immune memory even if anti-HBs concentrations decline to <10 mIU/ml, nearly all vaccinated persons are still seroprotected against hepatitis B infection. However, for the time being only studies with the 3+1 schedule are available. To approve other vaccination schedules appropriate data should be available.

As the GMTs after 3 priming doses plus a Hep B dose at birth are very high (group 3) and as proposed by the WHO, it is justifiable to abstain from a Hep B booster in the second year of live if a first dose of Hep B had been given at birth already.

- **Persistence of antibody responses**

The Applicant submitted data from the cohort population aged 4.5 years from study A3L26, which is the follow-up of study A3L15. Persistence of antibodies following that study was shown in study A3L26.

Seroprotection against Diphtheria, Tetanus and Hib remained stable for 3 years after the booster vaccination for short-term protection criteria. There was a slight but statistically significant decrease for the percentage of subjects with long-term protection thresholds from year 2 to year 3 for anti-T and anti-PRP. Long-term protection percentage for anti-D showed the decline after the booster to the second year but then remained stable to year 3. The percentage of subjects meeting long-term protection thresholds was nevertheless very high at 4.5 years of age:

- for anti-D 71,2% pooled in both Hexyon groups (group 4) versus only 33,1% in the CombActHib group. There was no statistical difference between the two Hexyon groups
- for anti-T 82.8 to 89.5% across all groups (Groups 1 and 3)
- for anti-PRP 78.4 to 84.7 % across all groups (Groups 1 and 3)

In view of the so called “vaccine response” as defined in study A3L15 in terms of the percentages of subjects achieving 2 EU/ml titres (LLOQ), 4 EU/ml (2*LLOQ) or 8 EU/ml (4*LLOQ), there was a slight but statistically significant decline in these percentages for PT from the booster vaccination (100%) to the second year (95,9%) for LLOQ in group 1. This difference is more pronounced for 2*LLOQ (100% to 87,1%) and 4*LLOQ (100% to 60,6%) in the second year. After the additional year there is a further decline below the levels seen pre-booster. There are also significantly lower percentages in the Hexyon group vaccinated with HepB at birth (group 3) compared to group 1. The clinical relevance of this observation is not known as there are no established thresholds for protection. For FHA there was neither a decline in percentages in any of the LLOQ nor a statistical difference in those percentages between the Hexyon groups.

Percentages of children with anti-HepB titer ≥ 10 mIU/mL pre-booster were significantly higher in the Engerix B group compared with the Hexyon group (92.0 % vs. 78.9 %, respectively;). And even if group 2 (primed with Engerix B) did not receive a booster dose, at an age of 3.5 years the children of the two groups had similar seroprotection rates (V01: 76.3% vs. 72.7%).

Antibody titres for all antigens showed a significant decline during the first two years after the booster vaccination and remained stable for the following year.

In conclusion it can be said that the kinetic profiles of all antibodies in Hexyon are similar to that of comparable vaccines. The statistically significant differences seen between the two Hexyon groups are judged negligible as at least the protective thresholds are met at all times by a satisfying number of subjects.

Antibody titres originating from Hexyon often remained however significantly higher than for the comparator vaccine as already seen in study A3L15. So far there is no reason for concern from this data.

Responses to antigens of concomitant vaccines

- ***Pneumococcal conjugate vaccines:***

Given the data in study A3L24 in regard to the effect of concomitant use on the serotypes of Prevenar 7 a concomitant use can now be recommended. Also, as further studies are planned with the newer pneumococcal vaccines in the EU (A3L38, A3L39 and A3L40) those data should be taken into account when available as well.

- ***MMRV***

Routine immunizations with MMRV vaccines are usually scheduled for the second year of life. A second dose after a minimum interval of 1 month is standard for some national immunization programmes. For the time being WHO does not recommend routine varicella vaccination for developing countries.

Since no comparison of a concomitant use (Hexyon plus MMR+ V) versus non-concomitant administration (Hexyon and MMR+ V given at different time points) was performed differences observed in the concomitant use study and historic experience regarding anti varicella protection rates must currently be interpreted as an immunological interference phenomenon precluding simultaneous administration of both vaccines at the same time.

2.5.5. Conclusions on the clinical efficacy

Overall the clinical efficacy is estimated to be satisfactory regardless of the primary vaccination scheme if a booster dose is given. Minor deviations in the GMTs are not considered clinically relevant.

All populations studied showed similar immunological data. Children at high-risk (e.g. immune compromised) were not studied yet.

The applicant committed to plan and conduct a study in HIV+ or other immune-compromised children to generate real data in this relevant population.

Overall the clinical efficacy was considered satisfactory regardless of the primary vaccination scheme if a booster dose is given. Minor deviations in the GMTs were not considered clinically relevant.

All populations studied showed similar immunological data.

The CHMP further recommended that concomitant use studies with mono- and polyvalent conjugated meningococcal vaccines should be carried out, as proposed by the applicant.

Immunogenicity data that will address other outstanding issues on efficacy will become available in further studies, as outlined in the section on Risk management plan below.

2.6. Clinical safety

Patient exposure

Overall there were 15102 doses administered in these studies:

- 13591 doses were administered to 4661 infants in the 8 primary series trials. Of them, 4436 subjects received a full 3 doses Hexyon primary series, and completed the studies.
- 1511 doses were administered to toddlers in 4 booster studies. Of the 1511 subjects who received a booster dose, 1243 had been primed with Hexyon.

Adverse events

Hexyon has a slightly higher reactogenicity regarding solicited local and systemic events/reactions as compared to Pentaxim + Engerix, but it is lower in comparison with the preceding product Hexavac.

There was a tendency for higher reactogenicity of Hexyon as compared to Infanrix hexa, especially regarding injection site reactions. In addition, a higher percentage of injection site reactions and pyrexia in Hexyon + Prevenar as compared to Infanrix hexa + Prevenar was observed.

Overall, the reactogenicity profile of Hexyon was shown to be similar to, or better than, that of the Tritanrix-Hep B/Hib + OPV control vaccine.

Serious adverse events and deaths

Overall, within the eleven completed studies included in an integrated analysis, 205 of 3896 subjects (5.3%) reported a total of 247 serious adverse events following Hexyon administration.

The most frequently reported SAEs were of infectious nature: gastroenteritis (n=51), bronchiolitis (n=30), bronchopneumonia (n=23), pneumonia (n=22). In addition, 13 cases of febrile convulsions and 1 case of convulsion, none of them considered related, were reported. SAEs occurred with a similar frequency in Hexyon and control groups.

Out of 247 SAEs reported, one SAE was considered related to the administration of Hexyon.

Subject A3L04-002-01241, a seven-week-old female subject, presented with pallor, hypotonia, hyporesponsiveness and dyspnoea 7 hours after first dose of Hexyon, and was diagnosed with hypotonic hyporesponsive episode (HHE). Event lasted 3 hours. The subject spontaneously recovered and was discontinued from the study.

In addition, in study A3L24, overall, during the entire trial period, a total of 114 SAEs were reported in all groups together. Up to 1 month after the 3rd dose of the primary series, a total of 62 SAEs were reported by 50 subjects in the study, with an overall incidence of 3.9% for Hexaxim and 2.9% for Infanrix hexa. None was considered to be related to the study vaccines. During the 6-month safety follow-up of A3L24 study, a total of 47 subjects reported 51 non-fatal SAEs, with an overall incidence of 3.4% for Hexaxim and 3.5% for Infanrix hexa. None of these SAEs was considered to be related to the study vaccines.

In study A3L26, no SAE related to Hexaxim (received during A3L15 study) was reported between termination from the A3L15 booster and up to 3.5 years of age.

Identified risks

One case of HHE and 2 cases of ELS were reported after administration of Hexyon.

Important potential risks

Convulsions

A total of 14 subjects experienced 2 episodes of convulsions and 13 episodes of febrile convulsions in the Hexyon or Hexyon + OPV groups. All cases but one were considered serious; none was considered related by the investigator.

Other convulsive disorders

Two additional subjects were diagnosed with epilepsy and West syndrome (infantile spasms), respectively 17 days and 59 days after vaccination. These events were not considered related by the investigator.

Anaphylactic reactions

No cases of anaphylaxis were identified, with respect to Brighton Collaboration case definition.

Apnoea

Two subjects presented with apnoea episodes in Hexyon arms. Of these, one subject had not yet received Hexyon. The second patient developed life-threatening apnoea episodes 19 days after first dose of Hexyon, in a context of cough and rhinitis, which may explain the occurrence of the event.

A third subject presented with breath holding one day after the second dose of Hexyon, and was diagnosed with breath holding spells. Breath holding spells are considered as inappropriate psychic reaction to stress and pain and always have a spontaneous favourable outcome.

No cases of apnoea were considered related by the investigator.

Severe neurological conditions

No case of encephalopathy was reported after vaccination with Hexyon so far.

No cases of ADEM were reported during the clinical trial program.

Two subjects developed encephalitis and viral meningoencephalitis respectively 53 days and 29 days post immunization. Although causal virus was not identified, CSF analyses, context of flavivirus outbreak in encephalitis case, and prompt recovery within 5 to 9 days were consistent with the reported or suspected viral aetiology.

Sudden Infant Death Syndrome (SIDS)/ Sudden Unexplained Death (SUD)

During the clinical trials evaluating Hexyon, one African subject (A3L15-001 S0430) died at the age of 3 days, after receiving intradermal BCG vaccine, and before being included in a randomized arm. The death certificate indicated natural causes, and no autopsy was performed.

In study A3L24 one death, assessed as not related to vaccination, was reported : a 4.5-month-old female died of SIDS 24 days after having received the 2nd dose of Hexacima (batch C). No other AE leading to study discontinuation was reported. No deaths were reported during the 6-month safety follow-up period of this study.

No cases of SUD were reported after administration of Hexyon.

ALTE

No cases of ALTE were reported after administration of Hexyon.

Deaths

Eleven subjects died while included in the Hexyon arms of the completed studies. None was considered related to the study vaccine administered.

Laboratory findings

Study A3L01: Phase-I Safety of a Booster Dose of Either the Investigational DTaP-IPV-HB-PRP~T Combined Vaccine or HEXAVAC in Healthy Argentinean 16-to 19-Month-Old Toddlers:

At the screening visit, biological parameters were in the normal range for both groups, except for one subject in the Hexyon group with a low haemoglobin level (<10 g/dl) (subject 001-00009 = 8.0 g/dl).

At V03 (D30 to D37) post dose, six subjects had abnormal laboratory values, however, none of these out-of-range values was clinically significant as judged by the Investigator. Hexyon group: Two subjects had haemoglobin level < 10 g/dl: Subject 001-00054 had 9.4 g/dl and the other one was the subject with haemoglobin level <10 g/dl at screening (subject 001-00009 = 8.9 g/dl). Two other subjects had white blood cells counts >15,000/mm³ (subject 001-00007 = 16,000/mm³ and subject 001-00017 = 22,000/mm³). HEXAVAC group: Two subjects had haemoglobin < 10 g/dl (subject 001-00036 = 9.9 g/dl and subject 001-00053 = 9.6 g/dl).

Although six subjects showed abnormal laboratory values none of these out-of-range values was clinically significant as judged by the Investigator. The CHMP concurs with this judgment.

Immunological events

No anaphylactic reaction was identified using the Brighton Collaboration case definition.

A total of 14 subjects presented with 15 related allergic type events. Of these, 13 events were reported within 3 days post immunization and 2 more than 3 days post immunization (2 injection site rash occurred at 5 days and 11 days post immunization, respectively). All reactions were not serious and are detailed below.

Nine subjects presented with injection site allergic reactions: injection site dermatitis (n=1), injection site pruritus (n=1), injection site rash (n=4), injection site urticaria (n=2), injection site vesicle (n=1).

Five subjects experienced systemic allergic reaction: rash (n=1), rash generalized (n=1), rash maculopapular (3 subjects, 4 events).

No difference was observed in the occurrence of these allergic reactions between males and females. Intensity for each reaction was assessed as Grade 1 for 10 reactions, Grade 2 for 2 reactions, Grade 3 for 2 reactions and the recorded intensity was missing for 1 reaction. Duration of events varied from 1 to 8 days, 66% of subjects (10/15) recovered within 4 days.

The frequency of hypersensitivity reaction was 3.6 per 1000 subjects, and 12.4 per 10,000 doses. Nature and intensity of hypersensitivity reactions are consistent with expected safety profile of similar combined vaccines.

Safety related to concomitant use

Study A3L12: Concomitant use of Hexyon or Infanrix hexa with Prevenar 7 (Thailand):

There was a higher rate of injection site pain in the Hexyon group (78.5% with 95% CI: 72.3; 84.0) than in the Infanrix hexa group (65.5% with 95% CI: 58.6; 72.0) post-dose 1. Grade 2 injection site swelling was significantly more frequent in the Hexyon group. The grade 3 reactions are similar in both groups for all solicited local and systemic reactions.

Pyrexia after the first dose was more frequent in the Hexyon group (53.2% with 95% CI: 46.1; 60.2) than in the Infanrix hexa group (33.0% with 95% CI: 26.6; 39.9). All other solicited systemic events occurred in the same frequency and all solicited systemic events including pyrexia showed the same grading in both vaccine groups. Unsolicited events were seen in both vaccine groups in similar frequencies.

All 31 SAEs in the study with 412 subjects are covered in detailed and conclusive narratives. None of these cases are judged related to either vaccine by the applicant. The CHMP concurs with that judgment.

No deaths occurred in this study up to 6 months after the last vaccination (follow-up time). No anaphylaxis was seen immediately (up to 30 minutes) after the vaccination.

Case of special interest:

There is one case of Kawasaki disease (confirmed, Subject #003-00004) after the third dose of Hexyon + Prevenar that is rated "unrelated to the vaccination" by the applicant. This judgement is shared by the CHMP. As the definite causality of Kawasaki disease is unknown but relations are often made up to 30 days after an infection or other immunological event the on-set time seen here - 173 days after vaccination but only 18 days after pyrexia of unknown origin – it is highly unlikely that the KD can be attributed to the vaccination. The case resolved after application of IV immunoglobulin and did not occur again; the subject remained in the trial.

Study A3L15 (safety of Hexyon or Hexyon + one dose of Engerix-B at birth in comparison with CombAct-Hib + Engerix + OPV, and concomitant use with Trimovax and Varilrix (South Africa))

The descriptive analysis of safety showed no important differences between the three groups. Notably, Hep B vaccine (Engerix B) injection at birth had no observed impact on the reactogenicity of Hexyon.

In the primary series, Hexyon vaccine group showed slightly higher incidence of fever (approx. 11% more) than did the CombAct-Hib + Engerix b + OPV control group, but it was not considered of significance based on the overlapping of the 95% CI and that fact that the majority of the event was of Grade 1. Grade 3 fever was reported in maximum of 1.7% of subjects in the primary series and booster phase, and lasted less than one day. The overall incidence of Grade 3 solicited reactions in Hexyon group was similar to or lower than the CombAct-Hib + Engerix b + OPV control group.

Unsolicited adverse events considered related to the vaccine were reported slightly lower in Hexyon group than in CombAct-Hib + Engerix b + OPV control group (3.4% vs. 5.0% respectively). Of note, these data were collected within 7 days after each injection.

Booster vaccination with Hexyon or CombAct-Hib + OPV control vaccine also showed overall similar safety and reactogenicity profiles in terms of solicited reactions, unsolicited AEs and ARs. There were no reports of extensive swelling of the vaccinated limb.

Concomitant use with Trimovax or Varilrix at the time of booster vaccination was associated with similar incidences of solicited injection site reactions in Hexyon and CombAct-Hib + OPV boosted subjects. Concomitant use of these vaccines did not significantly increase reactogenicity of Hexyon and CombAct-Hib + OPV booster vaccine. These data also confirm the published finding that co-administration of combined DTP vaccines (Hexyon, CombAct-Hib in this study) with MMRV can be safe.

Safety in special populations

Clinical studies in special populations were not performed.

Discontinuation due to AES

Four children discontinued the prophylactic vaccination with Hexyon due to adverse events (2 AEs, 2 SAEs).

Post marketing experience

No post marketing experience has been gathered, as Hexyon has not been marketed anywhere else.

Discussion on clinical safety

From the safety database all the adverse reactions reported in clinical trials have been included in the Summary of Product Characteristics.

The applicant provided safety analyses of 12 clinical studies and an integrated safety analysis including 11 clinical studies. Important findings were:

- Hexyon has a slightly higher reactogenicity regarding solicited local and systemic events/reactions as compared to Pentaxim + Engerix.

- The incidence of solicited local and systemic events/reactions was slightly higher in children administered Hexavac as compared to Hexyon.
- Tendency for higher reactogenicity of Hexyon as compared to Infanrix hexa, especially regarding injection site reactions.
- Higher percentage of injection site reactions and pyrexia in Hexyon + Prevenar as compared to Infanrix hexa + Prevenar. Further data provided by the applicant can only be taken into account after this procedure as the data are not final (6 month safety data still missing) and should be filed as a variation (see also efficacy assessment of concomitant use).
- One case of hypotonic hyporesponsive episode (HHE) was observed 7 hours after first dose of Hexyon, and two related cases of extensive limb swelling. These events have been reported for other childhood vaccines with a similar composition. Therefore, HHE and ELS can be considered as identified risks.

It was observed that Hexyon has a slightly higher reactogenicity regarding solicited local and systemic events/reactions as compared to Pentaxim + Engerix, but has a lower reactogenicity in comparison with Hexavac. This finding suggests that the higher reactogenicity of Hexyon might not be associated with the higher Al content. The applicant attributes the necessity of the doubled dose of aluminium as adjuvant to the good immune response to the HepB component. As the reactogenicity was only marginally higher versus the comparators it can be accepted but should be mentioned in the SmPC.

In view of ethnicity, it was highlighted that 75.7% of the study subjects are of Hispanic, 10.6 % are of Black, 7.9% of Caucasian and 5.8% of Asian origin, which is no equal distribution. Furthermore, the only studies including Caucasian subjects were conducted in Turkey.

The safety cohort is relatively small (<4000 subjects) so that the safety analyses performed so far only control for very common, common and uncommon adverse events, but not for rare and very rare adverse events. The CHMP acknowledges that a safety cohort of 4000 subjects is in accordance with the current guidelines.

In addition, clinical studies do not cover specific populations (premature infants, immunocompromised individuals, subjects suffering from acute or chronic illness including cardiac or renal insufficiency, subjects with a history of seizures, population with genetic polymorphism has not been studied nor excluded). This fact was reflected in the SmPC during the procedure, in addition to the below standard sentences:

“The immunogenicity of the vaccine may be reduced by immunosuppressive treatment or immunodeficiency. It is recommended to postpone vaccination until the end of such treatment or disease. Nevertheless, vaccination of subjects with chronic immunodeficiency such as HIV infection is recommended even if the antibody response may be limited.”

“In chronic renal failure subjects, an impaired hepatitis B response is observed and administration of additional doses of hepatitis B vaccine should be considered according to the antibody level against hepatitis B virus surface antigen (anti-HBsAg).

If any of the following events are known to have occurred in temporal relation to receipt of pertussis-containing vaccine, the decision to give further doses of pertussis-containing vaccine should be carefully considered:

- Temperature of $\geq 40^{\circ}\text{C}$ within 48 hours not due to another identifiable cause,
- Collapse or shock-like state (hypotonic-hyporesponsive episode) within 48 hours of vaccination,

- Persistent, inconsolable crying lasting ≥ 3 hours, occurring within 48 hours of vaccination,
- Convulsions with or without fever, occurring within 3 days of vaccination.”

Apart from immune-compromised and polymorphisms these sentences are sufficient, and the applicant agreed to perform a study in immunocompromised subjects (preferably HIV positive infants) infants to generate real data in this relevant population.

Regarding genetic polymorphisms the following sentence was included in the SmPC under paragraph 4.4 Special warnings and precautions for use:

“Immune responses to the vaccine have not been studied in the context of genetic polymorphism.”

In view of non-clinical safety data the SmPC section 5.3 ‘Preclinical safety data’ reflects now that “At the injection sites, chronic histological inflammatory changes were observed, that are expected to have a slow recovery.”

From the safety database all the adverse reactions reported in clinical trials have been included in the Summary of Product Characteristics.

Two safety concerns have been identified in the integrated safety analysis: HHE and ELS. These events are included in the section 4.8 “adverse events” in the SmPC. The measures taken to monitor these events are adequate.

The CHMP considers the measures committed in the Risk Management Plan described further below necessary to address issues related to safety. Therefore, the following pharmacovigilance activities (routine and additional) shall be performed for important identified and important potential risks:

Routine pharmacovigilance activities:

- Spontaneous reports
- Periodic Safety Update Reports
- Signal detection process
- Events identified as Adverse Event of Special Interest

Clinical trial program:

- planned studies in Europe and Latin America
- local studies to be conducted for registration purpose

Post licensure safety studies required by national regulation in place and upon Health Authority requirement

Regarding SIDS/SUD/ALTE an additional commitment was made:

The Applicant is obliged to present a cumulative assessment of these events in each PSUR using Observed versus Expected analysis on SIDS/SUD and ALTE when possible, depending on availability of epidemiologic data on SIDS and ALTE in the concerned countries.

With respect to important missing information, besides routine pharmacovigilance activities a study in immuno-compromised population (preferably HIV infected subjects) will be performed to generate new data.

Assessment of paediatric data on clinical safety

From the safety database all the adverse reactions reported in clinical trials have been included in the Summary of Product Characteristics.

2.6.1. Conclusions on the clinical safety

The applicability of the data provided on the European population has been discussed in the efficacy part of the AR and was considered acceptable.

Despite the tendency to a higher reactogenicity of Hexyon as compared to the standard of care pentavalent vaccine Pentaxim + Engerix B or compared to the hexavalent vaccine Infanrix hexa, especially when administered with the pneumococcal vaccine Prevenar, the safety profile of Hexyon resembles those of other penta- or hexavalent vaccines.

Two safety concerns have been identified in the integrated safety analysis: HHE and ELS. These events are included in the section 4.8 Adverse event in the SmPC.

The proposed routine risk minimisation measures are sufficient to minimise the important identified risks as outlined below.

2.7. Pharmacovigilance

Pharmacovigilance system

The CHMP considered that the summary of the pharmacovigilance system as described by the applicant fulfils the legislative requirements.

Risk Management Plan

The CHMP received the following PRAC Advice on the submitted Risk Management Plan:

PRAC Advice

Based on the PRAC review of the Risk Management Plan version 8.0, the risk management system for DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (Hexyon Centralised) in the prophylaxis of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis and invasive infections caused by *Haemophilus influenzae* type b (such as meningitis, septicaemia, cellulitis, arthritis, epiglottitis, pneumopathy, osteomyelitis) is acceptable. The following points should be taken into account in the next routine update of the RMP:

The MAH should provide the autopsy results of the SIDS case that occurred in study A3L24 with updated assessment of relatedness.

Premature infants: some adverse events are possibly associated with prematurity like HHE, apnoea, ALTE, and SIDS. Therefore, the MAH should discuss in the RMP the pharmacovigilance plans for infants with prematurity.

The MAH is asked to add data on efficacy as well as the public RMP summary, in line with the new pharmacovigilance legislation requirements.

This advice is based on the following content of the Risk Management Plan:

- Safety concerns

The applicant identified the following safety concerns in the RMP which were considered acceptable by the PRAC:

Table 31: Summary of the Safety Concerns

Summary of safety concerns	
Important identified risks	Events labelled - Hypotonic Hyporesponsive episode - Extensive Limb Swelling
Important potential risks	Events usually labelled with similar vaccines: - Convulsion - Anaphylaxis Events under close supervision for class effects or historical reasons: - Apnoea - Encephalopathy, Encephalitis Events under close supervision, without evidence of causality relationship with vaccination: - SIDS, SUD, ALTE
Important missing information	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T has not been studied in: - Premature infants - Immunocompromised individuals (from disease or treatment) - Subjects suffering from acute or chronic illness including cardiac or renal insufficiency - Subjects with a history of seizures - Population with genetic polymorphism has not been studied nor excluded

- Pharmacovigilance plans

Table 32: On-going and planned studies in the PhV development plan

Study / activity Type, title and category (1-3)	Objectives	Safety concerns addressed	Status	Date for submission of interim or final reports
Study in immuno-compromised population* Category 3	Efficacy and safety in immunocompromised infants	Immunocompromised infants	Pending	Q4 2013 (Outline and synopsis)
* As of the date of this report, a draft concept report is not yet available.				

Category 1 are imposed activities considered key to the benefit risk of the product.

Category 2 are specific obligations

Category 3 are required additional PhV activity (to address specific safety concerns or to measure effectiveness of risk minimisation measures)

The PRAC, having considered the data submitted, was of the opinion that the proposed post-authorisation pharmacovigilance development plan is sufficient to identify and characterise the risks of the product. The PRAC recommends that with the next routine update of the RMP, the MAH should discuss in the RMP the pharmacovigilance plans for infants with prematurity.

The PRAC also considered that routine PhV is sufficient to monitor the effectiveness of the risk minimisation measures.

- Risk minimisation measures

Table 33: Summary table of Risk Minimisation Measures

Safety concern	Routine risk minimisation measures
Hypotonic Hyporesponsive Episode	Summary of Product Characteristics: Section 4.8: Undesirable effects Nervous system disorders Very rare: Hypotonic reactions or hypotonic- hyporesponsive episodes
Extensive Limb Swelling	Summary of Product Characteristics: Section 4.8: Undesirable effects General disorders and administration site conditions Rare: Extensive limb swelling. Large injection site reactions (>50 mm), including extensive limb swelling from the injection site beyond one or both joints, have been reported in children. These reactions start within 24-72 hours after vaccination, may be associated with erythema, warmth, tenderness or pain at the injection site and resolve spontaneously within 3-5 days. The risk appears to be dependent on the number of prior doses of acellular pertussis containing vaccine, with a greater risk following the 4 th and 5 th doses.
Anaphylaxis	Anaphylaxis has been addressed in the Summary of Product Characteristics, Section 4.3: Contraindications: History of an anaphylactic reaction after a previous administration of Hexyon. Hypersensitivity to the active substances, to any of the excipients listed in section 6.1, to trace residuals (glutaraldehyde, formaldehyde, neomycin, streptomycin and polymyxin B), to any pertussis vaccine, or after previous administration of Hexyon or a vaccine containing the same components or constituents. and in Section 4.4, Special warnings and precautions for use: Before the injection of any biological, the person responsible for administration must take all precautions known for the prevention of allergic or any other reactions. As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of an anaphylactic reaction following administration of the vaccine. and in Section 4.8: Undesirable effects

	Skin and subcutaneous tissue disorders Rare: Rash
Convulsions	Convulsion has been addressed in the Summary of Product Characteristics, Section 4.3: Contraindications: Pertussis vaccine should not be administered to individuals with uncontrolled neurologic disorder or uncontrolled epilepsy until treatment for the condition has been established, the condition has stabilised and the benefit clearly outweighs the risk. and 4.4: Special warnings and precautions for use If any of the following events are known to have occurred in temporal relation to receipt of pertussis containing vaccine, the decision to give further doses of pertussis-containing vaccine should be carefully considered: • Convulsions with or without fever, occurring within 3 days of vaccination. A history of febrile convulsions, a family history of convulsions or Sudden Infant Death Syndrome do not constitute a contraindication for the use of DTaP-IPV-HepB-PRP-T. Vaccinees with a history of febrile convulsions should be closely followed up as such adverse events may occur within 2 to 3 days post vaccination. And in section 4.8 Undesirable effects Potential adverse events (i.e. adverse events which have been reported with other vaccines containing one or more of the components or constituents of Hexyon and not directly with Hexyon): Nervous system disorders Convulsion with or without fever.
Apnoea	Apnoea has been addressed in the SmPC in section 4.4. Precautions for use The potential risk of apnoea and the need for respiratory monitoring for 48-72 h should be considered when administering the primary immunization series to very premature infants (born $\leq$ 28 weeks of gestation) and particularly for those with a previous history of respiratory immaturity. As the benefit of vaccination is high in this group of infants, vaccination should not be withheld or delayed. And in section 4.8 Undesirable effects Potential adverse events (i.e. adverse events which have been reported with other vaccines containing one or more of the components or constituents of Hexyon and not directly with Hexyon):

	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Apnoea in very premature infants (≤ 28 weeks of gestation) (see section 4.4)
Encephalopathy/ Encephalitis	Encephalopathy, encephalitis has been addressed in the SmPC in section 4.3. The vaccination with DTaP-IPV-Hep B-PRP-T is contraindicated if the infant has experienced an encephalopathy of unknown aetiology, occurring within 7 days following previous vaccination with pertussis containing vaccine (whole cell or acellular pertussis vaccines). In these circumstances pertussis vaccination should be discontinued and the vaccination course should be continued with diphtheria-tetanus , hepatitis B, polio and Haemophilus influenza b vaccines . and in section 4.8 Undesirable effects Potential adverse events (i.e. adverse events which have been reported with other vaccines containing one or more of the components or constituents of Hexyon and not directly with Hexyon) Nervous system disorders Encephalopathy, encephalitis
SIDS/SUD/ALTE	As part of enhanced pharmacovigilance activities for the monitoring of sudden infant death (SIDS) and sudden unexplained death (SUD) Sanofi Pasteur plans to perform a regular analysis of these events using the observed to expected ratio method when possible and to provide the result in the PSUR or earlier in case of identified safety issue. Strictly speaking, this is a pharmacovigilance activity, not a risk minimisation measure. The planned regular Observed versus Expected analyses enable reliable signal detection. The proposed methodology to perform OvE is endorsed.

The PRAC, having considered the data submitted, was of the opinion that the proposed risk minimisation measures are sufficient to minimise the risks of the product in the proposed indication. The CHMP endorsed this advice without changes.

In addition, the CHMP requested the following efficacy studies:

Description	Due date
1. Final study report of ongoing study A3L27 should be submitted when finalized (Immunogenicity and safety of booster vaccination after study A3L24)	December 2013
2. Final study report of planned study A3L28 should be submitted when finalized (4.5 years follow-up on Hep B long-term immunogenicity)	Q1 2016
3. Final study report of planned studies A3L38 should be submitted when finalized (Immunogenicity and safety of concomitant use of Hexaxim with Prevenar 13 after a 2+1-dose schedule)*	Q4 2014
4. Final study report of planned studies A3L39 and A3L40 should be submitted when finalized (Immunogenicity and safety of primary and booster vaccination scheme of concomitant use of Hexaxim with Prevenar 13 after a 3-dose	Q2 2016

Description	Due date
primary series (2, 3, 4 months))	

2.8. User consultation

The results of the user consultation with target patient groups on the package leaflet submitted by the applicant show that the package leaflet meets the criteria for readability as set out in the *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use*.

3. Benefit-Risk Balance

Benefits

Beneficial effects

The PDT, PTxd, FHA, PRP-T, IPV and HBsAg manufacturing process is well controlled. In-process controls, release and shelf life specifications indicate the high quality of the drug substance.

The proposed formulation of Hexyon has been shown to elicit immune response above the predefined and accepted thresholds of protection for each antigen. The clinical data show that the vaccine can be used for both primary and booster vaccination regardless of vaccination scheme (EPI, 2-3-4 or 2-4-6 months with a booster in the second year of life). The clinical data are derived from different developing and developed countries and cover all major ethnicities although these were not equally represented in the hitherto studied subjects. The Data presented here derived from studies in countries outside the EU are for various reasons (see section: Applicability of the data package to the European population) considered applicable for the EU population as well.

Uncertainty in the knowledge about the beneficial effects.

There are no data with Hexyon in immunosuppressed infants yet but this population is planned to be studied.

There are no data concerning premature infants with a birth weight < 2000g and subpopulations with genetic polymorphism.

Risks

Unfavourable effects

Hexyon has a slightly higher reactogenicity as compared to standard of care products (Pentaxim + Engerix or Infanrix hexa). This increased reactogenicity is even more pronounced when being administered concomitantly with a pneumococcal polysaccharide vaccine (such as Prevenar). The extent and clinical relevance of these findings will be addressed by on-going and newly planned studies.

Two important risks have been identified:

hypotonic hyporesponsive episode, and extensive limb swelling.

Uncertainty in the knowledge about the unfavourable effects

Concomitant use has only been tested with three other vaccines: MMRV, Rotarix and Prevenar 7 (Pneumococcal conjugate vaccine against 7 serotypes).

Data on concomitant administration of Hexyon with Prevenar 7 have shown no clinically relevant interference in the antibody response to both vaccines' antigens.

For other pneumococcal vaccines (e.g. Prevenar 13) additional studies are planned. The data from these studies should be awaited to include further information on concomitant use with these vaccines in the Product Information.

Data on concomitant administration with Rotarix have also shown no clinically relevant interference in the antibody response to the antigens covered by both vaccines.

Regarding concomitant use of Hexyon with live attenuated varicella zoster vaccine (e.g. Varilrix), an immunological interference phenomenon cannot be excluded for the time being. It was therefore reflected in the Product Information that varicella vaccine should not be administered at the same time with Hexyon.

Antibody GMTs against various antigens of Hexyon have shown to be some times inferior to that of the comparator vaccines although the thresholds of protection were always met. The clinical consequence is unknown; on-going persistence studies might show the earlier need for the next booster vaccination.

Benefit-risk balance

Importance of favourable and unfavourable effects

The primary goal of a new vaccine is to induce antibody levels above an established threshold should one exist. This goal has been reached for all antigens included in Hexyon. Considering the applicability of data derived in clinical studies conducted outside the EU the main study data including titres and safety results were comparable between the different ethnicities and were considered applicable to a Caucasian population which is prevalent in the EU, too. Comparators used in the studies are also in use in the EU, including whole-cell Pertussis vaccine, oral Polio vaccine or a birth-dose of BCG, which is used in some EU countries.

Not all vaccination schemes used in the EU have been covered by the clinical studies submitted, however this shortcoming will be addressed in post-licensure studies. Thus, taking all these factors into account, the CHMP is of the opinion that the data presented by the applicant are as applicable to the EU population as they were for the global scientific opinion of the Article 58 procedure (Hexaxim).

In view of lower GMTs observed in some studies when comparing Hexyon versus comparator, the differences were relatively small, though in some cases statistically significant. However, as the inferior GMTs were still well beyond long-term protection thresholds, these findings were considered of minor importance as long as the primary vaccination is followed by a booster in the second year of life.

Concomitant use studies have shown that there can be immunological interference between different vaccines. The data presented show that there is no interference for Hexyon antigens regardless of concomitant use with Prevenar 7, Rotarix or MMR vaccine.

Varicella antibody titres were however diminished in the concomitant use of MMR and Varicella vaccines with Hexyon as well as with Infanrix Hexa. Hexyon should therefore not be used concomitantly with a Varicella-containing vaccine. MMR vaccines can be used concomitantly.

Other concomitant use studies have not been performed and further studies are expected.

Another shortcoming is the missing information about immunosuppressed and premature infants, however it is acceptable that such data can be generated in the post licensure phase. It is not expected that the immunogenicity or safety will be profoundly different from other inactivated vaccines containing similar antigens in this population. The applicant has already agreed to perform a study in immune compromised infants, which will become available.

Benefit-risk balance

Considering favourable and unfavourable effects based on the available non-clinical and clinical data presented for this submission, the CHMP is of the opinion that the benefits clearly outweigh the risks.

Discussion on the benefit-risk balance

The only component of Hexyon which has not been used before as component of other approved vaccines is the hepatitis B antigen which demonstrated non-inferiority as compared to the standard of care in the studies provided within the scope of this dossier. Despite the fact that the reactogenicity of Hexyon appears to be slightly higher in comparison with Infanrix hexa, its safety profile is similar to the profiles of the standard of care pentavalent or hexavalent vaccines.

4. Recommendations

Based on the CHMP review of data on quality, safety and efficacy, the CHMP considers by consensus that the risk-benefit balance of Hexyon for primary and booster vaccination of infants and toddlers from six weeks to 24 months of age against diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis and invasive diseases caused by *Haemophilus influenzae* type b (Hib) is favourable and therefore recommends the granting of the marketing authorisation subject to the following conditions:

Conditions or restrictions regarding supply and use

Medicinal Product subject to prescription

Official batch release

In accordance with Article 114 Directive 2001/83/EC, the official batch release will be undertaken by a state laboratory or a laboratory designated for that purpose.

Conditions and requirements of the Marketing Authorisation

- **Periodic Safety Update Reports**

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation. Subsequently, the marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product to be implemented by the Member States.

Not applicable.

New Active Substance Status

Based on the review of data, the claim by the Applicant that the Hepatitis B surface antigen in Hexyon is a new active substance is not supported.

The Applicant has not shown that their active substance Hepatitis B surface antigen (HBsAg) has a different amino acid sequence compared with that in already authorised medicinal products, nor has the Applicant demonstrated that the active substance HBsAg in Hexyon gives significantly different efficacy and safety characteristics.

Paediatric Data

Furthermore, the CHMP reviewed the available paediatric data of studies subject to the agreed Paediatric Investigation Plan EMEA-001201-PIP01-11-M01 (Decision P/0082/2012) and the results of these studies are reflected in the Summary of Product Characteristics (SmPC) and, as appropriate, the Package Leaflet.

SCIENTIFIC DISCUSSION

1. Introduction

ProQuad is a quadrivalent vaccine containing the components of measles, mumps, rubella vaccine (more attenuated vaccine strain of measles virus (derived from Enders' attenuated Edmonston strain), the Jeryl Lynn strain of mumps virus, the Wistar RA 27/3 strain of live attenuated rubella virus) and of VARIVAX (Oka/Merck strain of varicella virus). ProQuad is indicated for simultaneous vaccination against measles, mumps, rubella, and varicella in individuals from 12 months of age.

Measles (rubeola) is caused by a paramyxovirus of the genus Morbillivirus and is transmitted from person to person via aerosolized or large respiratory infectious droplets. The clinical presentation consists of prodromal fever, conjunctivitis, coryza, and cough. In some cases, Koplik spots (an erythema with white spots in the buccal mucosa) can be observed. Subsequently, a maculopapular rash usually appears, spreads from the head to the entire body, and fades within 4 to 7 days. Measles can result in otitis media, pneumonia, encephalitis and death.

Mumps is caused by a paramyxovirus of the genus Rubulavirus and is spread by direct contact via the respiratory route. The clinical presentation is characterized by swelling of one or more salivary glands (usually the parotid glands) and may be preceded by several days of non-specific symptoms, including fever, lymphadenopathy, headache, malaise, myalgias, and anorexia. Mumps can result in deafness, orchitis, pancreatitis, meningitis, encephalitis and death.

Rubella is caused by a togavirus of the genus Rubivirus and is spread via infectious droplets shed from the respiratory secretions of infected persons to susceptible individuals. The clinical presentation is characterized by nonspecific signs and symptoms including transient erythematous and sometimes pruritic rash, postauricular or suboccipital lymphadenopathy, and low-grade fever. The most important consequences of rubella are the miscarriages, stillbirths, fetal anomalies, and therapeutic abortions, associated with Congenital Rubella Syndrome (CRS) that result when rubella infection occurs during early pregnancy. Anomalies associated with CRS include sensorineural deafness, cataracts, glaucoma, and other ophthalmic disorders, cardiac defects, microcephaly, meningoencephalitis and mental retardation.

Varicella is caused by varicella-zoster virus (VZV), a herpes virus. The clinical presentation of varicella is characterized by fever, malaise, and a generalized rash. The rash is usually pruritic and consists of 300 to 500 maculopapular lesions that progress to vesicles, and crusts over the course of several days. The skin lesions are generally concentrated on the face, head, and trunk. Varicella may be associated with serious and life-threatening complications including bacterial superinfection of skin lesions with *Staphylococcus aureus* or *Streptococcus pyogenes*, viral or bacterial pneumonia, septic shock, secondary bacterial arthritis, fasciitis, cerebella ataxia and encephalitis.

2. Quality aspects

Introduction

The finished product is presented as a powder and solvent for suspension for subcutaneous injection in a single 0.5 ml dose. The lyophilised vaccine must be stored frozen at -15°C or colder. The lyophilised powder is presented in a vial (Type 1 glass) with a butyl rubber stopper and flip-off aluminium seal. The finished product contains the following excipients: sucrose, hydrolysed gelatin (porcine), sodium chloride, sorbitol, monosodium glutamate, sodium phosphate, sodium bicarbonate, potassium phosphate, potassium chloride, Medium 199 with Hanks' Salts, Minimum Essential Medium Eagle (MEM), neomycin, phenol red, hydrochloric acid and sodium hydroxide (pH adjustment).

Before use, each vial is to be reconstituted with 0.7 ml water for injections supplied in either a vial (Type 1 glass) with a butyl rubber stopper or in a prefilled syringe (Type 1 glass) with plunger stopper and tip cap (chlorobutyl rubber).

The lyophilised vaccine must be stored frozen at -15°C or colder, whereas the diluent should be stored refrigerated or at room temperature. Therefore, the product is shipped using a styrofoam box allowing packing the frozen component and the non-frozen component together. This polystyrene container is composed of two compartments. The frozen component is placed in the lower compartment where dry ice is used as the refrigerant. The non-frozen component is placed in the receptacle compartment in the lid, so it is not exposed to the freezing conditions of the dry ice.

After reconstitution, one dose (0.5 ml) contains:

Measles virus ¹ Enders' Edmonston strain (live, attenuated)	not less than 3.00 log ₁₀ TCID ₅₀ *
Mumps virus ¹ Jeryl Lynn™ (Level B) strain (live, attenuated)	not less than 4.30 log ₁₀ TCID ₅₀
Rubella virus ² Wistar RA 27/3 strain (live, attenuated)	not less than 3.00 log ₁₀ TCID ₅₀
Varicella virus ³ Oka/Merck strain (live, attenuated)	not less than 3.99 log ₁₀ PFU**

* 50% tissue culture infectious dose

** plaque-forming units

(¹) Produced in chick embryo cells.

(²) Produced in human diploid lung (WI-38) fibroblasts.

(³) Produced in human diploid (MRC-5) cells.

The product also contains human serum albumin, used in the manufacturing process of the vaccine.

Active substance – measles

- Manufacture

Seed lot system

The Enders' Edmonston strain of measles virus was isolated in primary human kidney cell tissue culture from the blood of a child (Edmonston) in the early acute phase of measles. The virus (10 ml) was received by Merck from Dr. John Enders at the Children's Hospital of Harvard Medical School in 1960. Further passages were performed at Merck to develop the Moraten (more attenuated Enders) strain that served as a pre-master seed from which Master Seed was derived. The preparation of the Master Seed and the Stock Seed is appropriately described in the dossier.

Chicken embryo cells (CEC) as cell substrate

To prepare the cell substrate for virus propagation, eggs, sourced from a specific-pathogen-free (SPF) chicken flock, are incubated and prepared.

Manufacture of measles harvested virus fluids (HVF)

A virus propagator, a stainless steel tank, is planted with CEC suspension. The cells are infected with an appropriate volume of thawed measles stock seed, added to the seeding medium, stirred and incubated. The cell sheets are rinsed and refed several times and virus propagators are harvested. HVF is sampled for virus potency and sterility.

Manufacture of redispensed bulk

Harvests from one or more batches of HVF may be used to produce a single batch of measles vaccine bulk. The final bulk is dispensed in cans (dispensed bulk) and stored frozen. The dispensed bulk cans comprise a batch of drug substance. The dispensed bulk is thawed and used for filling or redispensed into aliquots appropriate for filling (*redispensed bulk*). Samples for QC are drawn from the appropriate different bulk stages.

Control cell Cultures and Harvest Control Fluids (HCFs)

Uninfected harvested control fluids (HCF) are produced using the same cell substrate and culture media. Before the final collection of the HCF, control cell monolayers are examined microscopically throughout the harvest period.

Controls of materials and critical steps / process validation

The CEC substrate used in the manufacture of measles vaccine bulk is tested according to Ph. Eur. requirements.

Testing of the measles stock seed is consistent with the Ph. Eur., Section 2.6.16 and the monograph for Measles Vaccine (Live), with the exception of the virus identification test. Identity testing is instead performed post-clarification on the vaccine bulk, where antibody neutralization can be performed on a clarified bulk virus solution.

Critical process parameters (CPPs), critical quality attributes (CQAs), and their specifications/acceptance criteria are based on historical process capability, current manufacturing specifications, and the specifications defined in the company's monovalent measles vaccine license.

Process validation was both retrospective and prospective. Retrospective validation of measles vaccine was first used to determine acceptable ranges; a prospective validation of measles vaccine was then performed to demonstrate conformity of the processes to validation specifications. Within each manufacturing process step, goals, CPPs and CQAs were determined, along with appropriate specifications and acceptance criteria.

- Characterisation and specifications

The complete nucleotide sequences for the Stock Seeds and a monovalent measles filled container vaccine lot have been determined. Nucleotide sequence alignment showed complete agreement.

Process-related impurities arising from the measles vaccine bulk manufacturing processes are classified as cell substrate or cell culture derived.

Cell substrate derived impurities may include proteins derived from the host organism, such as CECs used as substrate for measles vaccine bulk production. Cell culture-derived impurities may include antibiotics (e.g., neomycin), serum, or other media components. Also low levels of particle-associated reverse transcriptase activity are found; however, no signal of infectious retrovirus could be detected.

Since the measles process uses cell growth medium containing fetal bovine serum (FBS), measures have been taken to minimize the concentration of bovine serum proteins in the vaccine bulk. The concentration of bovine serum albumin (BSA) is used as a surrogate marker for other bovine serum proteins. Each measles final bulk is tested for BSA. Measles vaccine bulk is an unpurified product whose potency was measured through a biological assay for the active substance rather than through evaluation of integrity of physical form. Degradation products are neither identified nor quantified.

Tests are performed at specified stages of vaccine bulk processing in order to confirm absence of extraneous agents, to verify potency and identity, and to provide a measure of quality and process consistency. Most assays performed on measles bulks are qualitative methods for which there are only two outcomes (growth or no growth, absence or presence, etc.). In many of these cases, the assay specifications are compendial.

The parameters that were evaluated as part of the method validation for the assays have been provided for each analytical procedure. When applicable, the assay parameters addressed were specificity, inter-assay precision, limit of detection, limit of quantification, linearity, range, ruggedness, and robustness.

Batch analysis results have been provided for HVF/HCF lots and dispensed bulk lots; all results met specifications.

The reference standard used in potency testing is a monovalent measles vaccine lot manufactured using currently approved processes. The applicant committed to characterize the performance of the measles potency assay with international reference standards.

- **Stability**

The stability studies were initiated using three lots of vaccine bulk. The current storage time of these lots was documented as the initial testing time point. Satisfactory stability results for these three lots of measles final bulk are available.

Stability results, combined with the production history of measles final bulk, were evaluated to determine the maximum hold time used for vaccine bulk prior to processing into the filled container. The resultant filled containers passed release specifications for potency. Formal stability studies are ongoing to justify the proposed hold time and results will be provided on an annual basis.

Active substance - mumps

- **Manufacture**

Seed lot system

The Jeryl Lynn strain of mumps virus was isolated from a throat washing specimen collected in 1963 from a clinical case of mumps (Jeryl Lynn) by Dr. M. R. Hilleman, Merck Research Laboratories, Merck & Co., Inc. Virus strain isolation was performed at the Merck West Point, Pennsylvania facility. The preparation of the master seed and the stock seed is described in detail in the dossier.

Manufacture of mumps harvested virus fluids (HVF) and redispensed bulk

CEC are planted in analogy to the process described for measles. Post-infection, the virus propagators are refed and the spent medium is drained and discarded; the virus harvest is collected. The HVFs are sampled for virus potency and sterility and then frozen.

The redispensed bulk is manufactured in analogy to the process described for measles.

Control cell Cultures and Harvest Control Fluids (HCF)

The HCFs are manufactured in analogy to the process described for measles.

Controls of materials and critical steps / process validation

The seed testing is consistent with the Ph. Eur., Section 2.6.16 and monograph for Mumps Vaccine (Live), with the exception of the virus identification test. Identity testing is instead performed post-clarification on the vaccine bulk, where antibody neutralization can be performed on a clarified bulk virus solution.

Definition of CPPs and process validation were performed in a similar manner as for measles.

- **Characterisation and specifications**

To assess the population diversity of the stock seed and bulk product, the JL-strain specific nucleotide sequences were determined and results provided in the dossier.

Process-related impurities arising from the mumps bulk manufacturing processes may be classified as cell substrate-derived or cell culture-derived. Since the mumps process uses cell growth medium containing fetal bovine serum (FBS), mumps bulk lots were tested for BSA and the results for all of these lots were within the specification. Mumps vaccine is an unpurified product whose potency is

measured through a biological assay for the active substance rather than through evaluation of integrity of physical form. Degradation products are neither identified nor quantified.

The testing (and method validation) of the mumps bulk is essentially the same as for the measles bulk. Batch analysis results have been provided for HVF/HCF lots and dispensed bulk lots; all results met specifications.

The reference standard used in potency testing is a monovalent mumps vaccine lot manufactured using currently approved processes. The applicant committed to characterize the performance of the mumps potency assay with international reference standards.

- **Stability**

The stability studies with the mumps final bulk were initiated using three lots of vaccine bulk. The current storage time of these lots was documented as the initial testing timepoint. Stability results for these three lots of mumps final bulk are available.

Stability results, combined with the production history of mumps final bulk, were evaluated to determine the maximum hold time used for vaccine bulk prior to processing into the filled container. The resultant filled containers passed release specifications for potency formal stability studies are ongoing to justify the proposed hold time and results will be submitted on an annual basis.

Active substance - rubella

- **Manufacture**

Seed lot system

The Wistar RA 27/3 strain of rubella virus was isolated in 1964 by Dr. Stanley Plotkin, Wistar Institute of Anatomy and Biology, Philadelphia, Pennsylvania, U.S., from a kidney explant obtained from a surgically aborted fetus. It was directly inoculated into WI-38 cells, and then attenuated. The preparation of the Master Seed and the Stock Seed is appropriately described in the dossier.

Release testing results were presented for Virus Stock Seed Lots.

Human diploid fibroblast cells (WI-38) as cell substrate

The source of the cell substrate used in the manufacture of rubella vaccine is female, embryonic, human, lung tissue (WI-38) obtained from the Karolinska Institut, Stockholm, Sweden. Primary cells were isolated and a cell suspension was prepared at a population doubling level (PDL) of 8. Frozen ampoules of cells at PDL of 8 were sent to the American Type Culture Collection (ATCC) for storage.

WI-38 working cell banks (WCBs) are prepared using appropriate cells from the ATCC. WCB lots have been used in clinical trials; in the meantime, the stock for these two WCBs has been depleted and a new WCB lot was manufactured by the method described in the dossier and has passed all release testing.

Manufacture of rubella harvested virus fluids (HVF)

An appropriate number of WCB ampoules are expanded to create a sufficient amount of cell substrate. Post-plant, the spent medium is removed and discarded. A sufficient quantity of rubella stock seed is added. Following virus adsorption, the infected cells are refed and incubated.

Post-infection, the spent medium is removed and discarded; the cell sheets are rinsed, refed and incubated.

The HVF are collected, pooled and mixed with a stabilizer. The HVF is sampled for virus potency and sterility.

Manufacture of redispensed bulk

Harvests from one or more batches of HVF may be used to produce a single batch of rubella dispensed bulk which is redispensed into appropriate aliquots. The dispensed bulk cans comprise a batch of drug substance. The redispensed bulk is diluted to target fill potency during the formulation of ProQuad.

Control cell Cultures and Harvest Control Fluids (HCFs)

Control roller bottles and HCFs are prepared in analogy with the HVFs.

Controls of materials and critical steps / process validation

Historically, no direct qualification/certification of the WI-38 master cell bank was performed. Each WI-38 WCB is further tested to ensure freedom from extraneous agents and certify the bank for use in manufacturing. Cells from each WCB are passaged to the vaccine production PDL level or beyond to demonstrate safety and acceptable karyology at the PDL intended for use in harvested virus fluid (HVF) manufacturing. Release testing is described at appropriate process steps and will be performed in compliance with Ph. Eur 5.2.3.

Historically, no direct qualification/certification of the rubella master seed was performed. Release testing of stock seeds is performed at appropriate process steps.

Definition of CPPs and process validation were performed in a similar manner as for measles.

- Characterisation and specifications

Rubella virus Stock Seed Lots showed complete agreement in the nucleotide sequence alignment.

Process-related impurities arising from the rubella vaccine bulk manufacturing processes are classified as cell-substrate or cell-culture derived. Cell-substrate-derived impurities may include proteins derived from the host cell line; cell-culture-derived impurities may include antibiotics (e.g., neomycin), serum, or other media components.

Rubella vaccine bulk is an unpurified product whose potency is measured through a biological assay for the active substance rather than through evaluation of integrity of physical form. Degradation products have been neither identified nor quantified.

Drug substance release tests are performed at the specified stages of vaccine bulk processing in order to confirm absence of extraneous agents, to verify potency and identity, and to provide a measure of quality and process consistency. For qualitative assays, the specifications are based on historical data. Assays involved in control of drug substance are performed according to approved control procedures that describe the main steps in a procedure.

The validation was performed using the assay procedure that was in place at the time the assays were validated. The parameters that were evaluated as part of the method validation for the assays were provided for each analytical procedure.

Batch analysis results have been provided for three HVFs, pooled bulk lots and ProQuad filled container lots. Consistency of production was demonstrated and all lots met the specifications.

The reference standard used in potency testing is a monovalent rubella vaccine lot manufactured using the currently approved process. The applicant committed to characterize the performance of the rubella potency assay with international reference standards.

- Stability

Formal stability studies with the rubella final bulk were initiated using three lots of vaccine bulk. The current storage time of these lots was documented as the initial testing timepoint. Stability results for

these three lots of rubella final bulk are available. The study is on-going and results will be submitted on an annual basis.

Active substance - varicella

Seed lot system

The Oka strain of the varicella –zoster virus (VZV) was isolated from fluid taken from the vesicles of a 3-year-old boy with a case of chicken pox. The virus was isolated in primary human, embryonic lung cells (HEL) and was passaged 11 times. The strain was further passaged 12 times in guinea pig embryo fibroblasts (GPE) to attenuate the strain and once in human diploid cells (WI-38) to passage 24. One vial of frozen infected cells of the passage 24 Oka VZV strain was received by Merck from Osaka University.

Although no clinical studies with ProQuad have been conducted using varicella virus from the passage levels intended for commercial production, varicella vaccine at the passage level for commercial production was developed and evaluated in the setting of the applicant's monovalent varicella vaccine, VARIVAX. The preparation of Master Seed and Stock Seed lots are appropriately described in the dossier.

Human diploid fibroblast cells (MRC-5) as cell substrate

MRC-5 cells, a human, embryonic, lung, fibroblast cell line (diploid, male) originally isolated by J.P. Jacobs at the National Institute for Medical Research (London, England) and deposited at approximately population doubling level (PDL) 7 at the National Institute for Biological Standards and Controls (NIBSC).

Manufacture of varicella harvested virus fluids (HVF's)

A vial from the MWCB is thawed and planted. Cells are trypsinized and finally planted for infection. A batch of HVF represents mechanically harvested, varicella-infected MRC-5 cells.

Based on appropriate criteria, the concentration of the working seed is adjusted. Each production roller bottle is planted with working seed cell suspension and incubated. The spent medium is removed and discarded, and each cell culture is rinsed. Stabilizer is added; the suspension is removed and stored with appropriate conditions.

Manufacture of dispensed bulk

Varicella dispensed bulk is a blend of HVF lots. The cells in the HVF suspension are disrupted and clarified. This volume is dispensed prior to freezing. The dispensed final bulk containers (dispensed bulk) comprise a batch of the active substance and are stored.

Control cell Cultures and Harvest Control Fluids (HCF's)

Final harvested control fluids are tested for sterility, mycoplasmas, and tissue culture safety, while cells are tested for hemadsorption.

Controls of materials and critical steps / process validation

The MRC-5 MCB and WCB are tested to ensure freedom from extraneous agents and to ensure that the cells behave normally through production use PDL. Release testing is described at appropriate process steps and will be performed in compliance with Ph. Eur 5.2.3.

Release testing of the varicella master seed and stock seeds is performed in compliance with Ph. Eur. The applicant committed to consult the EMEA to discuss the need for monkey neurovirulence testing on any new varicella master seed if MNV is still required in the Ph. Eur.

Within each manufacturing process step, goals, CPPs, and CQAs were determined, along with appropriate specifications and acceptance criteria.

- **Characterisation and specifications**

The complete sequences of the Oka/Merck strain and the wild-type Oka parent have been determined. Process-related impurities arising from the rubella vaccine bulk manufacturing processes are classified as cell-substrate or cell-culture derived. Cell-substrate-derived impurities may include proteins derived from the host cell line; cell-culture-derived impurities may include antibiotics (e.g., neomycin), serum, or other media components. Varicella process uses cell growth medium containing fetal bovine serum. Serum protein clearance is provided by rinsing the cell layers to remove as much serum as possible prior to virus harvest. Each varicella final bulk is tested for BSA.

Assays are performed at several stages of processing of vaccine bulks in order to confirm absence of extraneous agents, to verify potency and identity, and to provide a measure of quality and process consistency. Assays involved in release testing of drug substance are performed according to approved control procedures that describe the main steps in a procedure. Most assays performed on varicella vaccine bulks and bulk intermediates are qualitative methods for which the experimental outcome is only: growth or no growth, absence or presence etc... In many of these cases, the assay specifications are compendial. For quantitative assays, the acceptance criterion is based on historical data.

The validation was performed using the assay procedure that was in place at the time the assays were validated. The parameters that were evaluated as part of the method validation for the assays were provided for each analytical procedure.

Batch analysis results have been provided for three HVFs, pooled bulk lots and ProQuad filled container lots. Consistency of production was demonstrated and all lots met the specifications.

The reference material used for the varicella potency and antigen content is described appropriately. To generate an antigen reference standard lot, material from multiple varicella final bulk lots is pooled, filled, and lyophilized according to procedures applied in VARIVAX vaccine manufacture. Varicella antigen content in a new reference standard is established by calibration against a previously qualified reference standard. The applicant satisfactorily demonstrated that varicella standards are stable, perform in concordance with test samples in a specific assay and that the assigned potencies of standards are linked to potencies of lots, shown in clinical studies to be efficacious. However, the difference between observed and assigned potencies of reference standards is not fully understood yet and therefore, sequential calibration of standards should be avoided. Therefore, the applicant committed to establish a 'gold standard' with a link to the clinic which in the future will be used to calibrate standards included in varicella potency testing.

- **Stability**

Formal stability studies with the varicella final bulk were initiated for three lots. Stability results for these three lots of varicella final bulk are available. Formal stability studies are ongoing to justify the proposed hold time.

Finished product

ProQuad is a sterile lyophilized vaccine preparation combining the four viruses used in the manufacture of currently licensed M-M-R II and VARIVAX vaccines from Merck. Sterile water for injections is provided for reconstitution. The product is intended for single-dose administration and contains no preservative.

- **Pharmaceutical Development**

The formulation composition of ProQuad is based on the formulation compositions of the currently licensed trivalent vaccine for measles, mumps and rubella, and for varicella vaccine. The individual viruses are known to be compatible with their own stabilisers. The compatibility of varicella virus with diluents used for measles, mumps and rubella and of the measles, mumps and rubella viruses with

the varicella stabiliser have been demonstrated through stability studies. The formulation of ProQuad vaccine is appropriately described in the dossier.

Three lots were tested in one Clinical Study aimed to determine the varicella dose necessary to elicit the minimum acceptable immune response. The filling potency of varicella in these lots was increased to compensate for the reduced immunogenicity observed in the presence of measles, mumps, and rubella viruses. Three lots of ProQuad vaccine were then manufactured to demonstrate clinical consistency and were considered the initial process validation series.

Each vial is reconstituted with 0.7 ml diluent (0.2 ml overage) to ensure that a 0.5 ml dose can be recovered.

- Manufacture of the Product

All manufacturing operations are performed at Merck & Co., Inc, West Point, Pennsylvania, USA.

Due to the range of potency of the starting vaccine bulks, a dilution factor specific for each vaccine bulk component is calculated to target the desired potency in the filled container.

Predetermined amounts of measles, mumps, and rubella bulks are mixed into the intermediate stabilizer for a minimum time to ensure homogeneity, forming the measles, mumps, and rubella intermediate (MMR intermediate).

The required amounts of measles, mumps and rubella vaccine intermediate is transferred into the stabilizer. Varicella vaccine bulks are added and mixed for a minimum time to ensure homogeneity, forming the final formulated bulk (FFB). The FFB is then sampled for sterility and neomycin testing. The FFB is maintained at 2-8 °C with mixing throughout the pooling and subsequent vial filling process. CPPs are identified.

Vials are filled using an automatic filling machines. Filled vials are then lyophilised for an appropriate cycle time. The vials are removed from the lyophilization chamber and stored at appropriate temperature prior to sealing. The time that vaccine is held at room temperature during sealing, inspection, labelling, packaging and assembly operations is documented. Inspected sealed vials are stored at appropriate temperature until they are packaged. After packaging, the vaccine may be stored at < 15°C for a maximum of 18 months as stated in the Summary of Product Characteristics. CPPs and CQAs of the filling process are identified and include filling volume, time in solution of the active substances, and transfer time to the lyophilization cabinet.

Qualified insulated containers have been designed specifically for frozen vaccine shipments. During transport to Europe, a temperature below –20 °C is maintained.

Process validation for ProQuad was successfully performed by comparing the results of three validation lots. The validation results demonstrate that the predefined specifications for CPPs and CQAs were met.

Both, the sterile diluent in a syringe with fixed-needle and the diluent in a syringe without needle syringe are manufactured by an outside vendor. The diluent in a vial is manufactured by Merck & Co., Inc, West Point, Pennsylvania, USA.

At the outside vendor, Water for Injection (WFI), manufactured by distillation of purified water, is filled into glass syringes and sterilized. Raw materials are tested according to standard operating procedures or according to specifications and methods described in pharmacopoeias. Raw materials are in accordance with specifications. The manufacturing process is described in detail and all relevant information regarding quality control, validation of the manufacturing process and stability of the diluent have been provided by the applicant.

At Merck, WFI, manufactured by distillation of purified water, is filled into glass vials and terminally sterilized. The manufacturing process is described in detail and all relevant information regarding

quality control, validation of the manufacturing process and stability of the diluent have been provided by the applicant

- Control of excipients

The excipients are derived from specific monovalent viral bulks and stabilisers. Culture media are also used as diluent to achieve a consistent chemical composition, since viral bulks of different potencies are diluted to a target potency (for each virus) at the time of formulation. Different proportions of viral bulk and diluent are necessary to ensure consistent release potency and chemical composition between lots. In addition, human serum albumin (HSA) is used as a component of the cell culture medium and consequently, is present in the drug product as a residual.

Except for hydrolyzed gelatine and phenol red, the stabilizers used are compliant with all existing compendial monographs. The excipients of human or animal origin, hydrolyzed porcine gelatine and human serum albumin (HSA), are derived from non-ruminant sources and therefore in compliance with Ph.Eur. Chapter 5.2.8. HSA is obtained from vendors that use validated ethanol precipitation and heat treatment. The plasma pools are tested in compliance with the CPMP Note for Guidance for Plasma Pool testing.

- Product Specification

The testing scheme of the finished product represents a combination of the regimens used for the testing of measles, mumps, rubella, and varicella virus-containing vaccines, all of which are in currently licensed products.

Tests are performed on the drug product to ensure safety, sterility, to confirm the identity and quantify the potency of the product, and to provide a measure of process consistency. Assays employed in control of the finished product lots are performed according to approved CPs that describe the main steps in a procedure.

Each dose of the vaccine contains at the end of its shelf-life a minimum of 3.00 log TCID₅₀ measles virus, 4.30 log TCID₅₀ mumps virus, 3.00 log TCID₅₀ rubella virus, and 3.99 log plaque forming unit (PFU) varicella virus. The release specifications have been selected to ensure that, at expiry, each dose will contain the aforementioned minimum potency for each virus when the vaccine is reconstituted and stored at room temperature for 30 minutes.

Several assays performed on the finished product are qualitative methods for which there are only two experimental outcomes (growth or no growth, absence or presence, etc.). In many cases, the assay specifications are compendial.

The potency specifications for filled container have been derived from several sources. Each virus release potency is described in the dossier.

The parameters that were evaluated as part of the method validation for the assays are listed for each analytical procedure. When applicable, the assay parameters addressed were specificity, inter-assay precision, limit of detection, limit of quantisation, linearity, range, ruggedness, and robustness.

Batch analysis was performed on three process validation lots within the range of a commercial lot size. All results met the pre-defined specifications.

Because ProQuad is a live virus vaccine composed of measles, mumps, rubella and varicella bulks prepared from cell culture fluids, it is not a highly purified product. To provide a marker for removal of fetal bovine serum used during the cell culture process, a quantitative test for residual BSA is conducted on the virus bulks. This BSA content is used to calculate the amount of BSA present in the filled container based on the dilution of each bulk during filling. A specification exists for BSA content in filled container (≤ 500 ng BSA per single human dose) as per the Ph. Eur. monograph 0648 even though filled container material is not directly tested.

The applicant committed to characterize the performance of his potency assay with international reference standards and to establish a 'gold standard' with a link to the clinic for calibration of future standards used in ProQuad potency testing.

- Viral safety and TSE

Adventitious Agents

The testing program for adventitious agents is described in detail in the chapters on the Measles, Mumps, Rubella, and Varicella active substances. All raw materials used in vaccine manufacturing are tested for adventitious agents prior to release and use in manufacturing. Validated processing steps that add additional levels of confidence for the absence of adventitious agents are filter sterilization and ultraviolet (UV)- or gamma -irradiation.

TSE

The manufacturing process for ProQuad™ was evaluated for the theoretical risk of transmission of infectivity associated with BSE prions, with the conclusion that the risk of BSE transmission in ProQuad is exceedingly remote. The rationale and the calculation for the theoretical risk of transmission of infectivity associated with BSE prions were provided.

Biological reagents used in the manufacture of the vaccine or intermediates include iron-enriched bovine calf serum (BCS), fetal bovine serum (FBS), porcine pancreatic trypsin, porcine-derived hydrolyzed gelatine, choline chloride, bovine or porcine tallow-derived polysorbate 80, fish or sheep wool-derived cholesterol, amino acids, and human serum albumin (HSA). Certificates of Suitability (CoS), which are granted by the European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), and the measures applied (e.g. regular audits of vendor facilities, testing to ensure that the appropriate quality standards are met, etc.) ensure that the ruminant-derived raw materials currently used in manufacturing are free of transmissible spongiform encephalopathy (TSE) or bovine spongiform encephalopathy (BSE) contamination.

- Stability of the Product

Stability tests have been designed to measure product performance under anticipated handling and storage conditions and under stressed conditions that might be encountered after distribution. The anticipated conditions following lyophilization were studied. Upon use, the vaccine is reconstituted and may be stored for up to 30 minutes at room temperature prior to injection.

Stability studies were conducted on different process validation lots at various temperatures described in the dossier suitable to support the storage conditions of the vaccine.

All viruses undergo a statistically significant loss of potency when stored at 2–8 °C or higher, which underscores the importance of frozen storage of the vaccine.

Available stability data indicate this vaccine to be satisfactorily stable for at least 18 months when stored at ≤–15 °C (frost-free) and up to 30 minutes at room temperature following reconstitution immediately prior to use as stated in the SPC.

Stability studies are on-going. In addition, post-launch vaccine lots will be placed on stability on an annual basis for the purpose of routine monitoring. Full testing will be performed at initial and expiry intervals; a subset of the tests will be performed at each time interval as appropriate.

Discussion on chemical, pharmaceutical and biological aspects

During the evaluation of ProQuad, two major objections were identified. Firstly, there was a question whether the varicella seed lot system used by the manufacturer conforms to Ph. Eur. Chapter 5.2.1; the terminology used in the dossier was clarified and it was shown to be conform to the Ph. Eur. requirements.

Secondly, the change of a higher passage level for the varicella component, as described in the dossier, raised concerns regarding safety and efficacy of the higher passage vaccine. However, a corresponding change had been approved for the monovalent Varivax vaccine, based on data from a clinical study. Since no clinical studies were performed for ProQuad to address this issue, data from Varivax are regarded as relevant and suitable to demonstrate, that the additional passage does not change the quality of the varicella component. Hence it can be concluded, that requesting a further clinical study, to investigate the safety and efficacy of ProQuad, comprising the higher passage varicella component, is not justified.

A number of other concerns, including setting potency specifications for HVFs and the dispensed bulk, setting a specification for BSA content in the measles, mumps and rubella bulks. The applicant was also asked to characterize the performance of the measles, mumps and rubella potency assay with international reference standards. Regarding the calibration of potency results for measles, mumps and rubella and calibration of varicella and ProQuad reference standards used for calibration of potency results for varicella, both issues are resolved, resulting in one follow-up measure. Data provided by the applicant satisfactorily address the concerns raised and support the view, that the calibration procedure is suitable and of significance to consistently manufacture vaccine of satisfactory quality.

Several commitments are made by the applicant, and several follow-up measures are defined to provide further information post-approval. In conclusion, all quality issues are resolved.

3. Non-clinical aspects

Introduction

ProQuad is a combination of known marketed antigens (measles, mumps, rubella vaccine and varicella vaccine). These authorised viral components have been administered safely to millions of children and adults. Furthermore the safety of these authorised components has been established pre-clinically by extensive safety testing of cell cultures, cell banks, seeds, viral bulks and final formulated vaccine and clinically by trials and post-marketing surveillance.

Pharmacology

Although the Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines, CPMP/SWP/465/95 mentions that “It is preferable to study new combined vaccines in comparison with the individual antigen in animals...”, traditional pharmacodynamic studies have not been performed for either ProQuad (Measles, Mumps, Rubella and Varicella [Oka/Merck] Virus Vaccine Live) or its authorised component vaccines measles, mumps, rubella vaccine, and varicella vaccine.

Pharmacokinetics

Traditional pharmacokinetic studies have not been performed for either ProQuad (Measles, Mumps, Rubella and Varicella (Oka/Merck) Live Virus Vaccine) or its authorised component vaccines measles, mumps, rubella vaccine, and varicella vaccine. Pharmacokinetic studies are not normally needed such as in combined vaccines according to the Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines, CPMP/SWP/465/95.

Toxicology

Traditional toxicity studies have not been performed with ProQuad [Measles, Mumps Rubella and Varicella Vaccine Virus Live (Oka/Merck)]. However, exhaustive safety testing was performed for the absence of transmissible or infective viral agents according to requirements listed in the European Pharmacopoeia (Supplement 2002, Section 2.6.16).

Discussion on the non-clinical aspects

No non-clinical data have been submitted for ProQuad. However, with respect to the actual stage of the vaccine development and considering the extended clinical testing of the vaccine already performed, it appears not to be justified to request additional preclinical testing.

4. Clinical aspects

Introduction

ProQuad is a sterile, lyophilized preparation of the components of measles, mumps, rubella vaccine (live) and varicella vaccine (live [Oka/Merck]). The vaccine is comprised of the:

- more attenuated vaccine strain of **measles virus** (derived from Enders' attenuated Edmonston strain),
- Jeryl Lynn strain of **mumps virus**
- Wistar RA 27/3 strain of live attenuated **rubella virus**
- Oka/Merck strain of **varicella virus**

ProQuad is administered subcutaneously in a single 0.5-mL dose. The vaccine must be stored frozen at -15°C or colder and shelf life of the product is 18 months.

A formal efficacy trial was not conducted with ProQuad. The efficacy of the product was determined through the use of serologic correlates of protection previously established in the evaluation of the efficacy of the monovalent measles, mumps, rubella and varicella vaccines.

In all of the clinical trials performed with ProQuad, the specifications for the measles, mumps, and rubella components of the product remained the same as those used for the production of measles, mumps, rubella vaccine. Studies performed with an early formulation of a combination measles, mumps, rubella vaccine and varicella vaccine (referred to as MMRV) using doses of each of the components similar to the doses in measles, mumps, rubella vaccine and varicella vaccine indicated that the measles, mumps, and rubella immune responses were not affected by the presence of varicella virus. Using the same specifications for the measles, mumps, and rubella components of ProQuad allowed the extensive safety, immunogenicity, and efficacy database for measles, mumps, rubella vaccine to be used in support of this Application for ProQuad. The studies performed with MMRV also showed that the varicella immune response was diminished in the presence of measles, mumps, and rubella viruses. Therefore, dose ranging of the varicella component was performed in order to determine the appropriate specifications for the varicella component of ProQuad.

The safety and immunogenicity of ProQuad were demonstrated in clinical trials involving over 5400 subjects 12 to 23 month of age and 399 subjects 4 to 6 years of age. The safety profile of ProQuad also is supported by the extensive data generated with measles, mumps, rubella vaccine and varicella vaccine in prelicensure clinical trials and post licensure experience

The clinical program to support licensure of ProQuad consisted of 5 randomized, controlled studies s in which over 5800 subjects received ProQuad with a varicella virus release potency $\geq 3.97 \log_{10}$ plaque-forming units (PFU), the lowest dose of varicella virus in the product determined to be clinically acceptable.

Four (4) of the studies 009, 011, 012, and 013) evaluated the immunogenicity and safety of ProQuad compared with measles, mumps, rubella vaccine and varicella vaccine in children 12 to 23 months of age. Study 014 evaluated the immunogenicity and safety of ProQuad in place of measles, mumps, rubella vaccine in children 4 to 6 years of age. The studies included in this Application are summarized in the table below:

Table 1: Summary of pivotal studies

Study Number	Study Title	Primary Study Objectives
009	A Pilot Study to Compare the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Measles, Mumps, Rubella and Varicella (MMRV) Vaccine and the Concomitant Administration of the Currently licensed varicella vaccine and measles, mumps, rubella vaccine in Healthy Children.	(1) To determine if 1 or 2 doses of ProQuad can elicit a similar immune response to varicella as the concomitant administration of 1 dose of the currently licensed varicella vaccine and measles, mumps, rubella vaccine (2) To assess the safety and tolerability of ProQuad after 1 and 2 doses

011	A Dose Selection Study in Healthy Children Comparing Measles, Mumps, Rubella, and Varicella (ProQuad) Vaccine to measles, mumps, rubella vaccine Given Concomitantly With Process Upgrade Varicella Vaccine (PUVV) in Separate Injections	To select at least 1 dose level and regimen of ProQuad that has a similar immune response to varicella as the control group of mumps, rubella vaccine and PUVV given concomitantly but in separate injections (2) To demonstrate that there is similar immunogenicity for measles, mumps, and rubella between at least 1 dose level and regimen of ProQuad and the control group of and PUVV given concomitantly but in separate injections (3) To demonstrate that ProQuad is generally safe and well tolerated
012	Comparison of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 3 Consistency Lots of Frozen , and Varicella Vaccine (ProQuad) in Healthy Children	(1) To demonstrate that the 3 consistency lots of ProQuad will elicit similar immune responses to , and varicella (2) To determine whether the 3 consistency lots of ProQuad combined will elicit an immune response similar to MMR II and varicella vaccine given concomitantly, but at separate injection sites (3) To demonstrate that each of the 3 consistency lots of ProQuad provides an acceptable immune response to measles, mumps, and rubella (4) To demonstrate that the 3 consistency lots of ProQuad are well tolerated (5) To evaluate the persistence of antibodies to all 4 vaccine antigens 1 year postvaccination
013	An Open, Randomized, Multicenter Study of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of ProQuad (Frozen) Given Concomitantly Versus Nonconcomitantly With Other Pediatric Vaccines in Healthy Children 12 to 15 Months of Age	(1) To demonstrate that ProQuad can be administered concomitantly with DTPa and Hib-Hep B without impairing the immune response to , varicella, diphtheria, tetanus, pertussis toxin (PT), pertussis filamentous haemagglutinin (FHA), hepatitis B, or <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib) (2) To demonstrate that the concomitant administration of ProQuad, DTPa, and Hib-Hep B provides an acceptable immune response to , and varicella (3) To show that ProQuad is generally well tolerated when administered concomitantly with DTPa and Hib-Hep B at the same visit or separated by an interval of 6 weeks (4) To show that ProQuad, whether administered concomitantly with DTPa and Hib-Hep B at the same visit or separately by an interval of 6 weeks, is generally well tolerated compared with the concomitant administration of MMR II and varicella vaccine
014	Administration of Frozen , and Varicella (ProQuad) Vaccine to Healthy Children at 4 to 6 Years of Age	(1) To show that the antibody responses to measles, mumps, and rubella following a dose of ProQuad at 4 to 6 years of age will be similar to the antibody responses after the recommended second dose of MMR II (2) To show that the antibody responses to , and varicella following a dose of ProQuad at 4 to 6 years will be similar to the antibody responses after a second dose of and varicella vaccine administered concomitantly at separate injection sites (3) To show that a dose of ProQuad at 4 to 6 years will be generally well tolerated (4) To summarize the following immunogenicity parameters by treatment group: seroconversion rates to measles, mumps, and rubella in subjects initially seronegative to the respective antigen; seropositivity rates to measles, mumps, and rubella in all subjects; the percent of subjects with postvaccination varicella antibody titer ≥ 5 gpELISA units/mL in subjects initially seronegative to varicella, in subjects with predose varicella titer ≤ 1.25 gpELISA units/mL, and in all subjects; for each of , and varicella, the percent of subjects achieving ≥ 4 -foldrise in antibody titer
Abbreviations: ProQuad = and varicella (Oka/Merck) virus vaccine live. varicella vaccine = Varicella virus vaccine live (Oka/Merck). MMR II = Measles, mumps, and rubella virus vaccine live. DTPa = Diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine absorbed. Hib-Hep B = <i>Haemophilus b</i> conjugate (meningococcal protein conjugate) and hepatitis B (recombinant) vaccine. PUVV = Process upgrade varicella vaccine. gpELISA = Glycoprotein enzyme-linked immunosorbent assay.		

The applicant claims that the studies were conducted following appropriate Good Clinical Practice (GCP) guidelines.

Pharmacokinetics

Pharmacokinetic studies are not applicable for this vaccine (Note for guidance on clinical development of new vaccines (CPMP/EWP/463/97))

Pharmacodynamics

This information is provided in the Clinical efficacy section.

Clinical efficacy

Studies performed in the early 1990s with an earlier formulation of a combined measles, mumps, rubella and varicella vaccine (referred to as MMRV) had demonstrated that the measles, mumps, and rubella responses were adequate, but the varicella response was suboptimal compared with measles, mumps, rubella vaccine and varicella vaccine. Modifications to the manufacturing process for varicella vaccine were made to improve the varicella vaccine yield; these changes were incorporated into ProQuad.

- Main studies

METHODS

Study participants and treatments

Study 009: A multicenter (2 centres in the US), partially-blind (subjects were blinded with regard to the treatment group until the second visit), controlled, small-scale trial in which healthy children 12 to 23 months of age were assigned to one of two treatments: concomitant injections of either ProQuad and placebo or measles, mumps, rubella vaccine and varicella vaccine on Day 0.

Subjects who received ProQuad and placebo on Day 0 received a second dose of ProQuad at approximately Day 90 in the first group. The second group received measles, mumps and rubella vaccine + varicella vaccine on Day 0.

Subjects were randomised 2:1 (ProQuad: measles, mumps, rubella vaccine + varicella vaccine) according to a computer generated allocation scheme provided by the applicant.

Study 011: A multicenter (18 centers in the U.S.), partially double-blind (blinded with regard to specific formulations of ProQuad, but not to treatment group), controlled trial, in which healthy children 12 to 23 months of age, were assigned to 1 of 4 treatment groups: the first 3 groups received 1 dose of ProQuad containing 1 of 3 different potencies for the varicella component (3.48, 3.97, or 4.25 log₁₀ PFU) or measles, mumps, rubella vaccine and varicella vaccine.

Subjects randomized to receive ProQuad on Day 0 received a second dose of ProQuad containing the same potency as the first dose on Day 90. The fourth group received measles, mumps and rubella vaccine + varicella vaccine (PUVV) on Day 0.

Subjects were randomised to one of 3 different doses of ProQuad or measles, mumps and rubella vaccine + varicella vaccine PUVV

Study 012: A multicenter (35 U.S. centers, 5 Canadian centers), partially-double blind (blinded with regard to specific formulation of ProQuad, but not to treatment group), controlled trial randomized study in which healthy children were assigned to 1 of 4 treatment groups: the first 3 groups received 1 of 3 consistency lot formulations of ProQuad (frozen) in which the dose level of the varicella component contained 4.40, 4.61, and 4.73 log₁₀ PFU/dose, henceforth referred to as Lot 1, Lot 2, and Lot 3, respectively. The fourth group received marketed measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine concomitantly at separate injection sites. All subjects were randomized on Day 0 to 1 of the 4 groups.

Subjects were randomised to one of 3 ProQuad lots or measles, mumps and rubella vaccine + varicella vaccine.

Study 013: Open, multicenter (48 U.S. centers), randomized study, in which healthy children, 12 to 15 months of age, were assigned to 1 of 3 treatment groups:

Group 1 (concomitant group) received ProQuad, DTPa (diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine), and Hib-Hep B (haemophilus b conjugate and hepatitis B vaccine) concomitantly at separate injection sites on Day 0.

Group 2 (non-concomitant group) received ProQuad on Day 0 (Visit 1), and on Day 42 (Visit 2) received DTPa and Hib-Hep B concomitantly at separate injection sites.

Group 3 (control) received measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine on Day 0 (Visit 1) concomitantly at separate injection sites and on Day 42 (Visit 2) received DTPa and Hib-Hep B concomitantly at separate injection sites.

Subjects were randomised to one of 3 treatment groups (ProQuad + DTPa + Hib-Hep B, ProQuad followed 6 weeks later by DTPa + Hib-Hep B, measles, mumps and rubella vaccine + varicella vaccine followed 6 weeks later by DTPa + Hib-Hep B).

Study 014: This was a double-blind (operating under in-house blinding procedures), multicenter, randomized study in which healthy children, 4 to 6 years of age, were enrolled. Subjects were stratified based on whether their primary doses of measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine were received concomitantly or non-concomitantly. Subjects within each stratum were enrolled into 1 of the 3 treatment groups.

Group 1 received 1 dose each of ProQuad and placebo administered concomitantly at separate injection sites.

Group 2 received 1 dose each of measles, mumps and rubella vaccine and placebo administered concomitantly at separate injection sites. Subjects enrolled into

Group 3 received 1 dose each of measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine administered concomitantly at separate injection sites.

Objectives

See Table 1; Summary of Pivotal studies

Outcomes/endpoints

With regard to the design and conduct of the clinical studies the following items were evaluated:

- (1) Evaluation of immunogenicity using validated assays could be used as a surrogate measure for efficacy;
- (2) Seroconversion and GMTs were evaluated for all studies supporting Marketing Authorisations;
- (3) Non-inferiority or equivalence margins were implemented to establish the similarity of ProQuad with measles, mumps, rubella vaccine and varicella vaccine administered concomitantly at separate injection sites; no more than a 5-10 percentage points difference for measles, mumps, rubella vaccine and no more than a 10-15 percentage points difference for varicella vaccine.
- (4) Definition of the minimum clinically acceptable dose of varicella virus in ProQuad

The choice of a wider non-inferiority threshold for varicella has been justified by the Applicant by a wider variability in response rate for varicella, compared to the other ProQuad components and by the lower acceptable response rate which has been set at 76%.

Comparisons of antibody response rates and/or GMTs ~6 weeks following vaccination were used as the primary serologic endpoints in each study. All serologic assays were developed and performed by Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania, with the exception of serologic assays for diphtheria antitoxin, tetanus antitoxin, and antibodies to pertussis toxin (PT) and pertussis FHA, which were accomplished by Commonwealth Serum Laboratories, Sydney, Australia. Levels of antibody for each assay were evaluated by an appropriately sensitive and reliable method and each assay was rigorously validated.

The response rate for **varicella** was defined as the percent of subjects with a postvaccination VZV antibody titer ≥ 5 gpELISA units/mL.

The response rate for **measles** was originally defined as the percent of subjects with a postvaccination measles antibody titer ≥ 207.5 milli International units (mIU/mL) for Studies 009 and 011 and ≥ 120 mIU/mL for Studies 012, 013, and 014.

For Studies 009 and 011, a **mumps** enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) based on the mumps vaccine strain was used. The response rate for mumps in these 2 studies was the percent of subjects with a postvaccination mumps antibody titer above the optical density (OD) cutoff. For Studies 012, 013, and 014, a mumps ELISA based on the wild-type mumps virus was used. The response rate for mumps in these 3 studies was the percent of subjects with a postvaccination mumps antibody titer ≥ 10 ELISA units.

The response rate for **rubella** in each study was defined as the percent of subjects who had a postvaccination rubella antibody titer ≥ 10 IU/mL.

The following Table 2 summarizes the serological criteria that must be fulfilled in order meet the clinical endpoint requirements for MMRV vaccines, i.e. protection from infection with measles, mumps, rubella and varicella virus were identified in each study.

Table 2: Assays, baseline inclusion criteria, and definition of vaccine response used to evaluate the immune response in clinical trials of PROQUAD

Antigen	Study	Assay	Baseline inclusion criterion for primary analysis	Definition of post-vaccination response
Measles	009, 011	EIA	<OD cutoff	≥ 21.3 Ab units (=207.5 mIU/ml)
	012, 013, 014	Modified EIA	<120mIU/ml	≥ 120 mIU/ml
Mumps	009, 011	EIA	$\leq$ OD cutoff (generally <2Ab units)	>OD cutoff
	012, 013, 014	Wild-type EIA	<10 ELISA Ab units	≥ 10 Ab units
Rubella¹	009, 011	EIA	$\leq$ OD cutoff	≥ 12.8 Ab units (=10 IU/ml)
	parts of 012, 012 persistence, and 013	EIA	<12.8 ELISA Ab units (=10 IU/ml)	≥ 12.8 ELISA Ab units (=10 IU/ml)
	parts of 012 persistence and 013, 014	Modified EIA	<10 IU/ml	≥ 10 IU/ml
Varicella	009, 011, 012, 013, 014	gpELISA	<1.25 gp ELISA units/ml	≥ 5 gp ELISA units/ml
The modified Rubella ELISA was introduced in the middle of the testing of samples from Studies 012 and 013. OD = Optical density. Ab units = Antibody units. IU = International units. EIA = Enzyme immunoassay. gpELISA = Glycoprotein-based enzyme-linked immunosorbent assay. ELISA = Enzyme-linked immunosorbent assay.				

Publications and epidemiological surveillance provide sufficient evidence that cut off ELISA values indicating protection from measles, mumps, rubella and varicella were correctly chosen.

Similarly serological correlates account for efficacy analysis of other vaccines used concomitantly in Study 013, DTPa and Hib-Hep B. These parameters are summarised in Table 3:

Table 3: Response Criteria for *Haemophilus influenzae* Type b, Hepatitis B, Diphtheria, Tetanus, and Pertussis

Antigen	Study	Assay	Definition of post-vaccination response
Diphtheria	013	EIA	≥ 0.1 IU/ml
Tetanus	013	EIA	≥ 0.1 IU/ml
Pertussis Toxin (PT)	013	EIA	≥ 4 -fold rise from pre- t0 post-vaccination
Pertussis FHA	013	EIA	≥ 4 -fold rise from pre- t0 post-vaccination
Hepatitis B	013	RIA	≥ 10 mIU/ml
Hib	013	RIA	≥ 1.0 μ g/ml
The definitions of post-vaccination response for diphtheria, tetanus, pertussis PT, and pertussis FHA are based on data in the package circular for DTPa which (diphtheria, and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine, Aventis Pasteur) was used with ACTHib (tetanus, toxoid conjugate, Aventis Pasteur MSD) as well as the Clinical Development Plan for ARBI (ACTHib, RECOMBIVAX HB, DTPBiken, Inactivated Polio). The definitions of post-vaccination response for hepatitis B and <i>Haemophilus influenzae</i> type B (Hib) are based on the Hib-Hep B (Haemophilus b conjugate [meningococcal protein conjugate] and hepatitis B [recombinant] vaccine) package circular. EIA = Enzyme immunoassay. RIA = Radioimmunoassay. FHA = Filamentous haemagglutinin. Hib = <i>Haemophilus influenzae</i> type b.			

Sample size

The immunogenicity data described are presented from each clinical study separately and also pooled across all studies within the same subject population.

The 4 clinical trials in healthy children 12 to 23 months of age (studies 009, 011, 012 and 013) included 5833 subjects who received ProQuad (4884 who received ProQuad alone and 949 who received ProQuad concomitantly with other paediatric vaccines [DTPa and Hib-Hep B]). Study 012 investigating the consistency of the manufacturing process for ProQuad evaluated the largest number (2915) of recipients of ProQuad. In the additional Study 014, 399 children received ProQuad at 4 to 6 years of age.

Statistical methods With respect to immunogenicity all studies were planned and analysed as non-inferiority or equivalence (in case of lot-to-lot consistency) studies. In general the analyses were performed on per-protocol populations of patients initially seronegative to the component analysed. With regard to the different studies the following statistical methods were applied.

- Similarity based on rates (e.g. seroconversion rates):
 - o Similarity hypotheses were tested by expanding the method of Farrington and Manning to multicenter studies
 - o Confidence intervals on the average difference in proportions across study centers were calculated using the method proposed by Miettinen and Nurminen
- Acceptability of rates:
 - o Two-sided (exact) binomial tests for rates were applied
- Similarity based on GMTs:
 - o While in studies 011, 012 and 013 ANOVA models with the natural log of individual titers and fixed effects for study center, treatment group and center-by-treatment interaction were applied, no interaction term was used in study 009. In study 014 the

same model as in studies 09 adding primary vaccination status and log predose titer level as covariate was applied.

To account for the multiplicity issues arising from the multiple comparisons in each study, different methods were applied. The experiment-wise Type I error in studies 009 and 011 was set to 0.025 (one-sided) while in studies 012, 013 and 014 an experiment-wise Type I error of 0.05 (one-sided) was used.

RESULTS

Participant flow and recruitment

Five pivotal (009, 011, 012, 013, 014) clinical trials were conducted from 1998 to 2002 using ProQuad.

The studies were conducted to address the safety and immunogenicity of the vaccine. Around 95% of subjects enrolled completed the studies. Drop-outs were mainly due to technical reasons and a few number of subjects discontinuing due to severe adverse drug reactions.

Conduct of the study and Baseline data

A number of study amendments were made during the conduct of all pivotal studies. These changes were mainly of technical nature or refinements to the original study plans. None of these changes modified the initially defined objectives and hypotheses. No asymmetries in treatment arms were observed in any of the pivotal studies in terms of age, sex, gender and ethnicity.

Numbers analysed

Table 4: Overview on subject accounting in pivotal clinical studies 009, 011, 012, 013 and 014:

Study 009				
	PROQUAD + Placebo followed by PROQUAD	vaccine + Varicella vaccine		
entered	323	157		
completed	303	153		
Study 011				
	PROQUAD low dose	PROQUAD middle dose	PROQUAD high dose	vaccine +PUVV
entered	387	393	381	390
completed	336	343	346	370
Study 012				
	PROQUAD lot 1	PROQUAD lot 2	PROQUAD lot 3	vaccine + Varicella vaccine
entered	985	968	962	1012
completed	950	924	918	965
Study 013				
	Concomitant group	Non-concomitant group	Control group	
entered	949	485	479	
completed	884	453	442	
Study 014				
	PROQUAD + placebo	vaccine + placebo	vaccine + Varicella vaccine	
entered	401	205	195	
completed	392	201		

Proof-of-Concept Study

Study 009 evaluated the primary immunogenicity hypothesis comparing varicella responses of 1 and 2 doses of ProQuad to measles, mumps and rubella vaccine + varicella vaccine.

The percent of subjects (initially seronegative) achieving a post-vaccination varicella antibody titer ≥ 5 gpELISA units is estimated to be 91.2% after receiving 1 dose of ProQuad, 99.2% after receiving 2 doses of ProQuad, and 92.2% after receiving measles, mumps and rubella vaccine + varicella vaccine.

Table 5: Study 009 - Statistical Analysis of the Percent of Subjects With Varicella Antibody Titer ≥ 5 gpELISA Units 6 Weeks Postvaccination (Per-Study Analysis)

Popu- lation	Comparison of 1 and 2 injections of PROQUAD to control						*Estimated difference (Group A- GroupB) (95%CI)	*One- sided p- value	*Conc- clusion
	Group A (323 subjects enrolled)			Group B (157 subjects enrolled)					
	PROQUAD + placebo followed by PROQUAD			vaccine + varicella vaccine					
	Clinical material	N	Estimated response°	Clinical material	N	Estimated response°			
Initially sero- negative subjects^	PROQUAD (1 injection)	250	91.2%	vaccine + varicella vaccine (1 injection)	128	92.2%	-0.9 (-6.5,5.7)	<0.001	similar
	PROQUAD (2 injections)	239	99.2%				7.0 (3.2, 13.1)	<0.001	similar
Subjects with baseline varicella titer < 1.25 gpELISA units	PROQUAD (1 injection)	290	91.1%	vaccine + varicella vaccine (1 injection)	128	92.4%	-1.3 (-6.5,4.8)	<0.001	similar
	PROQUAD (2 injections)	278	98.8%				6.5 (2.9,12.1)	<0.001	similar
*Below optical density (OD) cutoff at baseline. N = Number of subjects with serology evaluable. CI = Confidence interval. gpELISA = Glycoprotein enzyme-linked immunosorbent assay.									

Although similarity criteria have been met for post-dose 1 and post-dose 2 it is very clear from study 009 that a single immunisation is not sufficient to provide optimal immune protection against VZV infections. This impression is corroborated by the fact that GMTs increase significantly post-dose 2 as summarized in the brief Table shown below:

Table 6; Summary of the Percent of Subjects With Varicella Antibody Titer ≥ 5 gpELISA Units, Varicella Geometric Mean Titers (GMTs) 6 Weeks Postvaccination and Associated 95% Confidence Intervals (Per-Study Analysis)

	PROQUAD + placebo followed by PROQUAD (GMTs post-dose 1) (95%CI)	PROQUAD + placebo followed by PROQUAD (GMTs post dose 2) (95%CI)
Population		
Initially sero-negative subjects	13 (11.8,14.4)	588.1 (494.1,699.9)
Subjects with baseline varicella titer < 1.25 gpELISA units	12.7 (11.5,13.9)	610.4 (514.5,724.2)
<i>Subject numbers N as outlined in Table 5</i>		

In contrast to the VZV component of ProQuad, a second dose only marginally impacts response (seroconversion) rates mediated by the measles, mumps and rubella components. Likewise, although GMTs increase post-dose 2, this effect is far less pronounced compared to VZV confirming the present view that a second dose of measles, mumps and rubella vaccine constitutes a catch-up immunisation rather than a true booster.

Dose-Ranging Study

Study 011 represents a formal dose finding study for the VZV component contained in ProQuad. Dose ranges of the other components remained unchanged compared to authorised vaccine and no new dose finding studies were performed. PUVV (process upgrade varicella vaccine) monovalent varicella vaccine corresponds to varicella vaccine used in the other pivotal studies and to the varicella component present in ProQuad.

Thus, it could be concluded that all three **2-injection** regimens of ProQuad - Low Dose, Middle Dose, and High Dose (4.25, 3.97 and 3.48, log₁₀ PFU) and the **1-injection** regimen of ProQuad (High Dose; 4.25 log₁₀ PFU) were statistically non-inferior (<10 percentage points decrease) to the control group. However, the data did not support the hypotheses that the 1-injection regimens of Low Dose and Middle Dose ProQuad (3.48, 3.97 log₁₀ PFU) were non-inferior to the control group.

There is no interference with the other vaccine components of any of the VZV doses present in ProQuad formulations under investigation in Study 011. It is also evident that unlike for VZV a single dose vaccination schedule is sufficient to achieve acceptable response rates and titers against the vaccine components. A second dose of ProQuad only marginally impacts seroconversion rates. Anti measles, mumps and rubella-antibody titers are generally increased following dose 2, however, since GMTs were high already following administration of the first dose the further increase might have no clinical significance. For any of the VZV doses included in ProQuad investigational vaccine, there is no statistical difference in the performance of the vaccine components.

Consistency Lots Study And Persistence Of Antibody

Study 012 provided clinical confirmation of the consistency of the manufacturing process for ProQuad. This study evaluated the largest number (2915) of recipients of ProQuad.

Equivalent antibody responses to measles, mumps, rubella and varicella were achieved by the 3 consistency lots of ProQuad. Similar immune responses to all four antigens could be demonstrated by comparison of the combined lots of ProQuad with the control group receiving measles, mumps and rubella vaccine + varicella vaccine concomitantly. The immune responses specific to measles mumps, rubella and varicella met the predefined acceptability criteria at 6-weeks post-vaccination. Thus the study objectives are met.

The antibody persistence rates for all four antigens among the 3 consistency lots of ProQuad were comparable to each other, and the combined antibody persistence rate from the 3 consistency lots of

ProQuad was comparable to that of measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine administered concomitantly at separate injection sites. Persistence of antibodies to all four antigens was demonstrated at 1 year postvaccination. The increase between 6 weeks and 1 year in varicella titers can indicate a continuous exposure to circulating varicella wild type virus.

A higher number of varicella breakthrough cases were observed in the ProQuad arm.

Overall Immunogenicity Results Following the Primary Dose of ProQuad

Evaluation of the response in subjects 12- to 23-months old, 6 weeks following administration of a primary dose, was used to determine the equivalence of the immune response to all 4 antigens between recipients of ProQuad (containing a varicella virus dose $\geq 3.97 \log_{10}$ PFU) and recipients of measles, mumps, rubella vaccine and varicella vaccine.

The results suggest that 1 dose of ProQuad containing a varicella virus dose $\geq 3.97 \log_{10}$ PFU in 12- to 23-month-old initially seronegative subjects is highly immunogenic with response rates 6 weeks postvaccination of 91.2% for varicella, 97.4% for measles, 98.8% for mumps (vaccine strain ELISA), 95.8% for mumps (wildtype ELISA), and 98.5% for rubella. Studies **009, 011, and 012** demonstrated the similarity of ProQuad to and varicella vaccine using preplanned objectives, hypotheses, and statistical methods.

Concomitant Use With Other Routine Pediatric Vaccines

Study 013 was designed to evaluate whether ProQuad could be administered with other pediatric vaccines without impairing the immune response to any of the vaccine antigens. The immunogenicity of the concomitant administration of ProQuad, Haemophilus b conjugate and hepatitis B vaccine (Hib-Hep B), and diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine (DTPa) at separate injection sites was evaluated among 1915 healthy children, 12 to 16 months of age.

Table 7: Statistical Analysis of the similarity/noninferiority of the concomitant group compared with the nonconcomitant group— Stage 2: Antibody response to DTPa and Hib-Hep B at 6 weeks postvaccination (Per-Protocol Analysis)

Vaccine Component (Assay)	Parameter	Concomitant Group (N=949)	Nonconcomitant Group (N=485)	Estimated Difference† (90% CI)	Criterion	One-Sided p-Value	Conclusion
		Estimated Response†	Estimated Response†				
Diphtheria	% ≥ 0.1 IU/mL	98.7%	98.4%	0.3 (-1.2, 2.4)	LB>-10.0	<0.001*	Unable to simultaneously show similarity between Concomitant and Nonconcomitant Groups for all components of DTPa and Hib-Hep B
Tetanus	% ≥ 0.1 IU/mL	100.0%	100.0%	0.0 (-0.6, 1.1)	LB>-10.0	<0.001*	
Pertussis PT	% ≥ 4-fold rise in titer	80.5%	90.0%	-9.5 (-13.8, -5.1)	LB>-15.0	0.017*	
Pertussis FHA	% ≥ 4-fold rise in titer	69.6%.	87.4%.	-17.7 (-22.6, -12.7)	LB>-15.0	0.815	
Hep B	% ≥ 10 mIU/mL	95.9%	98.8%	-2.8 (-4.5, -1.2)	LB>-10.0	<0.001*	
Hib	% ≥ 1µg/mL	94.6%	96.5%	-1.9 (-3.8, 0.3)	LB>-10.0	<0.001*	
N = Number of subjects vaccinated in each treatment group. PT = Pertussis toxin. FHA = Filamentous hemagglutinin. LB = Lower Bound (of 2-sided 90% confidence interval).							

As for the Pertussis FHA component, the p-value for non-inferiority (0.815) does not show non-inferiority; a conclusion of a similar immune response for the concomitant group compared with the non-concomitant group, with respect to immune responses to all antigens in *both* Hib-Hep B and DTPa could not be made based on this analysis.

Concomitant use of these vaccines led to a statistically significant reduction in antibody responses to Pertussis FHA. Furthermore, the expected antibody response rates to Pertussis PT of 85% and Hep B of 98%, respectively, which are based on former clinical experience and are outlined in the respective package circulars, were not met. Taking these findings as a signal, ProQuad should not be given concomitantly with these two vaccines.

Noninferiority was demonstrated for the concomitant use of ProQuad and Hib-Hep B. However, the antibody response rates and the GMTs for the HepB component of Hib-Hep B are numerically lower for the concomitant group than for the nonconcomitant group. In the light of the current discussion on the low immunogenicity of Hep B component in several of the applicant's vaccine formulations and due to the highly diverse national childhood immunization programs throughout the EU, using far more complex DTPa vaccines compared to DTPa, concomitant administration of ProQuad with other childhood vaccines must be avoided for the time being.

Immune Response to ProQuad When Used to Administer a Second Dose of measles, mumps and rubella vaccine and Varicella Vaccines

In 3 studies, ProQuad was used to administer a second dose of measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccines to children.

In **Studies 009 and 011**, a total of 1097 recipients of ProQuad received a second dose of ProQuad **3 months** after the first dose (at ~15 months of age). For measles, mumps, and rubella, the response rates remained above 98% and the GMTs increased 1.7-fold to 2.4- fold in subjects who received a second dose of ProQuad ~3 months following the primary dose. The varicella responses increased significantly from **86.6%** after 1 dose to 99.4% after 2 doses, with up to an approximate 41-fold increase in GMTs after 2 doses.

In **Study 014**, 399 children were administered ProQuad instead of the routinely recommended dose of measles, mumps, rubella vaccine at 4 to 6 years of age.

Table 8: Summary of observed vaccine response rates and 95% CI to , and varicella at both prevaccination and postvaccination in subjects who had previously received vaccine and varicella vaccine (Per-Protocol Population)

Antigen	Time Point	ProQuad + Placebo (N=399/n=367)	vaccine + Placebo (N=205/n= 205)	vaccine + varicella vaccines (N=195/n= 195)
Measles (% ≥120 mIU/mL)	Prevaccination	97.8 (95.8, 99.1)	98.9 (96.1, 99.9)	98.2 (95.0, 99.6)
	6 weeks Postvaccination	100 (99.0, 100)	100 (98.0, 100)	99.4 (96.8, 100)
Mumps (% ≥10 ELISA Ab U/mL)	Prevaccination	96.2 (93.7, 97.9)	94.1 (89.6, 97.0)	98.2 (95.0, 99.6)
	6 weeks Postvaccination	99.5 (98.0, 99.9)	100 (98.0, 100)	100 (97.9, 100)
Rubella [§] (% ≥10 IU/mL)	Prevaccination	98.1 (96.1, 99.2)	95.7 (91.7, 98.1)	98.2 (95.0, 99.6)
	6 weeks Postvaccination	100 (99.0, 100)	100 (98.0, 100)	99.4 (96.8, 100)
Varicella (% ≥5 gpELISA U/mL)	Prevaccination	88.0 (84.2, 91.2)	N/A	88.9 (83.2, 93.2)
	6 weeks Postvaccination	98.9 (97.2, 99.7)		99.4 (96.8, 100)
§: Rubella antibody titers obtained by the legacy format were converted to their corresponding titers in the modified format. Percentages were calculated as the number of subjects who met the criterion divided by the number of subjects contributing to the per-protocol analysis.				

The study does not show significant differences in observed response rates between ProQuad and measles, mumps and rubella vaccine + varicella vaccine given concomitantly at separate injection sites, in children 4 to 6 years of age. For varicella and rubella, the GMTs were numerically higher in the recipients of ProQuad compared to the measles, mumps and rubella vaccine + varicella vaccine group, whereas for mumps the GMTs were lower in the recipients of ProQuad. The percent of subjects achieving a ≥4- fold rise in titers from prevaccination to postvaccination are low for measles (~4.5%), moderate for mumps (27%-41%) and rubella (27%-33%), but are substantially high for varicella (80.7% - 72%).

- Clinical studies in special populations

None

- Analysis performed across trials (pooled analyses and meta-analysis)

None

- Supportive studies

The following studies were submitted as supportive clinical information:

- Study 007 is a vaccine / varicella vaccine concomitant use study with the primary objective to define an acceptable end of expiry titer of the mumps component in vaccine. Immunogenicity of the varicella component is not specifically investigated in this study.

- Studies 003, 004, 005, 006 were conducted in the early '90s of the past century using an MMRV formulation unrelated to the current PUVV manufacturing process for ProQuad, thus being unrelated to the present application
- Study 745 is an early study on Merck's varicella vaccine, conducted 1982 –1989 focussing on the immunogenicity and safety as well as long-term efficacy of the monovalent varicella vaccine.
- **Discussion on clinical efficacy**

Although no immunogenicity data have been provided for children aged 24 to 47 months and 7 to 12 years it can be assumed based on previous experience that the immunogenicity profile after administration of ProQuad will be comparable in children from 12 months of age.

Manufacturing consistency was confirmed in clinical studies through the evaluation of 3 consistency lots of ProQuad, all of which were shown to be similar to each other, as well as to the concomitant administration (at separate injection sites) of measles, mumps, rubella vaccine and varicella vaccine in terms of the immune responses to each of the 4 antigens in ProQuad.

The minimum clinically acceptable doses for the measles, mumps, and rubella components of ProQuad are the same as those for measles, mumps, rubella vaccine because use of the same dose of these 3 components in ProQuad resulted in similar measles, mumps, and rubella immune responses between recipients of ProQuad and recipients of measles, mumps, rubella vaccine. The minimum clinically acceptable dose of varicella virus in ProQuad is 3.97 log₁₀ PFU. The immune response in terms of percent of subjects with a VZV antibody titer ≥ 5 gpELISA units/mL with this dose is comparable to the response obtained with varicella vaccine (at end-expiry).

The need for a 2nd dose to provide optimal protection from varicella

There is no major concern on the efficacy of the measles, mumps and rubella component of ProQuad.

However, for the varicella component the following major objection was raised and discussed:

From Studies 009 and 011 where ProQuad was given in a two dose schedule, the second dose received 90 days after the first dose, it is concluded that a single dose of ProQuad is not sufficient to provide optimal protection from varicella. This is evident from the increase of seroconversion rates from below 90% to virtually 100%, and from the 10 to 40 fold increase in anti varicella GMTs. A prime-boost concept is highly unusual for live attenuated vaccines (in contrast to inactivated vaccines) but can be explained by the high attenuation level of the OKA/Merck varicella vaccine strain and/or interference phenomena between vaccine components.

A one-dose schedule would leave the vaccinee with a considerable risk to acquire varicella despite vaccination due to an insufficient quality of the immune response following a single dose of ProQuad. The higher number of varicella breakthrough cases observed in the ProQuad arm might be indicative for improper protection after only one ProQuad dose. This supports the *CHMP* conclusion on Studies 009 and 011 that the first dose of ProQuad constitutes a priming of the anti varicella immune response whereas the second dose has a booster function.

Although a second dose of varicella vaccine for this age group is not recommended in any Member State, administration of a second dose of ProQuad could increase the efficacy of the varicella component of the vaccine by further reducing the rate of breakthrough varicella. From the perspective of the significant increase in GMTs observed post-dose 2, it was concluded that for protection from VZV infection, the first dose of ProQuad should be considered as a primary vaccination, while the second dose of ProQuad is mandatory to booster the primary immune response mediating long term persistence of immune response and protection from disease. The need for a second dose of a varicella-virus containing vaccine to increase immunity to varicella to prevent further varicella outbreaks was discussed extensively, and agreed by the CHMP.

Thus the first dose considered as the primary immunisation, and a second booster dose, is clearly stated in the SPC.

Non-inferiority margin for varicella

The choice of a wider non-inferiority threshold for varicella has been justified by the Applicant by a wider variability in response rate for varicella, compared to the other ProQuad components and by the lower acceptable response rate which has been set at 76%.

However it should be noted that varicella is a highly infectious disease and extended use of vaccination should provide the same protection level ensured for the other vaccine components. The fact that the varicella vaccine is less stable than measles, mumps and rubella vaccine components does not justify the acceptance of lower sero-response rates and wider non-inferiority margins. These arguments on the non-inferiority margins should be taken into account also in view of the future type II variation already planned to be requested for the refrigerated product suitable for the EU market.

Concomitant use

In Study 013 – concomitant use of ProQuad and DTPa and ProQuad and Hib-HepB – non-inferiority of concomitant versus non-concomitant use could not be shown for ProQuad and DTPa given concomitantly. Response against the Pa components (PT and FHA) was insufficient. Concomitant use of ProQuad and Hib-Hep B vaccine showed a reduced response rate against the Hep B component of the Hib-Hep B vaccine in the concomitant group.

ProQuad should not be used concomitantly with other vaccines as stated in the SPC.

Long term persistence

Long term persistence studies conducted with Varivax will provide helpful information on the persistence of antibodies in a changing environment as well as the rate of breakthrough cases and the risk of HZ. The applicant has committed to conduct long-term follow-up studies.

Clinical safety

- Patient exposure

Over 93% of the 12- to 23-month-old subjects and over 97% of the 4- to 6-year-old subjects completed their respective studies. A subject was considered to have completed the study if he/she received all scheduled vaccinations, completed all safety follow-up, and provided blood samples as defined in the study.

Approximately 53% of the 12- to 23-month-old subjects and ~53% of the 4- to 6-year-old subjects who received ProQuad were male. The median age of the 2 groups was 12.0 months (range: 11 to 23 months) and 4.0 years (range: 4 to 6 years), respectively. The largest racial/ethnic groups in both age groups were Caucasian (66.0% and 78.4%, respectively), followed by African American (13.0% and 12.3%, respectively), and Hispanic (9.8% and 3.8%, respectively). These demographic characteristics appeared to be consistent with those observed in recipients of the respective control groups.

The safety data for the 4,497 children (12-23 month) from the ProQuad groups in studies 009, 011, 012 and 013 (non-concomitant) who were administered lots of ProQuad with varicella virus potencies greater than the minimum clinical acceptable dose of 3.97 log₁₀ PFU were compared with the data obtained from the 2038 children administered who were measles, mumps and rubella vaccine + varicella vaccine.

- Adverse events

In general, increase of the varicella dose was paralleled by an increase of vaccine related adverse experiences.

When comparing the overall rate of subjects experiencing one or more injection-site adverse experiences following a single dose of ProQuad versus subjects who received both measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine, the rate was significantly lower among recipients of

ProQuad (31.3% versus 34.6%, respectively). However, in parallel to the increase of the varicella dose an increase of the injection site adverse experiences (except for Study 011) was observed.

The rate of pain at the injection site was significantly lower among recipients of ProQuad compared with the rate at either site for recipients of measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine (22.0% versus 26.8%, respectively). However, increasing doses of Varicella prompted higher rates of pain. A significantly higher rate of pain was observed when ProQuad was given concomitantly with other pediatric vaccines compared to the administration of ProQuad only. In addition, in Study 014 (4-6 year old children, second vaccination) the rate of pain was higher in the ProQuad than in the control group.

Erythema at the injection site for ProQuad occurred more frequently than erythema at the injection site for measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine (24.4% for ProQuad, 15.6% and 14.5% for each of the injection sites for measles, mumps, rubella vaccine, and 15.5% for varicella vaccine). Rash at the injection site of ProQuad occurred at a higher rate than rash at the injection site of measles, mumps and rubella vaccine or varicella vaccine (2.4% versus 0.5% versus 1.4%, respectively).

It was also observed that in Study 014 older children showed a higher rate of swelling compared to the corresponding control-group (measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine).

There was a higher rate of subjects with one or more clinical adverse experiences in the ProQuad group than in the measles, mumps and rubella vaccine + varicella vaccine group (81.5% versus 79.6%, respectively). The number of subjects who reported one or more systemic clinical adverse experiences was higher in recipients of a single dose of ProQuad compared with recipients of measles, mumps and rubella vaccine + varicella vaccine (76.1% versus 72.3%, respectively).

Systemic clinical adverse experiences that were reported at a higher rate among subjects who were administered a single dose of ProQuad were fever (37.2% versus 31.5%, respectively), upper respiratory infection (23.5% versus 20.7, respectively), and measles-like rash (3.2% versus 2.2%, respectively). When comparing only systemic clinical adverse experiences that were assessed to be related to the study vaccine, upper respiratory infection was numerically but not significantly different between the two groups.

Fever ($\geq 40.0^{\circ}\text{C}$) was a systemic adverse experience that was statistically higher in recipients of ProQuad than in those who received measles, mumps and rubella vaccine + varicella vaccine (37.3% versus 31.6%, respectively). The rate of temperature $\geq 40.0^{\circ}\text{C}$ oral equivalent was also significantly higher in recipients of ProQuad when compared with the control group (5.8% versus 4.7%, respectively). There were more subjects with fever rated as severe in the ProQuad as in the control groups. In Study 013 the intensity of fever was described to be moderate for 39.2% (55.4% mild) of subjects in the concomitant group but for only 27.9% in the nonconcomitant (69.9% mild) and only for 19.6% in the control group (76.1% mild). It is also noted that when comparing all children (12-23-months of age) vaccinated with ProQuad (first dose) higher rates of fever were observed in older children.

The rate of measles-like rash was significantly higher (all children, 12-23 months, together) in recipients of ProQuad than in recipients of measles, mumps and rubella vaccine + varicella vaccine (3.0% versus 2.1%, respectively).

The distribution of the day of onset of the upper respiratory infections, the average duration, the intensity and concurrent adverse experiences were similar between both groups. Although it is difficult to distinguish, nearly 95 % of the infections in both groups were considered not to be vaccine related.

However, 35.2% of the upper respiratory infections reported in recipients of ProQuad were not rated as mild in intensity. Even if there is no plausible biological explanation a significant difference was observed related to the rate of upper respiratory infections between both groups. Therefore, a follow-up observation is recommended.

- Serious adverse event/deaths/other significant events

Sixty-four (64) subjects reported one or more serious adverse experience during the 42-day safety follow-up period.

Thirteen (13 from 5731) of febrile seizures were reported among recipients of ProQuad and eight (8 from 1997) were reported among recipients of measles, mumps, rubella vaccine and varicella vaccine (i.e 0.23% ProQuad versus 0.4% measles, mumps, rubella vaccine and varicella vaccine. Thus, ProQuad appears to be less reactive with respect to febrile seizures compared to measles, mumps and rubella vaccine + varicella vaccine.

In the ProQuad –group, five of the thirteen febrile seizures were classified as vaccine related, one is unknown. By day 12 postvaccination eight of the thirteen febrile seizures appeared. In the measles, mumps, rubella vaccine and varicella vaccine group, two of the eight febrile seizures were classified as vaccine related. By day 12 postvaccination six of the eight febrile seizures appeared.

Incidence rates of SAEs between treatment groups appear to be comparable; however, it is noted that the clinical studies were not powered to detect significant differences.

- Laboratory findings

The objective of the sub-study of Studies 012 and 013 (Reference P012C1) was to determine if subjects who developed measles-like rashes were more likely to have increased levels of circulating measles virus postvaccination with either a single dose of ProQuad or the concomitant administration of a single dose of measles, mumps and rubella vaccine and a single dose of varicella vaccine than subjects who did not develop a measles-like rash.

A total of 193 samples were tested for measles RT-PCR. Samples were collected between 5 and 44 days postvaccination, with the majority of both RT-PCR control and measles-like rash samples collected between 10 and 17 days postvaccination. Fifty-eight (58) samples were from subjects who developed measles-like rash (45 from subjects who received ProQuad and 13 from subjects who received measles, mumps and rubella vaccine + varicella vaccine) and 135 samples were from RT-PCR control subjects (69 from subjects who received ProQuad and 66 from subjects who received measles, mumps and rubella vaccine + varicella vaccine).

Only 3 samples (2/135 RT-PCR control and 1/58 measles-like rash) collected at ~5 to 20 days postvaccination were above the limit of quantitation for the RT-PCR assay. No conclusions can be drawn from this study. In wild-type measles infection, the peak of measles viremia occurs just prior to the rash onset and then falls rapidly during the next 2 to 3 days. This suggests that samples in this clinical trial may have been collected at a suboptimal time postvaccination because the samples were collected either after the onset of a measles-like rash, or after the time the peak in viremia might have been seen for subjects who donated a control sample.

- Discontinuation due to adverse events

Eleven subjects discontinued the studies due to adverse events.

There were no discontinuations due to serious AES in pivotal studies 009, 011, 012, 013 or 014.

The proportion of children who completed participation was >95% in all studies except Study 011 (89%) and 013 (93%). Both these studies were conducted in 12-23 month old children and included the administration of a second dose, at a 3-month interval from the first one. The drop-out from the first to second dose was approximately 7% in Study 011, and 4% in Study 013. The Applicant has described the reasons for discontinuation reported for children who did not receive the second dose, of which 6 /76 subjects in Study 011 were discontinued due to a clinical adverse experiences; 3 of which reported clinical adverse experience(s) related to the study vaccine. One subject reported respiratory infection, a second subject reported fever, viral infection, and injection-site pain, and a third subject

reported measles/rubella-like rash. In Study 013 a total of 57 subjects (4.0%) discontinued the study, but not due to adverse events.

- Post marketing experience

Since the marketing of M-M-R™II vaccine in 1978, more than 446 million doses of vaccine have been distributed worldwide. Postlicensure experience with measles, mumps and rubella vaccine collected through passive reporting of spontaneous adverse experiences to Merck & Co., Inc. has confirmed the excellent safety profile of the vaccine, with a very low frequency of reported serious adverse reactions. This is demonstrated by the overall AE reporting rate of 2.87 reports per 100,000 doses distributed, and the serious AE reporting rate of 0.61 serious reports per 100,000 doses of measles, mumps and rubella vaccine distributed worldwide. The most frequently reported serious adverse reactions are pyrexia, febrile convulsion, convulsions NOS (new onset seizures), autism (published literature reports have found no scientific basis for a casual relationship between autism and vaccination with a combination measles, mumps and rubella vaccine) and rashes.

Since the marketing of varicella vaccine in 1995, over 45 million doses of vaccine have been distributed. Post-licensure experience with varicella vaccine collected through passive reporting of spontaneous adverse experiences to Merck & Co., Inc. and to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) has confirmed that varicella vaccine has an excellent safety profile and is generally well tolerated with a very low frequency of serious adverse experiences in all age. This is demonstrated by the overall rate of 31.5 reports per 100.00 doses distributed, and the serious AE reporting rate of 1.4 serious reports per 100.00 doses of varicella vaccine distributed worldwide. The most frequently reported serious adverse events are varicella, pyrexia, abortion spontaneous and induced, convulsions and herpes zoster.

Selected adverse reactions reported to VAERS for Varicella vaccines during 1995-1998 were: rash, injection site reaction, HZ, pharyngitis, cellulites, hepatic pathology, pneumonia, erythema multiforme, arthropathy, thrombocytopenia, anaphylaxis, vasculitis, aplastic anemia, neuropathy, convulsion, ataxia, encephalopathy and meningitis. A recent description of a 4-year old girl with an ischemic stroke two weeks after receiving varicella vaccine has also been reported.

- Discussion on clinical safety

The incidence of adverse reactions with ProQuad did not differ dramatically from the simultaneous use of measles, mumps and rubella vaccine + varicella vaccine. The number of subjects with erythema and rashes at the injection-site, with measles like rashes, with upper respiratory infections and with fever increased. Statistically significant difference in the number of vaccine-related SAEs could not be found, although an increase in the rate of elevated temperature following the administration of ProQuad may lead to an increase in the incidence of postvaccination febrile seizures.

Although no other safety issue is expected after the use of ProQuad, it should be mentioned that no investigations were made with children at the age of 24 - 47 month and 7 to 12 years.

Postmarketing experience with varicella vaccine suggests that transmission of the varicella vaccine virus may occur, rarely, between healthy vaccine recipients who develop a varicella-like rash and healthy susceptible contacts. Therefore, recipients of ProQuad must try to avoid, whenever, possible, contact with susceptible high-risk individuals (e.g., newborns, pregnant women, immunocompromised persons) for up to 6 weeks following vaccination. This has been adequately reflected in the SPC (4.4 Special warnings and precautions)

The Applicant has agreed to further evaluate the occurrence of rare adverse events following administration of ProQuad in a post-marketing follow-up study. The primary objective of this intended study will be to evaluate rates of medically-attended (i.e., resulting in a medical encounter) febrile convulsions associated with the administration of ProQuad. In addition to the main objective of assessing the incidence of febrile convulsions, this study is also designed assess the general short-term

(30 day) safety of ProQuad including the rate of respiratory infections in children 12 months to 12 years of age.

The Applicant has also agreed to evaluate the occurrence of rare and very rare events in older seronegative children (older than 23 month) that are vaccinated for first time in a post-marketing follow-up study.

In previous studies with children who received either one or two doses of varicella vaccine, subjects were observed for around 10 years. In these studies no evidence of an increasing risk of zoster has been found so far. On the other hand the short intervals between vaccination and HZ occurrence in several patients seem consistent with the intriguing hypothesis that varicella vaccine might, in rare cases, provoke reactivation of latent wild-type VZV. Whether or not a second dose of varicella vaccine can trigger similar effects cannot be answered for the time being but requires long-term observation of varicella-vaccinated individuals. The Applicant has also agreed to carry out a long-term follow-up study to assess the risk of HZ in vaccinated individuals after the first and second varicella vaccination as well as in non-vaccinated individuals having experienced natural disease.

5. Overall conclusions, benefit/risk assessment and recommendation

The applicant has performed satisfactory readability testing of the product information.

Quality

During the evaluation of ProQuad, two major objections were identified. These concerned the nomenclature used for the seed lot system and also the passage number for the varicella component. Satisfactory justification has been provided to resolve these concerns.

Other minor concerns have been adequately addressed, however, several commitments are made by the applicant, and several follow-up measures are defined to provide further information post-approval. In conclusion, all quality issues are resolved.

Non-clinical pharmacology and toxicology

No non-clinical data have been submitted for ProQuad. However, with respect to the actual stage of the vaccine development - after extended clinical testing of the vaccine was already performed, requesting additional preclinical testing appears not to be justified.

Efficacy

The two issues of major concern were identified in relation to clinical efficacy were:

1. Insufficient seroconversion rates and GMTs in relation to the varicella component after only a single dose of ProQuad. This is in contrast to the other ProQuad components (measles, mumps and rubella) for which efficacy is not different from well established trivalent measles, mumps and rubella vaccines.
2. Insufficient efficacy of the acellular pertussis component FHA of the DTPa vaccine when administered concomitantly with ProQuad

With respect to the first major concern, clinical evaluation of available scientific information on the applicant's varicella vaccine component (OKA/Merck varicella virus vaccine strain) revealed that regardless of the potency (plaque forming units/ml) a single dose of ProQuad is to be considered as a primary immunisation dose requiring a second dose of ProQuad (or monovalent varicella vaccine), 4 – 12 weeks after the first dose to complete the varicella vaccination course. A second dose of varicella vaccine shifts seroconversion rates in terms of gpELISA units ≥ 5 to almost 100% and increases GMTs by a factor of 40 to 50. Most notably gpELISA units ≥ 5 according to the current knowledge is a good and widely accepted correlate for protection from disease over a period of at least 10 years. Section 4.2 of the SPC has now been appropriately worded highlighting that a second dose of varicella

vaccine should be administered to complete immunization against varicella disease, and this concern has now been satisfactorily addressed.

With respect to the second major concern the applicant's proposal to recommend concomitant use of ProQuad with other childhood vaccines was not substantiated by appropriate clinical data. Firstly, the applicant failed to demonstrate non-inferiority of the Pa component (FHA) of a DTPa vaccine when administered concomitantly with ProQuad. Secondly, the type of DTPa vaccine investigated does not adequately reflect the more complex combination vaccines commonly used in the EU such as the penta – and hexavalent DTPa containing vaccines. This concern has now been satisfactorily addressed by stating in section 4.5 of the SPC that: “there are insufficient data to support use of ProQuad with other vaccines.”

Safety

No major safety concerns were identified during the evaluation phase. The safety profile of ProQuad does not deviate significantly from those known from the applicant's measles, mumps and rubella vaccine and monovalent varicella vaccine administered separately or concomitantly. However, a number of issues have been identified requiring further investigation in the post-marketing phase that the applicant has committed to put in place. These include:

- Safety of ProQuad in older, seronegative children
- Rate of respiratory infection following ProQuad vaccination
- Rate of febrile seizures following ProQuad vaccination
- Long-term follow-up studies concerning long term persistence of protective post vaccination antibodies to varicella and with special regard to an epidemiologically changing environment and the rate of break-through cases
- Long -term follow-up studies with special regard to the risk of herpes zoster (HZ) in vaccinated individuals

Different storage conditions of the lyophilized powder and the diluent

During the evaluation of ProQuad, the appropriateness of the applicant's approach on handling the different storage conditions for the lyophilized powder and the diluent has been extensively discussed at the Biologics Working Party, the Vaccine Working Party and CHMP.

The diluent is supplied together with the lyophilized powder to avoid that the vaccine is reconstituted with the wrong diluent (e.g. 0.9% NaCl solution for injection) or with the wrong volume of diluent. It is believed that this risk outweighs the potential risk of incorrect use or error caused by the different storage conditions of the vaccine components.

As the components of ProQuad cannot be stored together, a link between the lyophilized powder and the diluent is made through the text on the SPC, labeling and package leaflet, including a clear reference to each other and specific recommendation of use/method of administration. This is not a self-administered product and it is expected that reconstitution and administration by a health care professional according to the instructions ensures correct storage and use of the vaccine. In order to secure traceability of all the batches that have been shipped together and to maintain the link between active substance and diluent, the applicant will use a validated computerized system, which will assign a specific code for each combination that is shipped.

The applicant will also ensure that the expiry date of the diluent shipped with the active substance is at least equivalent to the expiry date of the active substance. If either component of the product has to be replaced (for ex. if a component has expired or if a component is missing) the applicant will provide a replacement of the complete product (active substance and diluent).

The applicant also pointed out that they currently market a frozen varicella vaccine presented in the same way as ProQuad on the Italian and US markets; in the US alone, over 40 million doses have been distributed over the past 10 years where the different storage conditions have been implemented in distribution centers, pharmacies, physician's practices and public health clinics. The CHMP considers that the distribution channels within the EU (e.g Italian) are comparable to the US ones.

Taking into account the above, the CHMP concludes that the company has provided a satisfactory justification for this approach and has implemented appropriate measures to ensure the safe and correct use of the vaccine.

Benefit/risk assessment

All major immunogenicity and safety concerns have been satisfactorily addressed and the Applicant has agreed on appropriate follow-up measures. The benefit/risk assessment is therefore considered to be favourable.

Recommendation

Based on the CHMP review of data on quality, safety and efficacy, the CHMP considered by consensus that the benefit/risk ratio of ProQuad for simultaneous vaccination against measles, mumps, rubella and varicella in individuals from 12 months of age was favourable and therefore recommended the granting of the marketing authorisation.

Messner verteidigt Pflichtimpfungen

Die Lega will durch einen Abänderungsantrag die **Kinderpflichtimpfungen** teilweise abschaffen. **Gesundheitslandesrat Hubert Messner** kritisiert das Vorhaben aufs Schärfste und erinnert an die ohnehin **niedrige Impfquote** in Südtirol.

von Christian Frank

Ein vom Lega-Senator Claudio Borghi unterschriebener Abänderungsantrag sorgt für einen Aufschrei im Gesundheitsbereich. Die Lega will nämlich die Verpflichtung der Kinderimpfungen aufheben. Das sogenannte Lorenzin-Gesetz, welches nach der damaligen Gesundheitsministerin Beatrice Lorenzin benannt wurde, wurde 2017 von der Mitte-links-Regierung unter Paolo Gentiloni verabschiedet. Aufgrund dieses Gesetzes besteht für Jugendliche bis zu 16 Jahren eine Pflicht, sich gegen mehrere Krankheiten wie Röteln, Mumps oder Masern impfen zu lassen. Ganz will die Lega mit diesem Abänderungsantrag die Pflichtimpfungen nicht abschaffen, jedoch möchte sie den Status quo vor dem



stark. Auch hierzulande lässt es sich Gesundheitslandesrat Hubert Messner nicht nehmen, Kritik an dem geplanten Vorstoß der Lega zu üben.

„Ich finde es sehr kritisch, was die Lega hier versucht. Es ist ein politisches Spiel und nicht mehr“, konstatiert Mess-



Hubert Messner

Laterne bei den Impfquoten. „In Südtirol sind wir immer noch das Schlusslicht, trotz der Pflichtimpfungen. Impfungen gegen Masern, Mumps, Röteln haben sich letztes Jahr zwar um zwei Prozent gesteigert, aber wir sind immer noch bei lediglich 72 Prozent. Diese Quote

Messner ist sich der Brisanz der Thematik bewusst. Auf Aufklärung will auch er setzen, doch damit sieht er es nicht getan.

„Ich finde, man muss immer aufklären, das Thema ist sehr emotional aufgeladen und ein zweischneidiges Schwert. Die Kinderärzte sind hier stark gefragt und nehmen sich mit Sicherheit genug Zeit, über die Risiken und Nebenwirkungen aufzuklären. Eine Verpflichtung ist dennoch sinnvoll“, mahnt Messner:

„Es gibt Krankheiten, die kennen wir gar nicht mehr, weil ihnen die Impfung Einhalt gebieten konnte. Sie treten aber wieder auf, wenn wir zu wenig impfen.“

Hubert Messner

Lorenzin-Gesetz erlangen, sprich vier verpflichtende Impfungen und acht empfohlene.

Dem unterzeichnenden Senator Borghi zufolge hat die Verpflichtung solch zahlreicher Impfungen wenig zur Impfquote beigetragen. Er setzt sein Vertrauen auf Empfehlungen und Aufklärung. Lorenzin selbst bezeichnet die versuchte Ausbeulung des Gesetzes als „Wahnsinn“ und protestiert laut-

ner. Der Landesrat betont die evidenzbasierten Vorteile der Impfung und kann dem Vorstoß der Legisten nichts abgewinnen: „Es geht gegen jegliche wissenschaftliche Grundlage. Impfungen sind eine der größten medizinischen Errungenschaften.“

Messner will sich nicht ausmalen, was die Konsequenzen wären, sollte die Lega reüssieren, denn Südtirol trägt ohnehin schon die rote

schützt nicht ausreichend vor diesen Krankheiten. Das ist besonders für fragile Kinder bedenklich“, lamentiert Messner und zeigt sich überzeugt, dass die Pflichtimpfungen durchaus zu einer Steigerung der Impfquote führen.

„Es gibt Krankheiten, die kennen wir gar nicht mehr, weil ihnen die Impfung Einhalt bieten konnte. Sie treten aber wieder auf, wenn wir zu wenig impfen.“

Weiteres betont er den medizinischen Fortschritt: „Zwischen einer Impfung heute und einer vor zehn Jahren besteht ein riesiger Unterschied. Die Belastung des Körpers durch den Impfstoff ist eine viel geringere. Man nehme beispielsweise die damalige Pockenimpfung her.“ Der Sozialausschuss des Senates prüft nun den Antrag.

„Abschaffung ist ein Muss“

Die Landtagsabgeordnete **Renate Holzeisen** unterstützt den **Abänderungsantrag** der Lega. Sie beanstandet einen Mangel an Evidenz und Sicherheit der verabreichten Impfstoffe.

Während der Gesundheitslandesrat Hubert Messner die Impfpflicht für Kinder vehement verteidigt, steuert die Landtagsabgeordnete und Rechtsanwältin Renate Holzeisen mit Pathos dagegen. Sie zeigt sich nämlich vom Vorhaben der Lega durchaus angetan.

„Die Abschaffung der mit dem Lorenzin-Gesetz eingeführten zehn pädiatrischen Pflichtimpfungen ist ein Muss für jeden zivilisierten Staat, dem die Gesundheit der Kinder und damit die Zukunft unseres Landes echt am Herzen liegen“, konstatiert Holzeisen.

Sie bezeichnet die Impfpflicht als verfassungswidrig und zweifelt an der Sicherheit der Impfstoffe, insbesondere an den Mehrfachimpfungen. Anlass dafür bietet die Tat-



Renate Holzeisen

sache, dass die Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit der Impfstoffe keine Placebo-Gruppe (Kontrollgruppe mit neutraler Substanz) beinhalten. Dieser

Sachverhalt wurde auch auf Nachfrage vom Gesundheitslandesrat Messner bestätigt. Für Holzeisen ein ausschlaggebender Grund, die Studien als nicht angemessen zu betrachten.

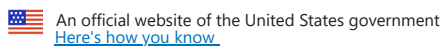
der Wirksamkeit noch der Sicherheit der pädiatrischen Impfstoffe“, so Holzeisen. Weiteres befürchtet Holzeisen Nebenwirkungen aus den in Italien verabreichten Impfstoffen. „Darüber hinaus belegen

„Die durchgeführten Pseudo-Studien verwendeten alle vergleichbare Impfstoffe und keine neutrale Substanz, wie es hingegen eine klinische Studie erfordern würde.“

Renate Holzeisen

„Die durchgeführten Pseudo-Studien verwendeten alle vergleichbare Impfstoffe und keine neutrale Substanz, wie es hingegen eine klinische Studie erfordern würde. Daher gibt es keinen Nachweis weder

peer-reviewte Studien, dass die auch in Südtirol/Italien angewandten Mehrfachimpfstoffe das Risiko für schwerwiegende irreversible Nebenwirkungen exponentiell steigern“, so Holzeisen. (cf)



FULL TEXT LINKS



Review Drug Saf. 2006;29(5):385-96. doi: 10.2165/00002018-200629050-00003.

Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review

Lorna Hazell ¹, Saad A W Shakir

Affiliations

PMID: 16689555 DOI: 10.2165/00002018-200629050-00003

Abstract

The purpose of this review was to estimate the extent of under-reporting of adverse drug reactions (ADRs) to spontaneous reporting systems and to investigate whether there are differences between different types of ADRs. A systematic literature search was carried out to identify studies providing a numerical estimate of under-reporting. Studies were included regardless of the methodology used or the setting, e.g. hospital versus general practice. Estimates of under-reporting were either extracted directly from the published study or calculated from the study data. These were expressed as the percentage of ADRs detected from intensive data collection that were not reported to the relevant local, regional or national spontaneous reporting systems. The median under-reporting rate was calculated across all studies and within subcategories of studies using different methods or settings. In total, 37 studies using a wide variety of surveillance methods were identified from 12 countries. These generated 43 numerical estimates of under-reporting. The median under-reporting rate across the 37 studies was 94% (interquartile range 82-98%). There was no significant difference in the median under-reporting rates calculated for general practice and hospital-based studies. Five of the ten general practice studies provided evidence of a higher median under-reporting rate for all ADRs compared with more serious or severe ADRs (95% and 80%, respectively). In comparison, for five of the eight hospital-based studies the median under-reporting rate for more serious or severe ADRs remained high (95%). The median under-reporting rate was lower for 19 studies investigating specific serious/severe ADR-drug combinations but was still high at 85%. This systematic review provides evidence of significant and widespread under-reporting of ADRs to spontaneous reporting systems including serious or severe ADRs. Further work is required to assess the impact of under-reporting on public health decisions and the effects of initiatives to improve reporting such as internet reporting, pharmacist/nurse reporting and direct patient reporting as well as improved education and training of healthcare professionals.

[PubMed Disclaimer](#)

Related information

[Cited in Books](#)

LinkOut – more resources

Full Text Sources

[Ovid Technologies, Inc.](#)[Springer](#)

Medical

[MedlinePlus Health Information](#)

Research Materials

[NCI CPTC Antibody Characterization Program](#)

Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI)

User manual for the revised
WHO classification

Second edition
2019 update



Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI)

User manual for the revised
WHO classification

Second edition
2019 update

Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification second edition, 2019 update

ISBN 978-92-4-151699-0 (electronic version)

ISBN 978-92-4-000924-0 (print version)

© **World Health Organization 2019**

Some rights reserved. This work is available under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO licence (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Under the terms of this licence, you may copy, redistribute and adapt the work for non-commercial purposes, provided the work is appropriately cited, as indicated below. In any use of this work, there should be no suggestion that WHO endorses any specific organization, products or services. The use of the WHO logo is not permitted. If you adapt the work, then you must license your work under the same or equivalent Creative Commons licence. If you create a translation of this work, you should add the following disclaimer along with the suggested citation: "This translation was not created by the World Health Organization (WHO). WHO is not responsible for the content or accuracy of this translation. The original English edition shall be the binding and authentic edition".

Any mediation relating to disputes arising under the licence shall be conducted in accordance with the mediation rules of the World Intellectual Property Organization.

Suggested citation. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification second edition, 2019 update. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Cataloguing-in-Publication (CIP) data. CIP data are available at <http://apps.who.int/iris>.

Sales, rights and licensing. To purchase WHO publications, see <http://apps.who.int/bookorders>. To submit requests for commercial use and queries on rights and licensing, see <http://www.who.int/about/licensing>.

Third-party materials. If you wish to reuse material from this work that is attributed to a third party, such as tables, figures or images, it is your responsibility to determine whether permission is needed for that reuse and to obtain permission from the copyright holder. The risk of claims resulting from infringement of any third-party-owned component in the work rests solely with the user.

General disclaimers. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of WHO concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by WHO in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.

All reasonable precautions have been taken by WHO to verify the information contained in this publication. However, the published material is being distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall WHO be liable for damages arising from its use.

Design and layout: Agence Gardeners (Annecy, France)

Contents

Purpose	vi
Acknowledgements.....	vii
The 2019 update and what is new	viii
Glossary	ix
Acronyms.....	xi

I. INTRODUCTION AND RATIONALE

Adverse events following immunization – Key definitions	2
General definition.....	2
Cause-specific definitions.....	2

II. KEY CONSIDERATIONS FOR CAUSALITY ASSESSMENT OF AEFI

AEFI causality assessment in practice.....	5

III. LEVELS OF CAUSALITY ASSESSMENT AND THEIR SCIENTIFIC BASIS

1. The population level.....	9
2. The individual level	10
3. Investigation of signals	11

IV. CASE SELECTION FOR CAUSALITY ASSESSMENT OF AEFI

Prerequisites for causality assessment.....	15
Who should do causality assessment?.....	16

V. STEPS FOR CAUSALITY ASSESSMENT OF AN INDIVIDUAL ADVERSE EVENT FOLLOWING IMMUNIZATION

Step 1: Eligibility	20
Step 2: Checklist.....	22
I. Is there strong evidence for other causes?.....	24
II. Is there a known causal association with the vaccine or vaccination?..	25
II (time): Was the event in section II within the time window of increased risk (i.e. ‘Yes” response to questions from II 1 to II 11 above)?	31
III. Is there strong evidence against a causal association?.....	32
IV. Other qualifying factors for classification	32
Step 3: Algorithm.....	35
Step 4: Classification	37
I. Case with adequate information for causality conclusion	38
II. Case without adequate information for causality conclusion.....	38

VI. SUMMARIZING THE LOGIC OF AEFI CAUSALITY ASSESSMENT 40

VII. UNDERLYING MECHANISMS FOR THE CLASSIFICATION OF ADVERSE EVENTS FOLLOWING IMMUNIZATION

A. Consistent causal association to immunization.....	45
A1 and A2. Vaccine product-related and vaccine quality defect-related reactions.....	45
A3. Immunization error-related reaction.....	47
A4. Immunization anxiety-related reaction (Immunization stress related responses - ISRR)	48
B. Indeterminate.....	49
B1. Consistent temporal relationship but insufficient evidence for causality.....	49
B2. Conflicting trends of consistency and inconsistency with causality ...	49

C. Inconsistent causal association to immunization (coincidental).....	50
Underlying or emerging condition(s) in the vaccine.....	50
Conditions caused by exposure to external factors	50

VIII. INITIATING ACTION AFTER CAUSALITY ASSESSMENT OF AN AEFI

A. Consistent causal association to immunization.....	53
A1. Vaccine product-related reaction.....	53
A2. Vaccine quality defect-related reaction	53
A3. Immunization error-related reaction.....	54
A4. Immunization anxiety-related reaction (Immunization stress related response - ISRR)	54
B. Indeterminate	54
B1. Consistent temporal relationship but insufficient evidence for causality.....	54
B2. Conflicting trends of consistency and inconsistency with causality ...	54
C. Inconsistent causal association to immunization (coincidental).....	55
D. Ineligible cases and Unclassifiable cases	55

IX. CONCLUSION 56

ANNEXES..... 58

Example 1: Meningococcal conjugate vaccine and seizures 61

Example 2: OPV and acute flaccid paralysis 64

Example 3: AEFI after MMR vaccine 67

Purpose

This user manual serves as a guide to a systematic, standardized global causality assessment process for individual serious adverse events following immunization (AEFI). It is intended to be used by staff at national level (such as members of national AEFI committees) and at subnational level, as well as immunization programme managers and others. It also serves as an educational tool for trainers and researchers and as a ready reference guide on AEFI causality assessment.

Acknowledgements

This document was commissioned by the WHO, coordinated by Madhava Ram Balakrishnan and Patrick Zuber, supported by Christine Guillard (respectively Medical Officer, Team Lead and technical officer in the Safety and Vigilance cluster of vaccines in the Department of Essential Medicines and Health Products (EMP), WHO HQ) and guided by Prof. Michael Gold from the University of Adelaide, Australia.

Special acknowledgements to the team of experts from the National AEFI committees of India and Zimbabwe who with approval from their respective Ministries of Health, in 2017, conducted the “Inter-country study to assess the inter-rater reliability of the WHO AEFI causality assessment methodology” and helped to shape the present document. This study was supported by the INCLEN Trust International, New Delhi and Medicines Control Authority of Zimbabwe (MCAZ).

The global advisory committee on vaccine safety (GACVS) members Nick Andrews, Marion Gruber, Robert Pless, Xavier Kurz, Gagandeep Kang, and Samin Akram provided very helpful feedback during the development phase prior to the final review by the GACVS during the meeting in December 2017.

The guidance for the 2019 updates were provided by Michael Gold, Noni McDonald, Meaghan McMurtry, Robert Pless and Ulrich Heininger.

The definitions and the concepts of this revised WHO AEFI Causality Assessment scheme have been largely adapted from *Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance. Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance* <https://cioms.ch/shop/product/definitions-and-applications-of-terms-for-vaccine-pharmacovigilance/>

The 2019 update and what is new

Background

Since the 2013 publication of the “Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI), user manual for the revised WHO classification”, there has been extensive global interest in adopting the new revised causality assessment methodology for vaccine pharmacovigilance systems. WHO provided technical support and helped build capacity in countries of all WHO Regions who wanted to use the revised methodology. An AEFI causality assessment software was developed, translated to six UN languages and made available online.

Recently, the new methodology has been scientifically evaluated. In April 2017, WHO coordinated an India - Zimbabwe project entitled *“Inter-country study to assess the inter-rater reliability of the WHO AEFI causality assessment methodology and the utility of the new WHO AEFI causality assessment software”*. The quantitative aspect of the study determined that there was realistic agreement between assessors in their findings. The qualitative aspect of the study identified areas of the methodology that could be made even more robust by the use of more accurate and clearer language, semantics and graphics.

In the meanwhile, feedback from surveillance systems and other research studies have shed new evidence on areas such as, “substandard and falsified vaccines”, “immunization anxiety” and “immunization stress related responses” that need to be incorporated into new guidance documents.

What is new?

- Greater clarity on “AEFI cases ineligible for classification” and “unclassifiable cases”
- A broader consideration on a spectrum of stress responses to immunization when assessing causality for immunization anxiety related AEFI
- Attention to “falsified vaccines” during AEFI causality assessment.
- Use of clearer language and semantics in the checklist questions
- Better graphics in the algorithm with emphasis on the mandatory path
- Updated examples with current information throughout the entire document.

Glossary

Adverse event following immunization (AEFI)	Any untoward medical occurrence which follows immunization and which does not necessarily have a causal relationship with the usage of the vaccine. The adverse event may be any unfavourable or unintended sign, abnormal laboratory finding, symptom or disease.
Causal association	A cause-and-effect relationship between a causative factor and a disease with no other factors intervening in the process.
Coincidental event	An AEFI that is caused by something other than the vaccine product, immunization error or immunization anxiety.
Cluster	Two or more cases of the same event or similar events related in time, geography, and/or the vaccine administered. National programme managers may decide upon a more precise definition.
Data mining	A field at the intersection of computer science and statistics that attempts to discover inapparent patterns in large data sets. Data mining utilizes methods at the intersection of artificial intelligence, machine learning, statistics and database systems. The overall goal of the data mining process is to extract information from a data set and transform it into an understandable structure for further use.
Falsified vaccines	Vaccines that deliberately/fraudulently misrepresent their identity, composition or source
Immunization anxiety-related reaction	An AEFI arising from anxiety about the immunization (See immunization stress related responses).
Immunization error-related reaction (formerly programmatic error)	An AEFI that is caused by inappropriate vaccine handling, prescribing or administration and thus, by its nature, is preventable.
Immunization safety	The public health practices and policies dealing with the various aspects of the correct administration of vaccines, focusing on minimizing the risk of transmission of disease with the injection and maximizing the effectiveness of the vaccine. The term encompasses the spectrum of events from proper manufacture to correct administration.
Immunization stress related responses (ISRR)	Stress response to immunization that may manifest just prior to, during, or after immunization.
Minor AEFI	An event that is not “serious” and that has no potential risk to the health of the recipient of the vaccine.
Signal (safety signal)	Information (from one or multiple sources) which suggests a new and potentially causal association, or a new aspect of a known association, between an intervention and an event or set of related events, either adverse or beneficial, that is judged to be of sufficient likelihood to justify verificatory action.
Substandard vaccines	Authorized vaccines that fail to meet either their quality standards or specifications

Surveillance	The continuing, systematic collection of data that is analysed and disseminated to enable decision-making and action to protect the health of populations.
Vaccine	A biological substance that is administered to individuals to elicit immunity (protection) against a specific disease.
Vaccination failure	Vaccination failure is based on clinical endpoints or immunological criteria, where correlates or surrogate markers for disease protection exist. Vaccination failure can be due to vaccine failure (either “primary” when immune response is inadequate or “secondary” when the immune response wanes) or failure to vaccinate (i.e. when an indicated vaccine was not administered appropriately for any reason).
Vaccine pharmacovigilance	The science and activities relating to the detection, assessment, understanding and communication of AEFI and other vaccine- or immunization-related issues, and to the prevention of untoward effects of the vaccine or immunization.
Vaccine product	All components of a given vaccine formulation, including the immunogen (part of the vaccine that stimulates an immune response) and others that may be present such as the adjuvant, preservative and other additives used during the manufacturing process to confirm product quality/stability (e.g. potassium or sodium salts, albumin, gelatin), support growth and purification of specific immunogens (e.g. egg or yeast proteins, antibiotic) or inactivate toxins (e.g. formaldehyde).
Vaccine product-related reaction	An AEFI that is caused or precipitated by a vaccine due to one or more of the inherent properties of the vaccine product, whether the active component or one of the other components of the vaccine (e.g. adjuvant, preservative or stabilizer).
Vaccine quality defect-related reaction	An AEFI that is caused or precipitated by a vaccine that is due to one or more quality defects of the vaccine product, including its administration device as provided by the manufacturer.

Acronyms

ADR	Adverse drug reaction
AEFI	Adverse event(s) following immunization
AFP	Acute flaccid paralysis
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome
BCG	Bacille Calmette–Guérin
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CISA	Clinical Immunization Safety Assessment Network
DTP	Diphtheria, tetanus and pertussis (vaccine)
GACVS	Global Advisory Committee on Vaccine Safety
GBS	Guillain-Barré syndrome
HIV	Human immunodeficiency virus
IOM	Institute of Medicine
IPV	Inactivated poliovirus vaccine
ITP	Idiopathic thrombocytopenic purpura
ISRR	Immunization stress related response
LMIC	Low- and middle-income countries
MMR	Measles, mumps and rubella vaccine
NRA	National regulatory authority
OPV	Oral polio vaccine
SAE	Severe adverse event
VAPP	Vaccine-associated paralytic polio
WHO	World Health Organization



Introduction and rationale

I. Introduction and rationale

Immunization is among the most successful and cost-effective public health interventions. It has led to the global eradication of smallpox as well as the elimination of poliomyelitis in regions of the world. Immunization currently averts an estimated 2 to 3 million deaths from diphtheria, tetanus, pertussis (whooping cough), and measles every year in all age groups. More people than ever before are being reached with immunization. During 2017, about 85% of infants worldwide (116.2 million infants) received 3 doses of diphtheria-tetanus-pertussis (DTP3) vaccine, protecting them against infectious diseases that can cause serious illness and disability or be fatal. By 2017, 123 countries had reached at least 90% coverage of DTP3 vaccine.¹

Immunization safety has become as important as the efficacy of the national vaccine-preventable disease control programmes. Unlike drugs, the expectations from vaccinations are much higher and problems arising from the vaccine or vaccination are less acceptable to the general public. Vaccines are usually administered to healthy people, including entire birth cohorts of infants and in vast numbers. The settings in which they are administered vary from sophisticated tertiary care hospitals to primitive settings in remote, inhospitable and inaccessible terrain. In many countries, specific vaccinations are mandatory for school admission as well as international travel. The assessment, licensure, control and surveillance of biological medicinal products, including vaccines, are major challenges for national regulatory authorities confronted by a steadily increasing number of novel products, complex quality concerns, and new technical issues arising from rapid scientific advances.

The benefits of immunization are often not visible, particularly if the target disease incidence is low. In contrast, adverse effects that follow immunization are promptly noticeable, especially when the vaccinee was apparently healthy at the time of immunization. Although other factors may have contributed to or even been totally responsible for the event, they may not be considered or investigated. Fear of vaccine reactions, real or perceived, deters many people from undergoing vaccination. The problems of vaccine reaction and reluctance to be vaccinated have been known for many years in industrialized countries and are often raised after most of the benefits from immunization have been obtained. As immunization programmes have expanded in low- and middle-income countries (LMICs) in recent decades, the problems have become familiar there too.

Allegations that vaccines/vaccination cause adverse events must be dealt with rapidly and effectively. Failure to do so can undermine confidence in a vaccine and ultimately have dramatic consequences for immunization coverage and disease incidence long after proof is generated that the adverse event was not caused by vaccine (e.g. autism and MMR, encephalopathy and pertussis). On the other hand it must always be remembered

¹ Immunization coverage fact sheet updated in July 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/> (accessed 26 March 2019).

that vaccines are not 100% safe and harm can result from errors in immunization practice. Thus vaccine-associated adverse reactions and error-related immunization events may affect healthy individuals and should be promptly identified for further response. Appropriate action(s) must be taken to respond promptly, efficiently, and with scientific rigour to vaccine safety issues. This will minimize adverse effects to the health of individuals and entire populations and in turn help to maximize the benefits of immunization programmes. Causality assessment of adverse event following immunization (AEFI) is thus a vital component of AEFI risk assessment, decision-making and the initiation of action.

Adverse events following immunization – Key definitions²

A number of key terms used in this document are defined here for the sake of clarity.

General definition

Adverse event following immunization (AEFI): This is defined as any untoward medical occurrence which follows immunization and which does not necessarily have a causal relationship with the use of the vaccine. The adverse event may be any unfavourable or unintended sign, an abnormal laboratory finding, a symptom or a disease.

Cause-specific definitions

Vaccine product-related reaction: An AEFI that is caused or precipitated by a vaccine due to one or more of the inherent properties of the vaccine product.

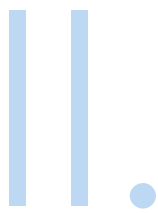
Vaccine quality defect-related reaction: An AEFI that is caused or precipitated by a vaccine due to one or more quality defects of the vaccine product, including the administration device, as provided by the manufacturer.

Immunization error-related reaction: An AEFI that is caused by inappropriate vaccine handling, prescribing or administration and that thus, by its nature, is preventable.

Immunization anxiety-related reaction/Immunization stress related response (ISRR): An AEFI arising from anxiety about the immunization.

Coincidental event: An AEFI that is caused by something other than the vaccine product, immunization error or immunization anxiety.

² Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance. Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. Geneva, Council for International Organizations of Medical Sciences, 2012. See: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf (accessed 26 March 2019).



Key considerations for causality assessment of AEFI

II. Key considerations for causality assessment of AEFI

Causality is the relationship between two events (the cause and the effect), where the second event is a consequence of the first. A direct cause is a factor in absence of which the effect would not occur (necessary cause). Sometimes there are multiple factors that may precipitate the effect (event) or may function as co-factors so that the effect (event) occurs. Many challenges are involved in deciding whether an adverse event is actually caused by a vaccine. Vaccines are often administered to children at ages when many underlying diseases become evident. Vaccines administered to adults can also coincide with an entirely different risk factor for an event. The fact that a vaccine was administered within a reasonable time period of the occurrence of an event does not automatically suggest that the vaccine caused or contributed to the event.

The evidence of a link between a vaccine as a potential cause and a specific event is derived from epidemiological studies that follow the scientific method and try to avoid biases and confounders. An example is a patient who is a smoker but also has a family history of breast cancer: is tobacco the cause of the cancer or only a co-factor? In the same way, to perform causality assessment in individual cases after vaccination, even where evidence for a causal link exists for some vaccines and AEFI (e.g. measles vaccine and thrombocytopenia), it is important to consider all possible explanations for the event and the degree of likelihood of each before attributing the event to the vaccine product, a vaccine quality defect, an error in the immunization process, immunization anxiety/immunization stress related or coincidence.

AEFI causality assessment in practice

Causality assessment is the systematic review of data about an AEFI case; it aims to determine the likelihood of a causal association between the event and the vaccine(s) received. For individual cases, one tries to apply the evidence available on the basis of the history and time frame of the event to arrive at a causal likelihood. The quality of the causality assessment depends upon:

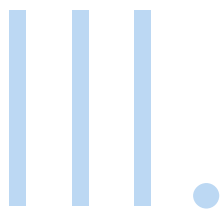
- the performance of the AEFI reporting system in terms of responsiveness, effectiveness and quality of investigation and reports;

Causality assessment usually will not prove or disprove an association between an event and the immunization. It is meant to assist in determining the level of certainty of such an association. A definite causal association or absence of association often cannot be established for an individual event.

- the availability of adequate medical and laboratory services and access to background information;
- the quality of the causality review process.

With inadequate or incomplete data, an AEFI can be deemed either ineligible for causality assessment or unclassifiable. However, it should also be noted that AEFI causality may be indeterminate due to lack of clear evidence for a causal link, or conflicting trends, or inconsistency with causal association to immunization. It is nevertheless important not to disregard the above reports of AEFI because at some point they may be considered a signal and may lead to hypotheses regarding a link between a vaccine and the event in question, with specific studies designed to test for a causal association. Pooling of data on individual cases is very helpful in generating hypotheses. The case of rotavirus vaccine and intussusception is a good example. In 1998 a rotavirus vaccine (RotaShield®) was licensed for use in the USA. Initial clinical trials with the vaccine showed that it had been effective in preventing severe diarrhoea caused by rotavirus A, and researchers had detected no statistically significant serious adverse effects. After RotaShield® was licensed, however, some infants vaccinated developed intussusception. At first it was not clear if the vaccine or some other factor was causing the bowel obstructions. The results of investigations showed that healthy infants younger than 12 months who had received the RotaShield® vaccine were at higher risk for this condition. The United States Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) voted on 22 October 1999 to no longer recommend use of the RotaShield® vaccine in infants because of an association between the vaccine and intussusception.¹

¹ See: <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/rotavirus/vac-rotashield-historical.htm> (accessed 26 March 2019).



Levels of causality assessment and their scientific basis

III. Levels of causality assessment and their scientific basis

Causality assessment of AEFI should be performed at several different levels. The first is the population level, where it is necessary to test if there is a causal association between the use of a vaccine and a particular AEFI in the population. Secondly, at the level of the individual AEFI case report, one should review previous evidence and make a logical deduction to determine if an AEFI in a specific individual is causally related to the use of the vaccine. This manual will be focusing on this aspect of causality assessment. The third level of assessment is in the context of the investigation of signals.

1. The population level

At the population level the aim is to answer the question “Can the given vaccine cause a particular adverse event?” (i.e. “Can it?”). Population level assessments are done through epidemiological studies. Several criteria are relevant to establishing causality but only the first criterion is absolutely essential:

- Temporal relationship: The vaccine exposure must precede the occurrence of the event.
- Strength of association: The association should meet statistical significance to demonstrate that it was not simply a chance occurrence.
- Dose–response relationship: Evidence that increasing exposure increases the risk of the event supports the suggestion of a causal relationship. However, one should keep in mind that, in the case of vaccines, dose and frequency tend to be fixed.
- Consistency of evidence: Similar or the same results generated by studies using different methods in different settings support a causal relationship.
- Specificity: The vaccine is the only cause of the event that can be shown.
- Biological plausibility and coherence: The association between the vaccine and the adverse event should be plausible and should be consistent with current knowledge of the biology of the vaccine and the adverse event.

One should also consider the presence of systematic bias (analytic bias) in study methods as this weakens conclusions that a causal association exists.

The United States Institute of Medicine (IOM) has applied these criteria and has published literature that addresses (in detail) two critical questions in the revised WHO causality algorithm, namely: “Is there evidence in published peer reviewed literature that this vaccine

may cause such an event if administered correctly?” and “In this patient, did the event occur within a plausible time window after vaccine administration?”¹

It is important to consider the background rates for the occurrence of an event of interest and then after a population has received vaccine, determine if the observed rate of that event is in excess of the background rates. WHO information sheets on observed rates of vaccine reactions that summarize known reactions to existing single antigen vaccines or combination products are available online.²

2. The individual level

At the individual level it is usually not possible to establish a definite causal relationship between a particular AEFI and a particular vaccine on the basis of a single AEFI case report. However, it is important to try assessing this relationship in order to identify a possible new vaccine product-related reaction, as well as to determine if the event is preventable or remedial – such as a product-related quality defect or immunization error. Identifying a coincidental AEFI that is falsely attributed to a vaccine product is vital as otherwise the coincidence may result in loss of public confidence in the vaccine, with the consequent return of vaccine-preventable disease.

The aim of causality assessment at the individual level is to address the question “Did the vaccine given to a particular individual cause the particular event reported?” (i.e. “Did it?”). As noted, it is seldom possible to achieve a straightforward answer to this question, so in most cases the assessment involves systematic consideration of all possible causes of an AEFI in order to arrive at a conclusion that the evidence is consistent with the vaccine being a cause, or is inconsistent with this conclusion, or is indeterminate.

The scientific basis for the criteria which are assessed in the process include:

- Temporal relationship: The vaccine exposure must precede the occurrence of the event.
- Definitive proof that the vaccine caused the event: Clinical or laboratory proof that the vaccine caused the event is most often found for live attenuated vaccines. (For instance, in a case of aseptic meningitis after immunization with Urabe mumps vaccine virus, isolation of the Urabe virus from the cerebrospinal fluid is definitive proof that it caused the meningitis. Another example is isolation of the BCG agent from a focus of osteomyelitis.)
- Population-based evidence for causality – i.e. what is known about “Can it?”
 - A definitive “yes” at the population level is consistent with causality at the individual level.
 - A strong “no” at the population level is inconsistent with causality at the individual level.

1 The detailed document can be downloaded free at: <https://www.nap.edu/catalog/13164/adverse-effects-of-vaccines-evidence-and-causality> (accessed 26 March 2019).

2 See: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Guide_Vaccine_rates_information_sheet_.pdf (accessed 26 March 2019).

- If there is no clear answer to the question at the population level, this will often lead to an indeterminate conclusion at the individual level. If there are significant numbers of individual cases, however, this clearly points to the need to try to answer the question at the population level.
- Biological plausibility: In situations where the “Can it?” question has no clear “yes” or “no” answer, biological plausibility may provide support for or against vaccine causality. In other words, the association should be compatible with existing theory and knowledge related to how the vaccine works.
- Consideration of alternative explanations: In doing causality assessment on an individual case report, it must be remembered that in essence one is conducting a differential diagnosis. Thus it is important to consider “coincidental AEFI” – i.e. an AEFI due to something other than the vaccine product, immunization error or immunization anxiety. All reasonable alternative etiological explanations should be considered, including:
 - pre-existing illness;
 - newly acquired illness;
 - spontaneous occurrence of an event without known risk factors;
 - emergence of a genetically programmed disease;
 - other exposures to drugs or toxins prior to the event;
 - surgical or other trauma that leads to a complication;
 - a manifestation of, or complication of, a coincidental infection that was present before or at the time of immunization, or was incubating, but was not apparent at the time of immunization.
- Prior evidence that the vaccine in question could cause a similar event in the vaccinee. The concept of “rechallenge”, which is more commonly used in the assessment of causality in medicines, has been helpful for certain vaccine event considerations (e.g. Guillain-Barré syndrome (GBS) after tetanus toxoid vaccination, where GBS occurred on three separate occasions in the same individual within weeks of administration of tetanus toxoid).³

3. Investigation of signals

The assessment of whether a particular vaccine is likely to cause a particular AEFI takes into account all evidence from individual cases of AEFI, as well as surveillance data and, where applicable, cluster investigations and nonclinical data. A review of the corresponding adverse event reports should be performed to verify that the available documentation is strong enough to suggest a new potential causal association, or a new aspect of a known association, in order to justify further evaluation of the signal.

3 Relapsing neuropathy due to tetanus toxoid. Report of a case. J Neurol Sci. 1978 Jun;37(1-2):113-25. Pollard JD, Selby G. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/308529> (accessed 26 March 2019)

The objective of signal evaluation is to draw conclusions on the presence or absence of a suspected causal association between an adverse event and a vaccine, and to identify the need for additional data collection or for risk minimisation measures. This may also prompt the regulatory authorities to request the marketing authorisation holder (MAH) for an additional analysis of its available data on a particular event under investigation.



IV.

Case selection for causality assessment of AEFI

IV. Case selection for causality assessment of AEFI

The selection of cases for causality assessment should focus on:

- serious AEFI¹ that results in death, is life-threatening, requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, results in persistent or significant disability/incapacity, or is a congenital anomaly/birth defect;
- the occurrence of events above the expected rate or of unusual severity;
- signals generated as a result of individual or clustered cases as these could signify a potential for large public health impact.

WHO recommends that other AEFI should also be assessed if the reviewing team or review committee decides that causality needs to be determined as a special case or in order to conduct special studies. Such AEFI could include:

- AEFI that may have been caused by immunization error (e.g. bacterial abscess, severe local reaction, high fever or sepsis, BCG lymphadenitis, toxic shock syndrome);
- significant events of unexplained cause occurring up to 30 days after a vaccination (and that are not listed on the product label);
- events causing significant parental or community concern (e.g. hypotonic hyporesponsive episode (HHE), febrile seizures).

Prerequisites for causality assessment

AEFI are usually reported through passive or stimulated passive surveillance, and less frequently from active surveillance systems. Timely reporting of AEFI followed by appropriate and detailed investigation are important. The information and evidence that is collected during a good quality AEFI investigation holds the key for a successful evaluation of the event, the circumstances of its occurrence and provides vital clues for the probable cause of its occurrence.

The WHO standard investigation form² and the WHO aide memoire for AEFI investigation³ can provide guidance for an investigation. However it is critical to remember that these guidance documents may not address all circumstances and situations that may emerge during the investigation. Good investigators provide additional evidence to the assessors by their critical thinking and problem solving abilities, rigorous attention to detail to ensure

1 *Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance. Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance.* Geneva, Council for International Organizations of Medical Sciences, 2012. See: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf (accessed 26 March 2019).

2 http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/investigation/AEFI_investigation_form_2Dec14.pdf (accessed 26 March 2019).

3 http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/investigation/New_aide-memoire_AEFI.pdf (accessed 26 March 2019).

that nothing is missed, excellent oral communication skills when interviewing stakeholders and the ability to document and prepare good reports and dossiers of investigations.

An AEFI should fulfill four prerequisites before causality assessment, namely:

- The AEFI case investigation should have been completed. Premature assessments with inadequate information could mislead the classification of the event.
- All details of the case should be available at the time of assessment. Details should include documents pertaining to the investigation as well as laboratory and autopsy findings as appropriate.
- There must be a “valid diagnosis” (as explained below) for the unfavourable or unintended sign, abnormal laboratory finding, symptom or disease in question.
- All vaccines and medicines that were administered before the event should be identified.

Who should do causality assessment?

To ensure that the prerequisite criteria described above are met and to ensure broader acceptance of the findings, causality assessment of AEFI should ideally be performed by a reviewing team or committee of reviewers whose areas of expertise could include paediatrics, neurology, general medicine, forensic medicine, pathology, microbiology, immunology and epidemiology. Other external medical experts should be invited for the review of specific events.⁴ The committee needs to be independent and have support from, and work in close communication with both the immunization programme and the National Regulatory Authority (NRA). However, in many countries and situations this broad level of expertise may not be available and existing human resources need to be used for the causality assessment of AEFI.

A drug safety committee evaluating Adverse Drug Reactions (ADR) may need to be specifically trained on AEFI causality assessment before the committee acquires sufficient expertise in assessing the causality of AEFI.

Countries requiring special technical expertise (such as special training on AEFI causality assessment or advice on laboratory tests) in causality assessment should contact the respective WHO country office or WHO regional office. Assistance is also available from WHO at global level.⁵

4 WHO | Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following immunization. http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aeft_surveillance/en/ (accessed 26 March 2019).

5 Contact: Department of Essential Medicines and Health Products, World Health Organization, 20 avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland. Tel: +41 22 791 4468; Fax: +41 22 791 4227; e-mail: gvs@who.int. The web link is http://www.who.int/immunization_safety/en/.



V.

Steps for causality assessment of an individual adverse event following immunization

V. Steps for causality assessment of an individual adverse event following immunization

The revised process envisages the causality assessment of an individual AEFI case in relation to a particular vaccine. If multiple vaccines are given simultaneously, the reviewers will have to assess causality separately for each suspected vaccine.

Causality assessment has four steps, as follows:

- Step 1: Eligibility. The first step aims to determine if the AEFI case satisfies the minimum criteria for causality assessment as outlined below.
- Step 2: Checklist. The second step involves systematically reviewing the relevant and available information to address possible causal aspects of the AEFI.
- Step 3: Algorithm. The third step obtains a trend as to the causality with the information gathered in the checklist.
- Step 4: Classification. The fourth step categorizes the AEFI's association to the vaccine or vaccination on the basis of the trend determined in the algorithm.

The worksheet used for the causality assessment of an individual AEFI case is presented in Annex 1. This can be used by the reviewers to arrive at a decision on causality. WHO has developed an e-tool that will help assessors perform an AEFI causality assessment both online (on computers) and both online and offline modes on tablets and iPads. Details are available at http://www.who.int/vaccine_safety/causality-assessment-software-EN/en/

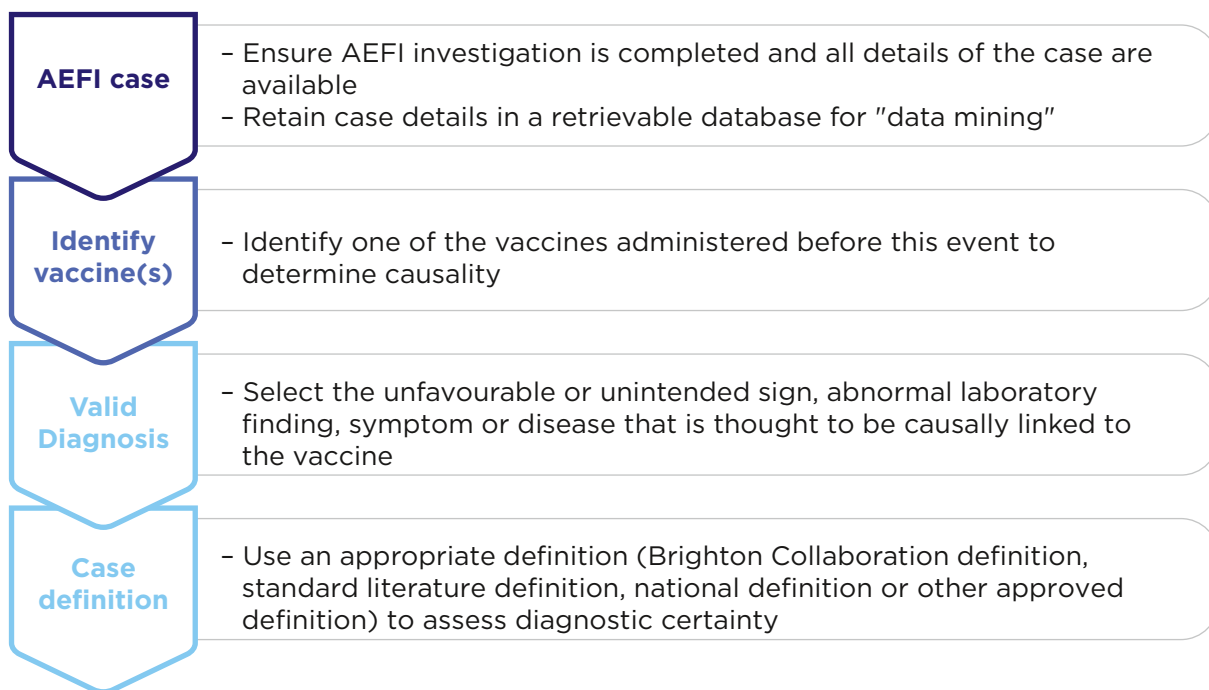
Cases ineligible for causality assessment are those where the amount of information initially available to the assessor is so limited that the assessment cannot be initiated. For example, if the name of the vaccine or the valid diagnosis are not available at the time of assessment.

Unclassifiable cases occur in instances where the reviewer is able to initiate an assessment, but during the process of discovers that some key elements are unavailable to permit a logical classification.

In either situation, reasons for not proceeding with the classification have to be provided

Step 1: Eligibility

Fig. 1. Causality assessment – Eligibility



Before proceeding with causality assessment, it is necessary first to confirm that the vaccine was administered *before* the event occurred (Fig. 1). This can be ascertained by eliciting from the relevant informants a very detailed and careful history and physical findings. It is also essential to have a valid diagnosis for the reported AEFI, which could be an unfavourable or unintended sign, an abnormal laboratory finding, a symptom or a disease.

The valid diagnosis refers to the extent to which the unfavourable or unintended sign, abnormal laboratory finding, symptom or disease is defined, and whether it is well founded and corresponds accurately to the event being assessed. Validity can help determine what types of tests and tools to use, and can help to make sure that the methods used are not only correct but that they also truly measure the event in question.

For instance, a diagnosis of "altered consciousness" can be defined by a spectrum of terms by various observers. Among such terms are: clouding of consciousness, confusional state, delirium, lethargy, stupor, dementia, hypersomnia, vegetative state, coma and brain death. Many of these terms mean different things to different people.¹ For a reliable and objective means of recording a person's conscious status, the clinician uses a standard tool such as the Glasgow Coma Scale.

1 Tindall SC. Level of consciousness. Chapter 57 in: Walker HK, Hall WD, Hurst JW. *Clinical methods. The history, physical, and laboratory examinations*, 3rd edition. Boston, MA, Butterworths, 1990.

The valid diagnosis should meet a standard case definition (or it could also be a syndromic case definition). If available, it is best to adopt the Brighton Collaboration case definition which can be accessed online.² However, when a valid diagnosis exists but a case definition does not; case definitions can be adopted from standard medical literature or national guidelines, or may also be adopted locally by the reviewers. If the reported event does not have a valid diagnosis, the AEFI cannot be classified and additional information should be collected to arrive at a valid diagnosis.

At this stage it is also essential for the reviewers to define the “causality question” (Fig. 2). Examples of causality questions are:

- “Has the vaccine A caused hepatomegaly?” (an example of an unfavourable or unintended sign).
- “Has the vaccine B caused thrombocytopenia?” (an example of a laboratory finding).
- “Has the patient complained that the vaccine C caused itching?” (an example of a symptom).
- “Has the vaccine D caused meningitis?” (an example of a disease).

Fig. 2. Causality question

Create your question on causality here

Has the _____ vaccine / vaccination caused _____ (The event for review in step 2 - valid diagnosis)

It is important that, if an AEFI is reported and does not meet the eligibility criteria, attempts should be made to collect additional information to ensure that the criteria are met. AEFI cases where the causality question cannot be created by an assessor is categorized as “ineligible”. All cases reported (including ineligible cases) should be stored in a repository (preferably electronic) so that they can be accessed when additional information becomes available through reports of similar cases or through periodic data mining.

For a given assessment only one valid diagnosis and one vaccine administered can be assessed at one time. If multiple vaccines are administered to the patient at the same time, each vaccine should be assessed separately; when faced with multiple presumptive diagnoses, the reviewer should consider doing a separate causality assessment for each diagnosis. Likewise for a cluster of AEFI, each individual case must be assessed separately.

² See: <https://www.brightoncollaboration.org/> (accessed 26 March 2019).

One cannot gather a group of cases within a cluster and attempt a collective causality assessment of such a group within a cluster of cases.

At this point of the assessment, the assessor has to make a decision if the information that is available at hand is sufficient to proceed, if not the assessment should be temporarily kept in abeyance (ineligible) until the basic information is obtained.

Step 2: Checklist

The checklist (Table 1) contains elements to guide the reviewers as they collate the evidence needed for a case review.

Table 1. The causality assessment checklist

	Y	N	UK	NA	Remarks
I. Is there strong evidence for other causes?					
1. In this patient, does the medical history, clinical examination and/or investigations, confirm another cause for the event?	☐	☐	☐	☐	
II. Is there a known causal association with the vaccine or vaccination?					
Vaccine product					
1. Is there evidence in published peer reviewed literature that this vaccine may cause such an event if administered correctly?	☐	☐	☐	☐	
2. Is there a biological plausibility that this vaccine could cause such an event?	☐	☐	☐	☐	
3. In this patient, did a specific test demonstrate the causal role of the vaccine ?	☐	☐	☐	☐	
Vaccine quality					
4. Could the vaccine given to this patient have a quality defect or is substandard or falsified?	☐	☐	☐	☐	
Immunization error					
5. In this patient, was there an error in prescribing or non-adherence to recommendations for use of the vaccine (e.g. use beyond the expiry date, wrong recipient etc.)?	☐	☐	☐	☐	
6. In this patient, was the vaccine (or diluent) administered in an unsterile manner?	☐	☐	☐	☐	
7. In this patient, was the vaccine's physical condition (e.g. colour, turbidity, presence of foreign substances etc.) abnormal when administered?	☐	☐	☐	☐	
8. When this patient was vaccinated, was there an error in vaccine constitution/preparation by the vaccinator (e.g. wrong product, wrong diluent, improper mixing, improper syringe filling etc.)?	☐	☐	☐	☐	
9. In this patient, was there an error in vaccine handling (e.g. a break in the cold chain during transport, storage and/or immunization session etc.)?	☐	☐	☐	☐	
10. In this patient, was the vaccine administered incorrectly (e.g. wrong dose, site or route of administration; wrong needle size etc.)?	☐	☐	☐	☐	

	Y	N	UK	NA	Remarks
Immunization anxiety (Immunization stress related responses - ISRR)					
11. In this patient, could this event be a stress response triggered by immunization (e.g. acute stress response, vasovagal reaction, hyperventilation, dissociative neurological symptom reaction etc)?	☐	☐	☐	☐	
II (time): Was the event in section II within the time window of increased risk (i.e. 'Yes' response to questions from II 1 to II 11 above)					
12. In this patient, did the event occur within a plausible time window after vaccine administration?	☐	☐	☐	☐	
III. Is there strong evidence against a causal association?					
1. Is there a body of published evidence (systematic reviews, GACVS reviews, Cochrane reviews etc.) against a causal association between the vaccine and the event?	☐	☐	☐	☐	
IV. Other qualifying factors for classification					
1. In this patient, did such an event occur in the past after administration of a similar vaccine?	☐	☐	☐	☐	
2. In this patient, did such an event occur in the past independent of vaccination?	☐	☐	☐	☐	
3. Could the current event have occurred in this patient without vaccination (background rate)?	☐	☐	☐	☐	
4. Did this patient have an illness, pre-existing condition or risk factor that could have contributed to the event?	☐	☐	☐	☐	
5. Was this patient taking any medication prior to the vaccination?	☐	☐	☐	☐	
6. Was this patient exposed to a potential factor (other than vaccine) prior to the event (e.g. allergen, drug, herbal product etc.)?	☐	☐	☐	☐	

Note: Y: Yes; N: No; UK: Unknown; NA: Not applicable.

The checklist is designed to assemble information on the patient-immunization-AEFI relationship in the following key areas:

- evidence for other causes;
- association of the event and the vaccine/vaccination with the vaccine product(s), immunization error or immunization anxiety (if there is an association, it is also important to find out if the event occurred within an plausible time window);
- evidence against a causal association;
- other qualifying factors for classification such as previous history of a similar event, the background rate of the event, pre-existing, present and past health conditions, potential risk factors, other medications, exposure to triggering factors etc.

The checklist and the questions are described in Table 1 with some suggestive examples. It is essential that all questions in the checklist be answered with any one of the options, "Yes", "No", "Unknown" or "Not applicable". When there is a positive response to any question, ("Yes" response), it is essential to provide an explanation for the positive response in the corresponding row under remarks. It will be observed that sometimes explanations for other responses ("No", "Unknown" or "Not applicable") are also important

to determine causality; therefore it is essential that the “Remarks” column is used to provide detailed explanation on the reasons. Please note that the list of examples and illustrations provided are not exhaustive.

I. Is there strong evidence for other causes?

In judging whether a reported association is causal, it is necessary to determine the extent to which researchers have taken other possible explanations into account and have effectively ruled out such alternative explanations.

I.1 In this patient, does the medical history, clinical examination and/or investigations, confirm another cause for the event?

A detailed history, clinical examination and investigations including laboratory tests in the patient may help to identify other conditions such as other diseases and congenital anomalies that could have caused the event. For example:

- The death of a teenage girl in the United Kingdom following vaccination with the human papilloma virus (HPV) vaccine was initially attributed to the vaccine. A post-mortem found it to be due to a malignant mediastinal tumour.³
- About a quarter of patients with Guillain-Barré syndrome have had a recent *Campylobacter jejuni* infection.⁴ A prior history of a diarrhoeal illness a week or two before vaccination may be a clue that the GBS is a coincidental event relative to immunization because it was due to the same agent that caused the diarrhoeal illness prior to vaccination.
- Japanese encephalitis vaccine was blamed for a viral encephalitis outbreak in Uttar Pradesh, India in 2007. Investigations (into the seasonality as well as the epidemiological, clinical and laboratory profile of cases) later suggested that accidental consumption of the *Cassia occidentalis* beans by the children concerned was responsible for the disease which was not encephalitis as initially believed but a syndrome of acute hepato-myoenkephalopathy.⁵
- In the United States, a review of the 2014 – 2015 Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) data reveals that many of the death reports following MMR vaccine involved children with serious pre-existing medical conditions or were likely unrelated to vaccination (e.g., coincidental). A thorough review of medical records, autopsy reports and death certificates by US FDA and CDC physicians indicated no concerning patterns that would suggest a causal relationship with the MMR vaccine and death.⁶

3 See HPV vaccine in the clear at: <http://www.nhs.uk/news/2009/09September/Pages/Cervical-cancer-vaccine-QA.aspx> (accessed 26 March 2019).

4 Hughes RAC et al. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*, 2005, 366(9497):1653–1666. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16271648> (accessed 26 March 2019).

5 Correspondence: *Cassia occidentalis* toxicity causes recurrent outbreaks of brain disease in children in Saharanpur. *Indian Journal of Medical Research*, 2008, 127:413–414. See: <http://medind.nic.in/iby/t08/i4/ibyt08i4p413.pdf> (accessed 26 March 2019).

6 Elaine R. Miller et al. Deaths following vaccination: What does the evidence show? *Vaccine*. 2015 Jun 26 ; 33(29) : 3288–3292. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4599698/> (accessed 26 March 2019).

II. Is there a known causal association with the vaccine or vaccination?

To determine if there is a known causal association with the vaccine or vaccination, all relevant information including statements obtained from the patient, parent or guardian, treating physician and health care providers, supervisors, and community members during investigation are invaluable. In addition, hard evidence such as case records, laboratory records, immunization documents, photographs etc. collected by the investigator are very important. The vaccine package insert and the vaccine reaction rate information sheets⁷ also provide supporting information. This will help the assessor to determine if the event is vaccine product related, quality defect related, immunization error or stress related or if the event was coincidental. It is important to be alert in order to detect new events with unknown causality (signals) particularly with new vaccines such as the Malaria vaccine, Dengue vaccine etc. that have been recently developed and approved for use in some countries.

Vaccine product(s)

II.1 Is there evidence in published peer reviewed literature that this vaccine may cause such an event even if administered correctly?

The purpose of a vaccine is to induce immunity by causing the recipient's immune system to react to the vaccine. The vaccine reactions rate information sheet of WHO and the package insert of the vaccines describe some of the common vaccine reactions that are expected to occur. Minor AEFI such as local site reactions such as redness and pain at injection site, systemic symptoms such as malaise and signs such as fever that result as part of the immune response are common. In addition, some of the vaccine's components (e.g. adjuvant) can lead to minor reactions. Minor AEFI brought to the notice of the health care system need to be reported but detailed AEFI investigation and causality assessment for such cases are not necessary unless a cluster is suspected.

It is rare for vaccines to produce serious adverse events due to the vaccine's inherent properties when administered correctly. For example:

- An extremely rare adverse event associated with OPV use is the vaccine-associated paralytic poliomyelitis (VAPP), which may occur in vaccine recipients or their contacts. The overall risk of VAPP is estimated at between 1 and 2.9 cases per million doses of trivalent OPV administered.⁸
- A causal association between measles-mumps-rubella (MMR) vaccine and idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) was confirmed using immunization/hospital admission record linkage. The absolute risk within six weeks of immunization was 1 in 22,300 doses.⁹

7 http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/ (accessed 26 March 2019).

8 WHO vaccine reaction rate information sheet – Polio http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/polio_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1

9 Miller E et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Archives of Disease in Childhood*, 2001, 84:227–229 (doi:10.1136/adc.84.3.227) <http://adc.bmj.com/content/84/3/227> (accessed 26 March 2019).

WHO has developed information sheets that provide details on expected adverse reaction rates of selected vaccines, including monovalent, multivalent and combined vaccines. They provide details of minor and severe adverse reactions (local and systemic) following immunization. Expected rates of vaccine reactions have been included if available in published literature. The information sheets are handy references for assessment. The same can be accessed at http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/

II.2 Is there a biological plausibility that this vaccine could cause such an event?

Biological plausibility – or biological mechanisms as an additional qualifying factor – can be invoked only when a laboratory finding or a symptom/sign are similar and consistent with the natural history and physiopathology of the infection or antigen. Evidence regarding biological plausibility, however, can never prove causality. At best, biological plausibility adds an additional piece of supportive evidence. For example:

- Acute cerebellar ataxia is a proven complication of wild type varicella zoster virus (VZV) infection with an estimated incidence of five per 100 000 infections among children aged five years and under.¹⁰ Since the wild virus causes acute cerebellar ataxia, it is biologically plausible that the attenuated vaccine virus could also result in this complication of VZV infection in certain vaccinees. However, existing evidence is still not sufficient to confirm or reject this hypothesis so it remains a theoretical possibility based on biological plausibility.¹¹
- Some attenuated mumps vaccines, like mumps disease, are associated with aseptic meningitis. The lack of a standardized clinical case definition of aseptic meningitis and criteria for CSF evaluation complicates the interpretation of available data and may increase the probability of higher “case” ascertainment influenced by factors other than the vaccine strain.¹²

II. 3 In this patient, did a specific test demonstrate the causal role of the vaccine?

- As an example, aseptic meningitis has been known to be a complication of mumps vaccination. Among 630 157 recipients of trivalent MMR vaccine containing the Urabe Am9 mumps vaccine, there were at least 311 meningitis cases suspected to be vaccine-related. In 96 of these 311 cases, Urabe Am9 mumps vaccine virus was isolated from cerebrospinal fluid.¹³

10 Van der Maas NA et al. Acute cerebellar ataxia in the Netherlands: a study on the association with vaccinations and varicella zoster infection. *Vaccine*, 2009, 27(13):1970–1973 (Epub 2009 Jan 30). See: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19186201> (accessed 26 March 2019).

11 Institute of Medicine. *Adverse effects of vaccines: evidence and causality*. Washington, DC, National Academies Press, 2012. See: http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13164 (accessed 26 March 2019).

12 Bonnet M-C et al. Mumps vaccine virus strains and aseptic meningitis. *Vaccine*, 2006, 24(49–50):7037–7045. See: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.06.049> (accessed 26 March 2019).

13 Sugiura A. Aseptic meningitis as a complication of mumps vaccination. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1991, 10(3):209–213. See: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2041668> (accessed 26 March 2019).

- *Mycobacterium bovis* vaccine strain in BCG can be isolated in children who develop suppurative adenitis because of vaccination at non-recommended sites or with improper technique.¹⁴

Vaccine quality

II. 4 Could the vaccine given to this patient have a quality defect or is substandard or falsified?

A vaccine quality defect-related reaction is an AEFI that is caused or precipitated by one or more quality defects of the vaccine product including its administration device as provided by the manufacturer.

Investigations into an outbreak of suppurative lymphadenitis with a particular brand of BCG vaccine in Singapore showed that of the 283 cases of lymphadenitis identified, 76% were suppurative. A spike in suppurative lymphadenitis cases was seen in the 2011 vaccinated cohort, with an incidence rate of 3.16 per 1000 vaccinees, as compared to 0.71 to 0.85 per 1000 in the 2009, 2010 and 2012 cohorts. Detailed investigations identified the likely cause of the outbreak to be batch-related, arising from manufacturing issues encountered by the manufacturer, after ruling out vaccine administration-related and host-related factors.¹⁵

Death due to a vaccine quality defect has been only infrequently found through the course of history, primarily due to incomplete inactivation of a live vaccine.¹⁶ Almost all such cases have occurred over 60 years ago. For example, in 1929 in the city of Lubeck, Germany, 72 of 252 infants vaccinated with BCG died because of contamination of the vaccine with a live human tuberculosis strain. In 1955, in the Cutter Incident in the United States incomplete activation of the oral polio vaccine resulted in 56 cases of paralytic polio and 5 deaths. This incident triggered the tightening of regulatory measures and strict monitoring of vaccine manufacturing all over the world.¹⁷

Sometimes vaccines are falsified and are designed specifically to deceive patients, healthcare professionals and procurers into thinking that they are genuine. Others are substandard due to poor manufacturing practices or degradation of the product during distribution and storage. It is important that all steps are taken to ensure that all administered vaccines are authentic and procured from trusted and licensed outlets. Prior to vaccination, the responsible immunization staff should

14 Francesco d'Aleo, Roberta Bonanno, Antonella Lo Presti Costantino, Salvatore Arena, Angelina Midiri, Giuseppe Mancuso, Carmelo Biondo, and Concetta Beninati. *JMM Case Reports* (2015). A case of abscess after BCG vaccine in an immunocompetent child without other clinical signs <http://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/jmmcr/2/6/jmmcr000103.pdf?expires=1514904704&id=id&accname=guest&checksum=40770A8F97BF8B4BA10F7FA8956CDE7D> (accessed 26 March 2019).

15 Investigations into an outbreak of suppurative lymphadenitis with BCG vaccine SSI® in Singapore, Sally Bee Leng Soh et al *Vaccine* 32 (2014) 5809–5815. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25173482> (accessed 26 March 2019).

16 An approach to death as an adverse event following immunization, Michael S. Gold *Vaccine* 34 (2016) 212–217. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26608326> (accessed 26 March 2019).

17 Offit, Paul A, MD. The Cutter Incident, 50 Years Later. *The New England Journal of Medicine*; Boston 352:14 (Apr 7, 2005): 1411–2. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp048180> (accessed 26 March 2019).

- Examine the packaging for its condition, spelling mistakes or grammatical errors etc.
- Check registration number, manufacturing and expiry dates as shown on the label
- Ensure the product looks correct, is not discoloured, degraded etc.

Substandard (authorized vaccines that fail to meet either their quality standards or specifications) or falsified vaccines (vaccines that deliberately/fraudulently misrepresent their identity, composition or source) have been detected from all over the world. WHO has received reports of falsified vaccines for yellow fever¹⁸, meningitis pentavalent^{19,20,21} and rabies vaccines.²²

Immunization error

Immunization error describes an AEFI that is caused by inappropriate vaccine handling, prescribing or administration and that therefore, by its nature, is preventable. In many countries several serious AEFI are precipitated by immunization errors. In such situations, immunization error has to be ruled out first during an AEFI investigation. An immunization error-related reaction may lead to a solitary event or a cluster of events associated with immunization.

II.5 In this patient, was there an error in prescribing or non-adherence to recommendations for use of the vaccine (e.g. use beyond the expiry date, wrong recipient, etc.)?

It is essential that vaccines are used in accordance with the indications, contraindications, dosage, storage conditions, reconstitution procedures etc. outlined in the package insert. Each vaccine from a different manufacturer may have different specifications and failure to comply with them can result in AEFI. For example:

- systemic and/or local reactions following administration of an incorrect dose;
- systemic and/or local reactions following administration of the wrong product or administration to an individual in an incorrect age group;
- vaccine failure, systemic and/or local reactions following administration of the product that was stored in non-recommended storage conditions;
- vaccine failure if a live attenuated product is given too soon after blood products or at an age when maternally transferred antibody could interfere with the replication required to induce an immune response

18 World Health Organization: Medical Product Alert N° 2/2016: Falsified AMARIL yellow fever vaccines circulating in South East Asia. http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Alert2_2016_Fev_Falsified_AMARILyellow-fever-vaccine_searo_en.pdf?ua=1 (accessed 26 March 2019).

19 World Health Organization: Medical Product Alert No. 2/2015: Falsified Meningitis Vaccines circulating in West Africa. http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/AlertWHO2.2015MENGEVAX_EN.pdf?ua=1 (accessed 26 March 2019).

20 World Health Organization: Medical Product Alert N° 1/2017: Falsified Meningococcal ACWY Vaccine circulating in West Africa. http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/drug_alert1-2017/en/ (accessed 2 January 2018).

21 World Health Organization: Medical Product Alert No. 3/2015: Falsified Meningitis Vaccines circulating in West Africa UPDATE. http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/VF_MenomuneAlertENversion.pdf?ua=1 (accessed 26 March 2019).

22 Reemerging Rabies and Lack of Systemic Surveillance in People's Republic of China. *Emerg Infect Dis.* 2009 Aug; 15(8): 1159-1164. Xianfu Wu et al, https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/8/08-1426_article (accessed 26 March 2019).

- failure to screen and identify absolute contraindication which may have caused an expected AEFI

II.6 In this patient, was the vaccine (or diluent) administered in an unsterile manner?

Poor vaccination technique e.g. touching the hypodermic needle can cause abscess. Children immunized with contaminated vaccine (usually the bacterium *Staphylococcus aureus*) become unwell within a few hours. Injection site inflammation (redness, swelling and pain) high fever, rigors, vomiting, diarrhoea, rash and septic shock (toxic shock syndrome) may occur. Deaths have been reported due to septic shock. Bacterial culture of the vial contents, if still available, or of local tissue can confirm the source of the infection.²³

II.7 In this patient, was the vaccine's physical condition (e.g. colour, turbidity, presence of foreign substances etc.) abnormal when administered?

Abnormal colour, turbidity or presence of visible contaminants may be the first indication that the vaccine contents are abnormal or unsterile and may have caused an AEFI such as injection site abscess.

II.8 When this patient was vaccinated, was there an error in vaccine constitution/ preparation by the vaccinator (e.g. wrong product, wrong diluent, improper mixing, improper syringe filling etc.)?

AEFI including deaths have resulted because of accidental use of the wrong product or the wrong diluent. This may occur because of improper storage and/or improper selection.²⁴ Vaccine failure can result if the entire content is not dissolved when freeze-dried vaccines are used or if the cold chain is not maintained properly. Errors in drawing up vaccine into syringes may result in AEFI due to excess filling or vaccine failure due to inadequate filling.

II.9 In this patient, was there an error in vaccine handling (e.g. a break in the cold chain during transport, storage and/or immunization session etc.)?

Exposure to excess heat or cold as a result of inappropriate transport, storage or handling of the vaccine (and its diluent where applicable) may result in:

- vaccine failure as a result of inactivation of the active vaccine components;
- systemic or local reactions due to changes in the physical nature of the vaccine, such as agglutination of aluminium-based excipients in freeze-sensitive vaccines.

23 Simon PA et al. Outbreak of pyogenic abscesses after diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccination. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1993, 12(5):368–371. See: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8327295> (accessed 26 March 2019).

24 Bundy DG et al. Pediatric vaccination errors: application of the "5 rights" framework to a national error reporting database. *Vaccine*, 2009, 27(29):3890–3896 (Epub 2009 Apr 23). See: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19442422> (accessed 26 March 2019).

Reconstituted vaccines used beyond the prescribed time and recommended maintenance conditions can result in vaccine failure and/or disease in the recipient (e.g. toxic shock syndrome).

II.10 In this patient, was the vaccine administered incorrectly (e.g. wrong dose, site or route of administration; wrong needle size etc.)?

A variety of AEFI may result from incorrect administration of a vaccine. For example:

- neurological, muscular, vascular or bone injury from the use of an incorrect injection site, equipment or technique;
- systemic and/or local reactions following administration of an incorrect dose;
- sterile abscess following subcutaneous instead of intramuscular injection of alum adjuvanted vaccines – usually a result of using a needle that is too short to reach the muscle layer.

Immunization anxiety (Immunization stress related responses - ISRR)

An “immunization anxiety related reaction” is the current terminology used to describe a range of signs and symptoms that describe an AEFI arising from anxiety about the immunization. However, this term does not capture all elements of such events and also some AEFIs that may not manifest with typical symptoms of anxiety.²⁵ WHO has proposed to refer to such events as “Immunization stress related responses (ISRR)²⁶”. The terminology of ISRR are described as follows,

- The word **immunization** is used in this context to describe the process of administering the vaccine and to include the time period before, during and after vaccine administration. **Stress (response)** is used to include the array of symptoms and signs that may occur.
- **Response** recognizes that the manifestation of and reaction to stress. This is complex and involves a combination of biological factors occurring within an individual combined with his or her own psychological strengths and vulnerabilities within a particular social context (the biopsychosocial context).

II.11 In this patient, could this event be a stress response related to immunization ?

The types of stress responses related to immunization include, but are not limited to, acute stress responses, vasovagal reactions and dissociative neurological symptom reaction, with or without non-epileptic seizures (previously referred to as conversion disorders). For example:

- In September 1998, more than 800 young people in Jordan believed they had suffered from side-effects such as fever, feeling faint, headaches and dizziness, chest tightness and hypotension following administration of tetanus-diphtheria toxoid vaccine administered

25 Anxiety-related adverse events following immunization (AEFI): A systematic review of published clusters of illness. Anagha Loharikar et al, Vaccine 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29198916> (accessed 2 January 2018).

26 Weekly epidemiological record 25 January 2019, No 4, 2019, 94, 45–52. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/279829/WER9404.pdf?ua=1> (accessed 3 April 2019)

at school; 122 of them were admitted to hospital. For the vast majority of the young people, the symptoms did not result from the vaccine but arose from mass psychogenic illness. A review of the literature showed, however, that this mass reaction was similar in many ways to previous outbreaks, even though the underlying causes varied.²⁷

- On 7 May 2007, 720 girls aged 12–17 years received 4vHPV at a girls school in metropolitan Melbourne. Within 2 hours of vaccination, 26 girls presented to the school's sick bay with symptoms including dizziness, syncope and neurological complaints. Four of them were hospitalized with a range of symptoms, including palpitations, dizziness, syncope or collapse, weakness and aphasia. Without evidence of an organic aetiology or similar reports of AEFI elsewhere after the initiation of population vaccination with 4vHPV using the same vaccine batch, it is highly likely that this cluster was the result of a ISRR to mass vaccination in a school setting.²⁸ Other studies on HPV vaccine administration in adolescents have similar findings.²⁹

Adolescents, especially if immunized in mass clinical settings, are more prone to have an ISRR which may manifest as a non-epileptic seizure.³⁰

II (time): Was the event in section II within the time window of increased risk (i.e. 'Yes' response to questions from II 1 to II 11 above)?

II. 12 In this patient, did the event occur within a plausible time window after vaccine administration?

It is important to confirm if the event took place within a "plausible" time window of increased risk. This is applicable to all questions under II. For example:

- The "plausible" time window for VAPP is between 4 and 40 days. A case classified as a recipient VAPP is a person who has onset of acute flaccid paralysis (AFP) 4–40 days after receiving OPV, isolating Sabin virus and with neurological sequelae compatible with polio 60 days after the onset of paralysis.³¹ Thus cases with AFP onset less than 4 days or over 40 days after receiving OPV and isolating Sabin virus in the stool are not classified as recipient VAPP.
- Syncope usually occurs very rapidly after immunization. In a large case series study conducted in the United States spanning over six years, of 697 cases of syncope

27 Kharabsheh S et al. Mass psychogenic illness following tetanus-diphtheria toxoid vaccination in Jordan. *Bulletin of the World Health Organization*, 2001, 79(8):764–770. See: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11545334> (accessed 26 March 2019).

28 Jim P Buttery et al. Mass psychogenic response to human papillomavirus vaccination, *The Medical Journal of Australia*, Volume 189, Number 5, 1 September 2008. <https://www.mja.com.au/journal/2008/189/5/mass-psychogenic-response-human-papillomavirus-vaccination> (accessed 26 March 2019).

29 Diana M Bernard et al. The domino effect: adolescent girls' response to human papillomavirus vaccination *Med J Aust* 2011; 194 (6): 297–300. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21426284> (accessed 26 March 2019).

30 Syncope after vaccination — United States, January 2005–July 2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2008, 57(17):457–460. See: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18451756> (accessed 26 March 2019).

31 Case definition: poliomyelitis. Pan American Health Organization. See: <http://www.paho.org/english/ad/fch/im/PolioCaseDefinition.htm> (accessed 26 March 2019).

evaluated, 63% occurred 5 minutes or less, 89% occurred 15 minutes or less, and 98% occurred 30 minutes or less after vaccination.³²

III. Is there strong evidence against a causal association?

III.1 Is there a body of published evidence (systematic reviews, GACVS reviews, Cochrane reviews etc.) against a causal association between the vaccine and the event?

An AEFI that is initially thought to be due to a vaccine may, after investigation, be found to be explained by a similar manifestation caused by another factor. For example:

- In recent years, some researchers hypothesized that measles vaccine may be associated with autism. A series of studies were reviewed by the GACVS and also the IOM Committee to review adverse effects of vaccines. Both groups concluded that no evidence exists of a causal association between MMR vaccine and autism or autistic disorders.^{33,34}
- A 2003 Institute of Medicine (IOM) report “Immunization Safety Review: Vaccination and Sudden Unexpected Death in Infancy.” The committee reviewed scientific evidence focusing on sudden unexpected death in infancy and looked for possible relationships between SIDS and vaccines. Based on all the research findings they reviewed, the committee concluded that vaccines did not cause SIDS.³⁵

IV. Other qualifying factors for classification

Sections I to III outline the strong evidence for or against causality for most cases of AEFI. Below are some additional factors that support the above observations. If the AEFI is still unclassified, these qualifying factors provide reviewers with indications on causality.

IV. 1 In this patient, did such an event occur in the past after administration of a similar vaccine?

The occurrence of an AEFI after a previous dose of a similar vaccine should be handled cautiously. In specialized settings, vaccination schedules can continue taking appropriate precautions. For example:

- Revaccinations have to be avoided in patients with a history of anaphylaxis after vaccine injection because of the potential risk of recurrent anaphylaxis. However, without diagnostic work-up, vaccine allergy remains a presumption and necessary vaccinations may be unjustifiably withheld. Diagnostic testing should be performed after

32 Syncope after immunization. Braun MM et al Arch Pediatr Adolesc Med. 1997 Mar;151(3):255-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9080932> (accessed 26 March 2019).

33 *MMR and autism*. World Health Organization. See: http://www.who.int/vaccine_safety/topics/mmr/mmr_autism/en/ (accessed 26 March 2019).

34 *Adverse effects of vaccines: evidence and causality*. United States Institute of Medicine. See: <https://www.nap.edu/catalog/13164/adverse-effects-of-vaccines-evidence-and-causality> (accessed 26 March 2019).

35 Immunization Safety Review: Vaccinations and Sudden Unexpected Death in Infancy. <http://www.nationalacademies.org/hmd/Reports/2003/Immunization-Safety-Review-Vaccinations-and-Sudden-Unexpected-Death-in-Infancy.aspx> (accessed 26 March 2019).

suspected vaccination-induced anaphylaxis in order to rule out IgE-mediated allergy to the incriminated vaccine and its constituents and to enable future vaccinations with the tested compounds. Therefore, a history of anaphylaxis after vaccination may not be an absolute contraindication for revaccination.³⁶

- Revaccination of children who have a past history of an AEFI appears safe (with the exception of anaphylaxis and encephalopathy). A special immunization service should be part of a comprehensive immunization programme.³⁷

IV. 2 In this patient did such an event occur in the past independent of vaccination?

It is important to verify if a similar event occurred in the vaccinee and family in the past independent of immunization. For example:

- Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease, affecting 10-20% of children. Measles vaccination has been reported to have contradictory effects on incidence of Atopic dermatitis in children. A study to determine the influence of measles vaccination on the progression of atopic dermatitis in infants showed that measles vaccination not only does not aggravate Atopic dermatitis, but may also improve some of the immunological parameters of this allergic disease. Thus for example if a 24-month-old child receives MMR immunization and two days later presents with a diagnosis of atopic dermatitis, a careful clinical history, may reveal that the child may have developed atopic dermatitis previously and had experienced frequent flares in the past.³⁸

IV. 3 Could the current event have occurred in this patient without vaccination (background rate)?

Knowledge of the background incidence of events which may occur in temporal relationship with a vaccine is essential for assessing a cluster of events in terms of the strength of the signal it may provide. For example:

- A nationwide population based cohort study determining the background rates of disease in a population in Denmark to assess vaccine safety in childhood and mass immunisation showed that the incidence of outcome diagnoses spanned from 0.32 per 100 000 patient years for autoimmune thrombocytopenia to 189.82 per 100 000 patient years for seizure. Seasonal differences were most pronounced for anaphylactic shock, seizure, and multiple sclerosis. Even for rare outcomes, numerous events were predicted in the hypothetical vaccine cohort, for example 20 cases of type 1 diabetes

36 Seitz CS et al. Vaccination-associated anaphylaxis in adults: diagnostic testing ruling out IgE-mediated vaccine allergy. *Vaccine*, 2009, 27(29):3885–3889. See: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19428162> (accessed 26 March 2019).

37 Gold M et al. Re-vaccination of 421 children with a past history of an adverse vaccine reaction in a special immunization service. *Archives of Disease in Childhood*, 2000, 83:128–131 (doi:10.1136/adc.83.2.128). See: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10906018> (accessed 26 March 2019).

38 Hennino A et al. Influence of measles vaccination on the progression of atopic dermatitis in infants. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2007, 18:385–390. See: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617807> (accessed 26 March 2019).

mellitus, 19 of juvenile or rheumatoid arthritis, eight of facial nerve palsy, and five of multiple sclerosis per 1000 000 children would occur within 42 days after vaccination.³⁹

- In Israel, during the early phases of the annual influenza immunization campaign in October 2006, four deaths occurred among elderly vaccinees and the campaign was temporarily halted for an investigation. It was determined that the expected death rate among similarly aged vaccinees within seven days of a vaccine exposure was 0.01 to 0.02% and this rate had been constant for several years prior to the apparent signal. The background rate for death in the population was relatively high as a result of age (>75 years) and comorbid conditions (e.g. diabetes, cardiovascular disease, homebound status).⁴⁰

IV. 4. Did this patient have an illness, pre-existing condition or risk factor that could have contributed to the event ?

During an AEFI investigation, by obtaining a detailed history, clinical examination and laboratory investigation in a patient may unravel other intrinsic pre-existing illness, health conditions or risk factors that may have precipitated the AEFI. For example:

- Severe Myoclonic Epilepsy in infancy (SMEI, or Dravet syndrome) is a drug-resistant epilepsy that occurs in the first year of life of previously healthy children. The main clinical features are prolonged and repeated febrile and afebrile generalized or unilateral convulsive seizures. In the course of the epilepsy, cognitive deterioration becomes evident, and interictal myoclonus, clumsiness and ataxia appear. One third of the children with SMEI show de novo mutations of the SCN1A gene, and additional familial genes probably contribute to the phenotype.⁴¹ Vaccination might trigger earlier onset of Dravet syndrome in children who, because of an SCN1A mutation, are destined to develop the disease. However, vaccination should not be withheld from children with SCN1A mutations because it was found that there was no evidence that vaccinations before or after disease onset affect outcome.⁴²
- It has been observed that the risk of disseminated BCG disease is increased several hundred fold in HIV-infected infants compared to the documented risk in HIV-uninfected infants. Recent evidence shows that children who were HIV-infected when vaccinated with BCG at birth, and who later developed AIDS, were at increased risk of developing disseminated BCG disease. Since risks outweigh benefits for BCG vaccination for infants who are known to be HIV infected with or without signs or reported symptoms

39 Use of population based background rates of disease to assess vaccine safety in childhood and mass immunisation in Denmark: nationwide population based cohort study. Thomas A Rasmussen et al BMJ. 2012; 345: e5823. Published online 2012 Sep 17. doi: 10.1136/bmj.e5823. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3444137/> (accessed 26 March 2019).

40 Kokia ES et al. Deaths following influenza vaccination — background mortality or causal connection? Vaccine, 2007, 25(51):8557–8561. See: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006121> (accessed 26 March 2019).

41 Markus Wolff, Catherine Cass'e-Perrot and Charlotte Drave; Epilepsia, 47(Suppl. 2):45–48, 2006 Blackwell Publishing, Inc. International League Against Epilepsy Severe Myoclonic Epilepsy of Infants (Dravet Syndrome): Natural History and Neuropsychological Findings <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105460> (accessed 26 March 2019).

42 Anne M McIntosh et al, The Lancet Volume 9, No. 6, p592–598, June 2010; Effects of vaccination on onset and outcome of Dravet syndrome: a retrospective study <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20447868> (accessed 26 March 2019).

of HIV infection. WHO recommends that these infants should not be immunized with BCG vaccine.⁴³

IV. 5 Was this patient taking any medication prior to the vaccination?

Medications are known to cause adverse reactions and, when given concurrently with vaccine(s), must be considered as possible coincidental causes of an observed AEFI. For example:

- Stevens-Johnson syndrome that occurs nine days after vaccination in an individual on a sulfa antibiotic could be a coincidental event (due to the sulfa drug) or a vaccine product-related reaction (due to the vaccine).

IV.6 Was this patient exposed to a potential risk factor (other than vaccine) prior to the event (e.g. allergen, drug, herbal product etc)?

Prior exposure to extrinsic risk factors/toxins may be a clue to the possibility that an AEFI is a coincidental event. One should also consider the possibility of an interaction between a risk factor/toxin and vaccine in causing the AEFI. For example:

- A patient who undergoes a surgical procedure a week prior to vaccination (with an apparently normal post-operative period), may present with fever the day after immunization. One needs to determine if the fever (which is an AEFI) is a coincidental event (to vaccination) that occurred as a late complication of surgery or if it is due to the vaccine or vaccination (product-related, quality defect-related, or immunization error-related).
- An AEFI involving hair loss in a patient on chemotherapy who was given HBV vaccine may be a coincidental event due to the chemotherapy or may be a vaccine product-related reaction following immunization with HBV vaccine.⁴⁴
- Accidental ingestion and drug interaction are known causes of carbamazepine toxicity. Less well recognized is the possibility that influenza vaccination may significantly increase carbamazepine blood levels.⁴⁵

Step 3: Algorithm

After the checklist is completed, data related to the association under investigation is ready to be applied to the algorithm. The algorithm aims to be a roadmap for the decision-making of the reviewers but it does not, and should not, take away the expert and deductive logical process inherent in linking a diagnosis to its potential cause. The stepwise approach of

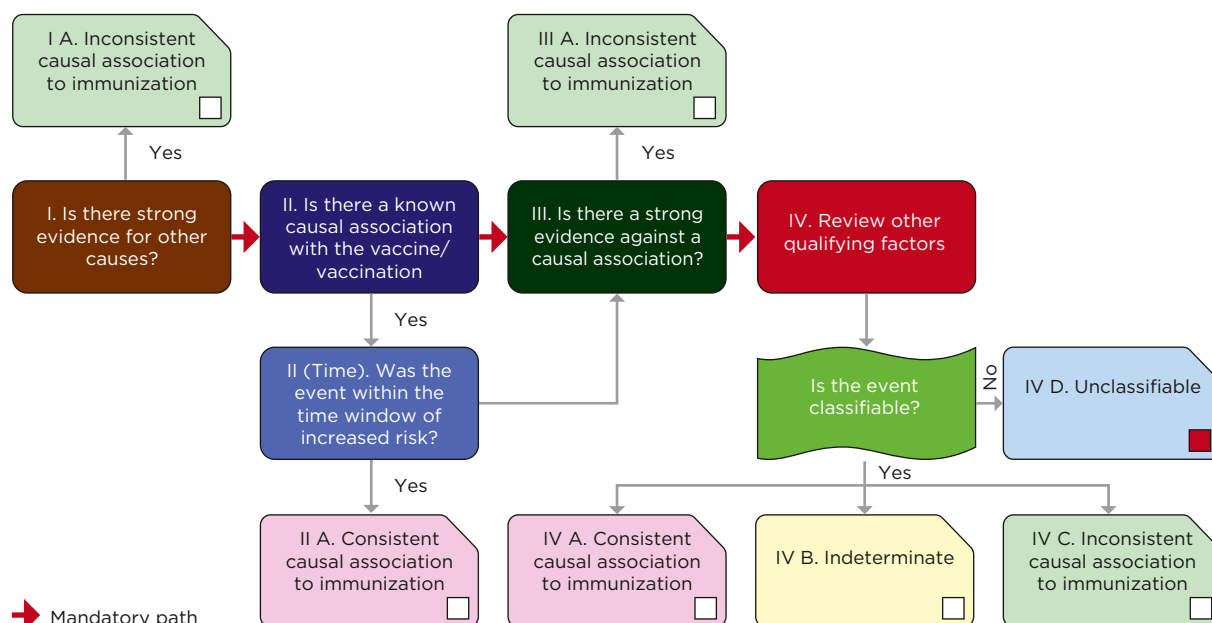
43 Weekly Epidemiological Record, NO. 21, 25 May 2007. <http://www.who.int/wer/2007/wer8221.pdf> (accessed 26 March 2019).

44 Wise RP et al, Hair loss after routine immunizations. JAMA. 1997 Oct 8;278(14):1176-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9326478> (accessed 26 March 2019).

45 Robertson WC Jr. Carbamazepine toxicity after influenza vaccination. *Pediatric Neurology*, 2002, 26(1):61-63. See: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887899401003320> (accessed 2 January 2018).

the algorithm helps to determine if the AEFI could be consistent or inconsistent with an association to immunization, an indeterminate outcome or unclassifiable (Fig. 3).

Fig. 3. Causality assessment algorithm



The algorithm allows the reviewers to focus logically and document their observations to the appropriate conclusions. “Yes” responses in the checklist should have corresponding conclusions in the algorithm. The boxes on the mandatory path (red arrow) correspond to the four major sections in the checklist (I to IV). It is essential that the reviewers evaluate all four boxes using the responses in the checklist. The conclusions are colour-coded green if the conclusion is inconsistent with a causal association to immunization; red if it is consistent with a causal association to immunization; yellow if it is indeterminate; and blue if the event is unclassifiable.

During the initial stages of the assessment when considering the eligibility (step 1), the reviewer may consider the available information to be sufficient for initiating the causality assessment process. However after completing the checklist (step 2), it may be discovered that the information is insufficient to arrive at a definite conclusion. At this stage of the review, the reviewer may decide to categorize the case as “Unclassifiable” (check-box marked in red in Fig 3) and specify the missing information that prevents the classification of the case.

Summarizing the responses in the checklist adjacent to the corresponding conclusion or as a summary note at this point will enable the reviewers to have a transparent “dashboard view” of their conclusions and the logic for arriving at them.

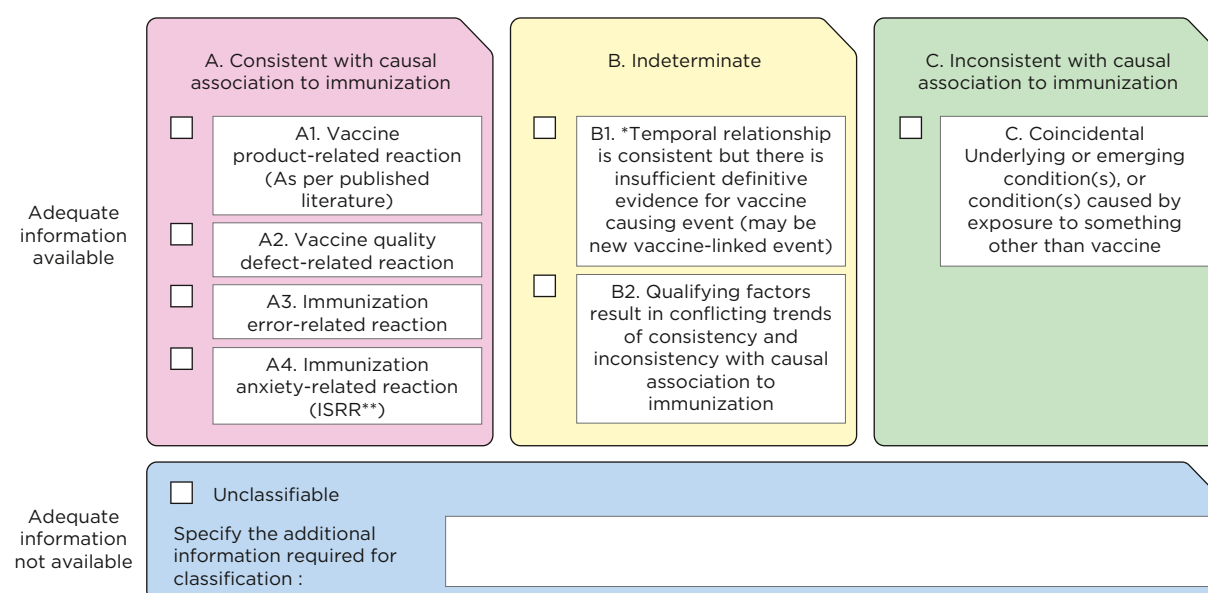
Responses IA, IIA and IIIA have greater strength and these conclusions have greater weight. When the conclusion is “unclassifiable”, the reviewers should determine the

reasons and document why classification was not possible and all attempts should be made to obtain the necessary supporting evidence for classification.

Step 4: Classification

The final classification has been adapted from *Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance. Report of the CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance*.⁴⁶ The cause-specific definitions provide clarity on “A. Consistent causal association to immunization” and “C. Inconsistent causal association to immunization” (coincidental). The association is considered “B. indeterminate” when adequate information on the AEFI is available but it is not possible to assign it to either of the above categories. The details are presented in Fig. 4.

Fig. 4. Causality assessment classification



*B1 : Potential signal and maybe considered for investigation

** Immunization stress related response

The final classification is based on the availability of adequate information.

⁴⁶ *Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance. Report of the CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance*. Geneva, Council for International Organizations of Medical Sciences, 2012. http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf (accessed 26 March 2019)

I. Case with adequate information for causality conclusion

A case with adequate information for causality conclusion can be classified as follows:

A. Consistent causal association to immunization

- A1. Vaccine product-related reaction; or
- A2. Vaccine quality defect-related reaction; or
- A3. Immunization error-related reaction; or
- A4. Immunization anxiety-related reaction/Immunization stress related response (ISRR).

B. Indeterminate

- B1. Temporal relationship is consistent but there is insufficient definitive evidence that vaccine caused the event (it may be a new vaccine-linked event). This is a potential signal and needs to be considered for further investigation.
- B2. Reviewing factors result in conflicting trends of consistency and inconsistency with causal association to immunization (i.e. it may be vaccine-associated as well as coincidental and it is not possible clearly to favour one or the other).

C. Inconsistent causal association to immunization (coincidental)

This could be due to underlying or emerging condition(s) or conditions caused by exposure to something other than vaccine.

II. Case without adequate information for causality conclusion

As mentioned above, such cases are categorized as “unclassifiable” and requires additional information for further review of causality. The available information on unclassifiable cases should be placed in a repository or an electronic database which should be periodically reviewed to see if additional information is available for classification and to perform analyses for identifying signals.



VI.

Summarizing the logic of AEFI causality assessment

VI. Summarizing the logic of AEFI causality assessment

Causality assessment is performed with the available information and resources that are at the reviewers' disposal at a given point in time. The information and resources may be adequate or inadequate. If a case that is initially evaluated as eligible for classification when assessed is found to have inadequate information, causality assessment is not possible and the case is categorised as unclassifiable. Even with adequate information, the precision of causality is largely determined by the expertise, experience and skill of the assessors (Fig. 5).

It must be remembered that at the individual level it is usually not possible to establish a definite causal relationship between a particular AEFI and a particular vaccine on the basis of a single AEFI case report. Different cases, when systematically reviewed, may reveal conflicting findings that have to be debated by a group of experts before a clearer picture of causality emerges. It is possible that there may be more than one conclusion on causality by the same reviewers. The final decision on prioritizing the choices logically needs to be made after discussion and arriving at a consensus.

The categories “Consistent causal association to immunization” and “Inconsistent causal association to immunization” (coincidental) are clearly outlined in the *Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance*¹ and are described in the next chapter. With available evidence, several cases would still be classified as “indeterminate”. This must be discussed by the assessment team to determine if there is a signal or if additional investigation or special tests are needed.

¹ *Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance. Report of the CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance.* Geneva, Council for International Organizations of Medical Sciences, 2012. http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf (accessed 26 March 2019)

Fig. 5. Summary of classification logic**Summarize the classification logic in the order of priority:**

With available evidence, we could conclude that the most likely classification is _____ because:

1. _____

2. _____

With available evidence, we could NOT classify the case because _____

Causality can change when additional information becomes available either about the same case or about similar cases. For example, a case of narcolepsy after AS03 adjuvanted H1N1 influenza Pandemrix® vaccine may currently be classified as a likely vaccine product related AEFI, while the same case would have been classified as coincidental or indeterminate prior to establishing the association between narcolepsy and influenza vaccine in 2010 by scientific evidence.² Resource constraints such as non-availability of autopsy facilities and special laboratory tests (such as the tryptase test as an indicator of mast cell activation in anaphylaxis) can modify interpretations.

² Markku Partinen et al. Increased Incidence and Clinical Picture of Childhood Narcolepsy following the 2009 H1N1 Pandemic Vaccination Campaign in Finland. Plos One Published: March 28, 2012. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0033723> (accessed 26 March 2019)



VII.

Underlying mechanisms for the classification of adverse events following immunization

VII. Underlying mechanisms for the classification of adverse events following immunization

A. Consistent causal association to immunization

A1 and A2. Vaccine product-related and vaccine quality defect-related reactions

Vaccines are designed to induce a response by the immune system which involves a complex interaction between the vaccine antigens, the adjuvant (if present), antigen-presenting cells, lymphocytes and multiple immune mediators (cytokines). This interaction is important to the development of the desired immunity against the specific vaccine-preventable disease. However, the immune response in a vaccinee may manifest as relatively common and mild adverse reactions to the vaccine(s), such as redness and swelling at the injection site, or fever. Homeostatic mechanisms usually limit the inflammatory response so that such reactions are short-lived and have no lasting consequence. Uncommonly, the immune response to one or more vaccine components may result in a longer-lasting and more severe adverse reaction. Rarely, the immune response may cause a life-threatening allergic reaction.

It is important to note that vaccine product-related reactions may unmask a predisposition in certain high-risk individuals to other adverse events that would not occur in the majority of vaccinees. For example, fever is a relatively common inflammatory response following vaccination. For most vaccinees the fever is of short duration and there are no associated adverse reactions. However, in children with an underlying seizure disorder, or in infants and toddlers with a tendency to have febrile seizures, the fever may trigger a seizure. Other events that cause fever, such as respiratory infection, could also trigger a seizure. In such cases, the seizures result from a combination of an inherent property of the vaccine that caused fever and underlying factors in the vaccinee that lowered the threshold for seizure associated with fever.

Vaccine product-related and vaccine quality defect-related reactions are as follows:

- Reactions associated with the route and/or site of administration of the vaccine product or vaccinee-specific characteristics:
 - Bell's palsy following intranasal administration of an inactivated intranasal influenza vaccine¹ where the causative mechanism was attributed to the vaccine composition combined with the mode of administration;
 - pain at the time of injection and associated physiological responses.
- Immune-mediated vaccine reaction:
 - local reactions, with involvement of the injection site, due to one or more vaccine components, i.e.
 - non-granulomatous inflammation with or without regional lymphadenitis: extensive limb swelling e.g. post-DTaP vaccination², mild, moderate or severe local inflammation, manifest as one or more of swelling, redness, pain, local tenderness and induration; granulomatous inflammation at the injection site with or without regional lymphadenitis (most commonly related to BCG vaccine);
 - multisystem (generalized) reactions due to one or more vaccine components, i.e.
 - systemic inflammatory response (e.g. fever or lethargy)
 - mast cell degranulation
 - IgE mediated hypersensitivity (anaphylaxis),
 - non-IgE mediated hypersensitivity (reactions in this group are commonly referred to as anaphylactoid reactions),
 - disseminated granulomatous reaction (e.g. disseminated BCG in immunodeficient hosts)
 - immune complex mediated reaction (serum sickness reaction);
 - organ-specific reactions due to one or more vaccine components, i.e.
 - auto-immune or undefined mechanism
 - central nervous system (e.g. demyelinating conditions such as GBS post-influenza vaccination),
 - blood (e.g. thrombocytopenia post-MMR vaccination),
 - skin (e.g. rashes after vaccination, including urticarial).
- Reactions as a consequence of replication of vaccine-associated microbial agent(s) in the vaccinee or in a close contact of the vaccinee. The microbial agent(s) could be:
 - an attenuated vaccine agent;
 - a wild-type vaccine agent due to insufficient inactivation during the manufacturing process;
 - a contaminant introduced into vaccine during the manufacturing process.

1 Margot Mutsch et al, Use of the Inactivated Intranasal Influenza Vaccine and the Risk of Bell's Palsy in Switzerland. N Engl J Med 2004; 350:896-903 February 26, 2004. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14985487> (accessed 26 March 2019)

2 Margaret B. Rennels et al, Extensive Swelling After Booster Doses of Acellular Pertussis-Tetanus-Diphtheria Vaccines Pediatrics January 2000, Volume 105 / Issue 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10617749> (accessed 26 March 2019)

A3. Immunization error-related reaction

The emphasis for AEFI in this category is their preventable nature. Thus the classification mechanism focuses on the nature of the error rather than on the biological process(es) giving rise to the specific AEFI. Nevertheless, many of the AEFI in this category result from the same or similar processes as those that underlie vaccine product-related or vaccine quality defect-related reactions. Immunization error-related reactions are described below.

- Error in vaccine handling:
 - exposure to excess heat or cold as a result of inappropriate transport, storage or handling of the vaccine (and its diluent where applicable), resulting in:
 - failure to cause adequate immune response as a result of inactivation of the active vaccine components
 - systemic or local reactions due to changes in the physical nature of the vaccine, such as agglutination of aluminium-based excipients in freeze-sensitive vaccines;
 - Use of a product after the expiry date, resulting in:
 - failure to cause adequate immune response as a result of loss of potency or non-viability of an attenuated product.
- Error in vaccine prescribing or non-adherence to recommendations for use:
 - failure to adhere to a contraindication, resulting in:
 - anaphylaxis following administration of a vaccine to an individual known to have an immune-mediated hypersensitivity to one or more components
 - disseminated infection with attenuated live vaccine agent following administration to an individual with a known immunodeficiency when contraindicated e.g. HIV positive persons receiving BCG vaccine³;
 - failure to consider appropriately warnings or precautions for vaccine use;
 - failure to adhere to vaccine indications or prescription (dose or schedule), resulting in:
 - systemic and/or local reactions following administration of an incorrect dose
 - systemic and/or local reactions following administration of the wrong product or administration to an individual in an incorrect age group
 - vaccine failure if a live attenuated product is given too soon after blood products or at an age when maternally transferred antibody could interfere with the replication required to induce an immune response
 - neurological, muscular, vascular or bone injury due to incorrect injection site, equipment or technique.

3 BCG vaccines: WHO position paper. Weekly epidemiological record 23 February 2018, No 8, 2018, 93, 73–96. <http://www.who.int/wer>

- Error in administration:
 - use of an incorrect diluent or injection of a product other than the intended vaccine, resulting in:
 - failure to vaccinate due to incorrect diluent
 - reaction due to the inherent properties of whatever was administered other than the intended vaccine or diluent;
 - incorrect sterile technique or inappropriate procedure with a multidose vial, resulting in:
 - infection at the site of injection due to a microbial contaminant introduced during administration of the vaccine
 - infection beyond the site of injection due to a microbial contaminant introduced during administration of the vaccine;
 - failure to ensure a safe environment during and immediately following immunization, resulting in:
 - head and other bodily injuries during a syncopal episode post-immunization;
 - inadvertent administration of vaccine to someone for whom it was not intended (e.g. via a needlestick injury or splash to the eye depending, on the vaccinee characteristics).

A4. Immunization anxiety-related reaction (Immunization stress related responses - ISRR)

Stress responses to immunization can be triggered and may manifest just prior to, during, or after immunization. It is called Immunization stress related responses (ISRR). ISRR includes

1. Acute stress response including a vasovagal reaction
 - Most immunization stress-related responses (e.g. fainting, palpitations, hyperventilation etc) occur in the immediate time period surrounding a vaccine administered by the injectable route. Symptoms may manifest immediately before, during, or after immunization. Unlike other types of AEFI that always present following immunization, an immunization stress-related response may occur prior to immunization in anticipation of the procedure. Such responses maybe precipitated by pain, fear, prolonged standing, sight of a needle, sight of blood, caregiver and peer behaviours or responses or even a crowded and/or overheated environment where immunization takes place. An acute stress response or vasovagal reaction is usually transient and resolves spontaneously.
2. Dissociative Neurological Symptom Reaction including non-epileptic seizures
 - Dissociative neurological symptoms and signs can include weakness or paralysis, abnormal movements or limb posturing, gait irregularities, speech difficulties, and non-epileptic seizures with no apparent physiological basis. The symptoms and signs may take many hours to days to develop after immunization. Dissociative neurological

symptom reactions or disorders appear to be more common in females. They are not typically diagnosed in infants. In children, dissociative neurological symptom reactions more typically manifest with a single symptom. Dissociative neurological symptom reactions/disorders are thought to be the result of numerous factors interacting at different levels: psychological factors (e.g., traumatic experiences); vulnerabilities (e.g., age, personality factors, gender, pre-existing anxiety or depression); factors that shape the symptom manifestation (e.g., witnessing symptoms in others); triggering factors (e.g., situations, circumstances); and factors explaining why the symptoms persist (e.g., coping strategies).

- One form of a dissociative neurological symptom reaction presents with non-epileptic seizures. Non-epileptic seizures are also often referred to as pseudo seizures or psychogenic seizures. Non-epileptic seizures are events resembling an epileptic seizure, but without the characteristic neural discharges associated with epilepsy. Non-epileptic seizures are seen as involuntary and may be a response to high autonomic arousal. Individuals experiencing non-epileptic seizures may or may not report feeling fearful or anxious before the event. They may manifest as a variety motor and sensory symptoms without any neurological signs to demonstrate an organic basis. Non-epileptic seizures are less common in early childhood (youngest age reported 5 years) and appear to increase in prevalence in adolescence. This is typically a diagnosis of “exclusion”.

B. Indeterminate

B1. Consistent temporal relationship but insufficient evidence for causality

In this case, the temporal relationship is consistent but there is insufficient definitive evidence for vaccine causing the event (it may be a new vaccine-linked event). The details of such AEFI cases should be maintained in a national database. Over time, as more similar vaccines are administered and if similar events are reported from one or multiple sources, the recorded cases will help to identify a signal suggesting a new potential causal association, or a new aspect of a known association, between a vaccine and an event or a set of related events.

B2. Conflicting trends of consistency and inconsistency with causality

Reviewing factors may result in conflicting trends of consistency and inconsistency with causal association to immunization. Even with adequate information, these AEFI cases cannot be clearly categorized because the outcomes of investigation may give contradictory conclusions. There could be clear pointers indicating that the event is related to the vaccine or the vaccination and at the same time there could also be clear evidence that the vaccine cannot be responsible.

C. Inconsistent causal association to immunization (coincidental)

AEFI can result from underlying or emerging conditions of the vaccine as well as from external exposures that can cause harm independent of immunization. These include, but are not limited to, the following:

Underlying or emerging condition(s) in the vaccine

Such underlying or emerging conditions could include:

- manifestation or complication of a congenital or inherited underlying disease condition or birth injury;
- manifestation or complication of an underlying acquired disease condition that may or may not have been diagnosed prior to immunization;
- psychogenic illness.

Conditions caused by exposure to external factors

Conditions caused by factors other than vaccine could include:

- infection due to agents such as bacteria, viruses, fungi or parasites;
- adverse reaction due to recent or concomitant medication or use of illicit substances;
- allergic and other hypersensitivity reactions due to exposure to allergens other than those present in the vaccine;
- injury due to exposure to environmental toxins;
- injury due to trauma, including surgery.



VIII.

Initiating action after causality assessment of an AEFI

VIII. Initiating action after causality assessment of an AEFI

Determining causality is not an end in itself. The lessons learned from the assessment should provide insights and guidance for the technical, immunization programme and administrative managers on the causes and the logical next steps – including training, research, modifying systems, refining tools and so on – to avoid and/or minimize recurrences.

A. Consistent causal association to immunization

National immunization programmes need to establish standard protocols for responding to AEFI. These have to be decided by a national committee and approved by the existing decision-making system in the country.

A1. Vaccine product-related reaction

- It will be necessary to follow protocols adopted by each country when such cases are confirmed.

A2. Vaccine quality defect-related reaction

- If this reaction is related to a particular lot or batch, the distribution of the lot or batch has to be ascertained and specific instructions must be provided on the utilization or non-utilization of the lot or batch.
- It is important to inform the national regulatory authority and the marketing authorization holder about the AEFI.
- WHO should be contacted through the Organization's local country office or the WHO Uppsala Monitoring Centre (<http://www.who-umc.org/>) and the information communicated to ensure that other countries using the vaccine are alerted.
- Substandard and/or falsified vaccines when detected should be reported to the local Ministry of Public Health / National Medicines Regulatory Authorities/ National Pharmacovigilance Centre and the WHO Global Surveillance and Monitoring System for Substandard and Falsified medical products at rapidalert@who.int. Further information is available at www.who.int/medicines/regulation/ssffc/en/.

A3. Immunization error-related reaction

- Training and capacity-building are critical to avoid recurrences of such reactions.

A4. Immunization anxiety-related reaction (Immunization stress related response - ISRR)

- Depending on the solitary or cluster nature of the ISRR, there are separate approaches for prevention, diagnosis and management including communications, training and capacity-building to avoid recurrences of such reactions. A quick and targeted history and identification of vulnerable persons prior to vaccination, can help identify individuals with predisposing risk factors for an immunization stress-related response. Addressing factors such as immunization environment, health care provider and family communication, physical position, and psychological strategies like distraction to reduce pain are helpful. All immunizations should be administered in a calm, private and planned environment. Development of trust in the vaccinee and care providers is supported by the health care worker showing both competency and compassion is more likely to be successful in allaying fear and anxiety. Communication should be directed towards the vaccine recipient but also any accompanying parent or guardian (as relevant). Appropriate pain management strategies have to be adopted.

B. Indeterminate

B1. Consistent temporal relationship but insufficient evidence for causality

- The details of such AEFI cases should be maintained in a national database. Later this can help to identify a signal suggesting a new potential causal association, or a new aspect of a known association, between a vaccine and an event or set of related events.

B2. Conflicting trends of consistency and inconsistency with causality

- These cases are classified on the basis of available evidence. If additional information becomes available, the classification can move into a more definitive category. During the assessment, the reviewers should clarify what additional information would be helpful to finalize the causality assessment and should seek information and expertise from national or international resources. The GACVS can be approached for guidance through WHO, particularly when an event is likely to impact the immunization programme significantly.

C. Inconsistent causal association to immunization (coincidental)

- The information and confirmation should be provided to patients, their relatives, the care provider and the community.

D. Ineligible cases and Unclassifiable cases

Cases ineligible for causality assessment are those where the amount of information available to the assessor is limited such that a causality question cannot be created. For example, the reviewer does not have information on the type of vaccines administered to the patient or the clinical details are insufficient to formulate a causality question. Cases may also be considered ineligible prior to the assessment if the investigation is incomplete and the essential information is not available.

Unclassifiable cases occur in instances where the reviewer is able to formulate a causality question, but during the process of assessment discovers that some important elements are missing to enable a logical classification.

For both ineligible and unclassifiable cases, it is important to specify the missing elements and make attempts to obtain the information so that causality assessment could be attempted again. It is essential that the available details of such cases are placed in a central repository that the investigators can revert back to when additional information that would help with the causality assessment is available.

IX.

Conclusion

IX. Conclusion

It is important to recognize that causality assessment of an AEFI in an individual patient is an exercise in medical differential diagnosis. A good clinician does not diagnose diabetes or coronary artery disease on the basis of conflicting or vague information. In the same way, an AEFI should not be causally linked to a vaccine without adequate information.

In WHO's revised AEFI causality assessment process, end-users are encouraged to determine if the minimum criteria for causality assessment eligibility are achieved, use a checklist to identify factors that could have caused the event, recognize a pattern through an algorithm and finally apply the human element in ascertaining causality.

In assessing causality of an AEFI, the human elements of experience, proficiency, resources and teamwork clearly play an important role. Tools like the one described above empower investigators to think about the rationale of an assessment, collect relevant data and help to improve consistency in assessments. WHO has developed an electronic software that can assist with the AEFI causality assessment process using the method described in this manual. The same can be accessed online at <http://gvs-i-aefi-tools.org/>.

There are several models, algorithms and tools (including software) available for causality assessment, each with its own merits and with varying sensitivity and specificity. After a thorough review of the existing methodologies for assessing causality in adverse drug reactions and AEFI, and after pilot-testing of several approaches (including scoring scales, algorithms, questionnaires etc.), this revised scheme was developed by a GACVS working group in consultation with experts from around the world.

There was consensus that it is difficult to create a perfect system that clearly pinpoints the causality of AEFI. The basic steps in the algorithm developed by the Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network was used by the GACVS working group and was developed into the present scheme to make it applicable in multiple settings.¹

¹ Halsey NA et al. Algorithm to assess causality after individual adverse events following immunizations. *Vaccine*, 2012, 30(39):5791–5798 (Epub 2012 Apr 14). See: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22507656> (accessed 26 March 2019)



A.

Annexes

Annex 1: Worksheet for AEFI causality assessment

Step 1 (Eligibility)

Patient ID/Name :	DoB/Age:	Sex: Male/Female
Name one of the vaccines administered before this event	What is the Valid Diagnosis?	Does the diagnosis meet a case definition?

Create your question on causality here

Has the _____ vaccine / vaccination caused _____ (The event for review in step 2 - valid diagnosis)

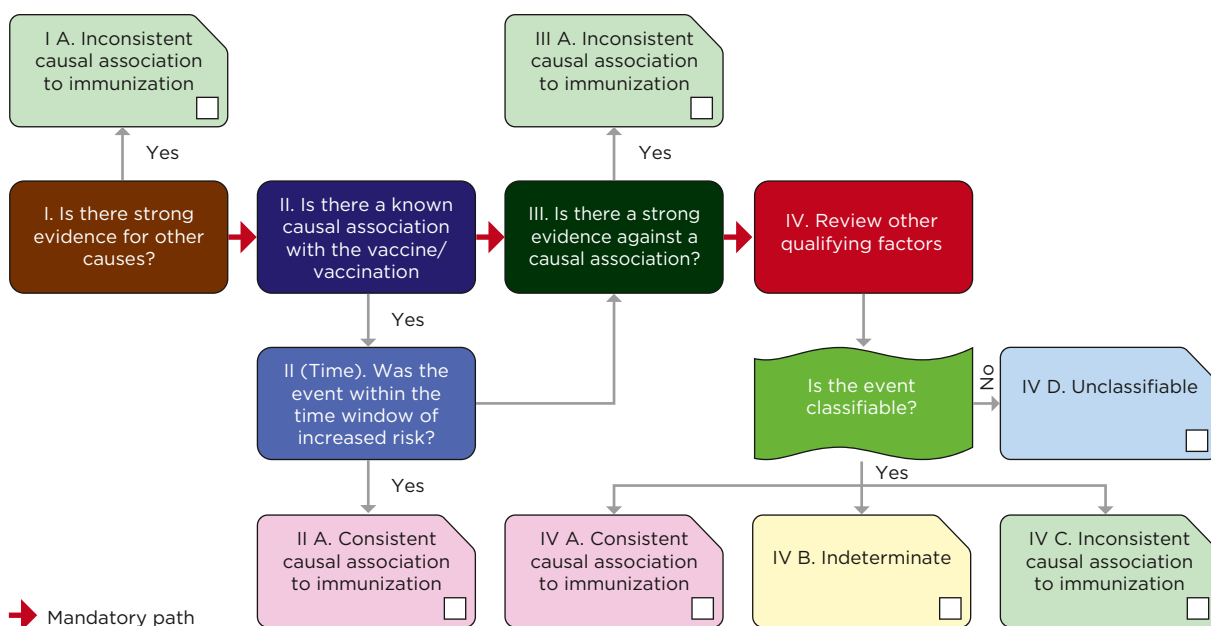
Is this case eligible for causality assessment? Yes/No; If, "Yes", proceed to step 2

Step 2 (Event Checklist) ✓ (check) all boxes that apply

	Y	N	UK	NA	Remarks
I. Is there strong evidence for other causes?					
1. In this patient, does the medical history, clinical examination and/or investigations, confirm another cause for the event?	☐	☐	☐	☐	
II. Is there a known causal association with the vaccine or vaccination?					
Vaccine product					
1. Is there evidence in published peer reviewed literature that this vaccine may cause such an event if administered correctly?	☐	☐	☐	☐	
2. Is there a biological plausibility that this vaccine could cause such an event?	☐	☐	☐	☐	
3. In this patient, did a specific test demonstrate the causal role of the vaccine ?	☐	☐	☐	☐	
Vaccine quality					
4. Could the vaccine given to this patient have a quality defect or is substandard or falsified?	☐	☐	☐	☐	
Immunization error					
5. In this patient, was there an error in prescribing or non-adherence to recommendations for use of the vaccine (e.g. use beyond the expiry date, wrong recipient etc.)?	☐	☐	☐	☐	
6. In this patient, was the vaccine (or diluent) administered in an unsterile manner?	☐	☐	☐	☐	
7. In this patient, was the vaccine's physical condition (e.g. colour, turbidity, presence of foreign substances etc.) abnormal when administered?	☐	☐	☐	☐	
8. When this patient was vaccinated, was there an error in vaccine constitution/ preparation by the vaccinator (e.g. wrong product, wrong diluent, improper mixing, improper syringe filling etc.)?	☐	☐	☐	☐	
9. In this patient, was there an error in vaccine handling (e.g. a break in the cold chain during transport, storage and/or immunization session etc.)?	☐	☐	☐	☐	
10. In this patient, was the vaccine administered incorrectly (e.g. wrong dose, site or route of administration; wrong needle size etc.)?	☐	☐	☐	☐	
Immunization anxiety (Immunization stress related responses - ISRR)					
11. In this patient, could this event be a stress response triggered by immunization (e.g. acute stress response, vasovagal reaction, hyperventilation, dissociative neurological symptom reaction etc.)?	☐	☐	☐	☐	
II (time): Was the event in section II within the time window of increased risk (i.e. "Yes" response to questions from II 1 to II 11 above)					
12. In this patient, did the event occur within a plausible time window after vaccine administration?	☐	☐	☐	☐	
III. Is there strong evidence against a causal association?					
1. Is there a body of published evidence (systematic reviews, GACVS reviews, Cochrane reviews etc.) against a causal association between the vaccine and the event?	☐	☐	☐	☐	
IV. Other qualifying factors for classification					
1. In this patient, did such an event occur in the past after administration of a similar vaccine?	☐	☐	☐	☐	
2. In this patient, did such an event occur in the past independent of vaccination?	☐	☐	☐	☐	
3. Could the current event have occurred in this patient without vaccination (background rate)?	☐	☐	☐	☐	
4. Did this patient have an illness, pre-existing condition or risk factor that could have contributed to the event?	☐	☐	☐	☐	
5. Was this patient taking any medication prior to the vaccination?	☐	☐	☐	☐	
6. Was this patient exposed to a potential factor (other than vaccine) prior to the event (e.g. allergen, drug, herbal product etc.)?	☐	☐	☐	☐	

Note: Y: Yes; N: No; UK: Unknown; NA: Not applicable.

Step 3 (Algorithm) review all steps and ✓ all the appropriate boxes



Notes for Step 3:

Step 4 (Classification) ✓ all boxes that apply

	A. Consistent with causal association to immunization	B. Indeterminate	C. Inconsistent with causal association to immunization
Adequate information available	☐ A1. Vaccine product-related reaction (As per published literature) ☐ A2. Vaccine quality defect-related reaction ☐ A3. Immunization error-related reaction ☐ A4. Immunization anxiety-related reaction (ISRR**)	☐ B1. *Temporal relationship is consistent but there is insufficient definitive evidence for vaccine causing event (may be new vaccine-linked event) ☐ B2. Qualifying factors result in conflicting trends of consistency and inconsistency with causal association to immunization	☐ C. Coincidental Underlying or emerging condition(s), or condition(s) caused by exposure to something other than vaccine
Adequate information not available	☐ Unclassifiable Specify the additional information required for classification :		

*B1 : Potential signal and maybe considered for investigation

** Immunization stress related response

Summarize the classification logic in the order of priority:

With available evidence, we could conclude that the classification is _____ because: _____

With available evidence, we could **NOT** classify the case because: _____

Annex 2. Examples

Example 1: Meningococcal conjugate vaccine and seizures

Presenting problem: A five-month-old male (name PQ), given a second dose of Menjugate vaccine (first dose at age three months); two days post-immunization reported onset of fever – not documented. Five days post-immunization the infant had a right focal seizure and altered level of consciousness. The documented temperature was 39° C. The patient was treated with anticonvulsants and was admitted to hospital. He had persistent seizure activity on the third and fourth days in hospital. He was transferred to a tertiary-care referral paediatric hospital and admitted to the intensive care unit with status epilepticus. Seizures were controlled within 24 hours.

Past medical history: unremarkable good general health; no evidence of immune deficiency

- no prior history of seizures.

Investigations:

- CSF: 61 RBC; 144 WBC; 57% PMN; and 26% lymphocytes;
- protein 1.2; glucose 3.1;
- culture of CSF, pharynx and stool all negative;
- PCR positive for herpes simplex virus;
- MRI showed extensive inflammation of right frontal, parietal and temporal lobes, and a small amount of bleeding into the left temporal lobe;
- EEG showed paroxysmal lateral epileptiform discharges.

An investigation at the immunization session site confirmed the quality, application of correct procedures and technique in vaccine administration.

Treatment and course of illness: Treated with antibiotics and antiviral (acyclovir). The former was discontinued once PCR results were known; the latter was continued for 21 days. Good recovery in hospital on treatment. At discharge the infant was alert and active with normal tone. Home on anticonvulsants.

Note: The case meets the Brighton Collaboration case definition for encephalitis - at a level 2 of diagnostic certainty (evidence of encephalopathy with decreased level of consciousness and associated seizures; multiple indicators of CNS inflammation [temp 39C; CSF pleocytosis; EEG findings consistent with encephalitis; neuroimaging consistent with encephalitis]).

Step 1 (Eligibility)

Patient ID/Name : PQ	DoB/Age: 5 Months	Sex: ✓ Male/Female
Name one of the vaccines administered before this event	What is the Valid Diagnosis?	Does the diagnosis meet a case definition?
Menjugate (Meningococcal Gr C conjugate vaccine)	Meningoencephalitis	Yes (level 2 of Brighton Collaboration)

Create your question on causality here

Has the **Menjugate** vaccine / vaccination caused **Meningoencephalitis** (The event for review in step 2)

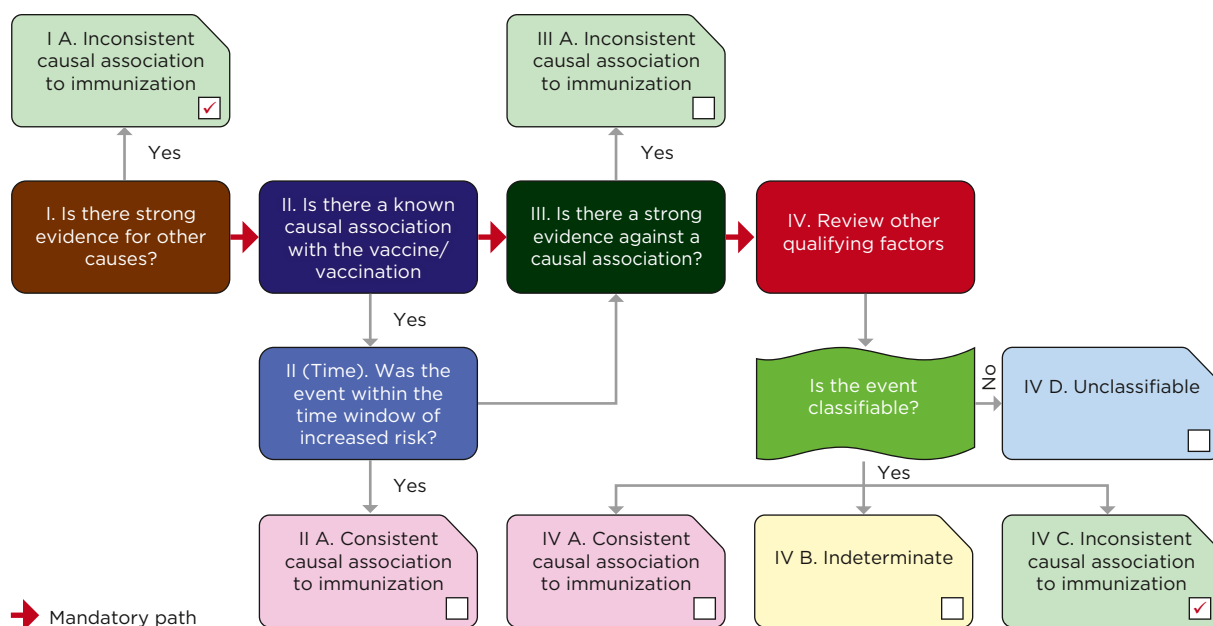
Is this case eligible for causality assessment? ✓ Yes/No; If, "Yes", proceed to step 2

Step 2 (Event Checklist) ✓ (check) all boxes that apply

	Y	N	UK	NA	Remarks
I. Is there strong evidence for other causes?					
1. In this patient, does the medical history, clinical examination and/or investigations, confirm another cause for the event?	☒	☐	☐	☐	Yes – CSF PCR positive for herpes simplex virus
II. Is there a known causal association with the vaccine or vaccination?					
Vaccine product					
1. Is there evidence in published peer reviewed literature that this vaccine may cause such an event if administered correctly?	☐	☒	☐	☐	Unknown – not reported so far in literature
2. Is there a biological plausibility that this vaccine could cause such an event?	☐	☐	☒	☐	Contains inactivated extracts of Neisseria meningitidis group C bacteria
3. In this patient, did a specific test demonstrate the causal role of the vaccine ?	☐	☒	☐	☐	No – CSF PCR positive for herpes simplex virus
Vaccine quality					
4. Could the vaccine given to this patient have a quality defect or is substandard or falsified?	☐	☒	☐	☐	As per investigation report
Immunization error					
5. In this patient, was there an error in prescribing or non-adherence to recommendations for use of the vaccine (e.g. use beyond the expiry date, wrong recipient etc.)?	☐	☒	☐	☐	As per investigation report
6. In this patient, was the vaccine (or diluent) administered in an unsterile manner?	☐	☒	☐	☐	As per investigation report
7. In this patient, was the vaccine's physical condition (e.g. colour, turbidity, presence of foreign substances etc.) abnormal when administered?	☐	☒	☐	☐	As per investigation report
8. When this patient was vaccinated, was there an error in vaccine constitution/ preparation by the vaccinator (e.g. wrong product, wrong diluent, improper mixing, improper syringe filling etc.)?	☐	☒	☐	☐	As per investigation report
9. In this patient, was there an error in vaccine handling (e.g. a break in the cold chain during transport, storage and/or immunization session etc.)?	☐	☒	☐	☐	As per investigation report
10. In this patient, was the vaccine administered incorrectly (e.g. wrong dose, site or route of administration; wrong needle size etc.)?	☐	☒	☐	☐	As per investigation report
Immunization anxiety (Immunization stress related responses - ISRR)					
11. In this patient, could this event be a stress response triggered by immunization (e.g. acute stress response, vasovagal reaction, hyperventilation dissociative neurological symptom reaction etc.)?	☐	☒	☐	☐	Anxiety cannot cause Meningoencephalitis
II (time): Was the event in section II within the time window of increased risk (i.e. "Yes" response to questions from II 1 to II 11 above)					
12. In this patient, did the event occur within a plausible time window after vaccine administration?	☐	☐	☐	☒	Because there are no, "Yes" responses in II.
III. Is there strong evidence against a causal association?					
1. Is there a body of published evidence (systematic reviews, GACVS reviews, Cochrane reviews etc.) against a causal association between the vaccine and the event?	☐	☐	☒	☐	Unknown – hasn't been studied
IV. Other qualifying factors for classification					
1. In this patient, did such an event occur in the past after administration of a similar vaccine?	☐	☒	☐	☐	Child fine after first dose
2. In this patient, did such an event occur in the past independent of vaccination?	☐	☒	☐	☐	Was in good health previously
3. Could the current event have occurred in this patient without vaccination (background rate)?	☒	☐	☐	☐	Several causes for infant meningoencephalitis
4. Did this patient have an illness, pre-existing condition or risk factor that could have contributed to the event?	☐	☐	☒	☐	
5. Was this patient taking any medication prior to the vaccination?	☐	☐	☒	☐	"No" is also ok here
6. Was this patient exposed to a potential factor (other than vaccine) prior to the event (e.g. allergen, drug, herbal product etc.)?	☐	☐	☒	☐	

Note: Y: Yes; N: No; UK: Unknown; NA: Not applicable.

Step 3 (Algorithm) review all steps and ✓ all the appropriate boxes

**Notes for Step 3:**

I A: Because PCR positive for herpes simplex virus. IV C: Because several causes of meningoencephalitis in infants. Could be one of several different infections.

Step 4 (Classification) ✓ all boxes that apply

	A. Consistent with causal association to immunization	B. Indeterminate	C. Inconsistent with causal association to immunization
Adequate information available	☐ A1. Vaccine product-related reaction (As per published literature) ☐ A2. Vaccine quality defect-related reaction ☐ A3. Immunization error-related reaction ☐ A4. Immunization anxiety-related reaction (ISRR**)	☐ B1. *Temporal relationship is consistent but there is insufficient definitive evidence for vaccine causing event (may be new vaccine-linked event) ☐ B2. Qualifying factors result in conflicting trends of consistency and inconsistency with causal association to immunization	☒ C. Coincidental Underlying or emerging condition(s), or condition(s) caused by exposure to something other than vaccine
Adequate information not available	☐ Unclassifiable Specify the additional information required for classification :		

*B1 : Potential signal and maybe considered for investigation

** Immunization stress related response

Example 2: OPV and acute flaccid paralysis

MA, a male child, was born on 29 December 2006 to a farmer couple in a polio endemic country. On 1 July 2009, he suddenly developed inability to use the left upper limb. This was reported by the local health worker to the medical officer on the same day and was investigated on 2 July 2009.

The medical officer obtained the details of the present illness from the parents. MA had a sudden onset of flaccid paralysis in the left arm on 1 July 2009. On the day of paralysis, there was no fever. The paralysis was static (neither ascending nor descending). There was no sensory loss. He did not travel outside his locality for 35 days preceding his illness. There was no history of trauma, no loss of consciousness and no convulsions. Within 30 days prior to the paralysis onset, he had injections in the gluteal region.

Summarize the classification logic in the order of priority:

With available evidence, we could conclude that the classification is **inconsistent (coincidental)** because: There is a clear alternative explanation for the meningoencephalitis (Herpes simplex virus confirmed).

MA had a BCG scar. The health worker mentioned that MA had received three doses of OPV through routine immunization and the parents mentioned that he had over 10 doses of OPV through mass immunization campaigns (SIA). The last OPV before paralysis onset (and stool sample collection) was administered on 7 June 2009 as a part of SIA.

On clinical examination the medical officer observed that the tone was markedly diminished in the left upper limb. There was power of 0/5 in the muscles of the wrist, forearm and upper arm. The biceps, triceps and supinator jerks were diminished. Examination also showed that all other limbs were clinically within the normal range of expected findings. Using a measuring tape, he determined and recorded the circumference of all the limbs.

To test for the presence of enterovirus, two stool specimens were collected on 2 July 2009 and 4 July 2009. Both specimens were of adequate volume and were sent to a WHO-accredited laboratory in good condition (i.e. without desiccation or leakage, with adequate documentation, and with evidence that the cold chain was maintained). The second stool sample isolated Sabin type 1 and Sabin type 2 strains of poliovirus.

The medical officer re-examined MA on 9 September 2009 and observed that the tone was diminished in the left upper limb compared to the right. There was improvement in the power in the muscles of the wrist (4/5), forearm (2/5) and upper arm (2/5). The biceps, triceps and supinator jerks were still diminished. Examination also showed that all other limbs were clinically within the normal range of expected findings. On measuring the limbs, the medical officer determined that there was wasting in the left upper arm.

Step 1 (Eligibility)

Patient ID/Name : MA	DoB/Age: 29.12.2006	Sex: ✓ Male/Female
Name one of the vaccines administered before this event	What is the Valid Diagnosis?	Does the diagnosis meet a case definition?
OPV	AFP	Yes*

Create your question on causality here

Has the **OPV** vaccine / vaccination caused **AFP** (The event for review in step 2)

Is this case eligible for causality assessment? ✓ Yes/No; If, "Yes", proceed to step 2

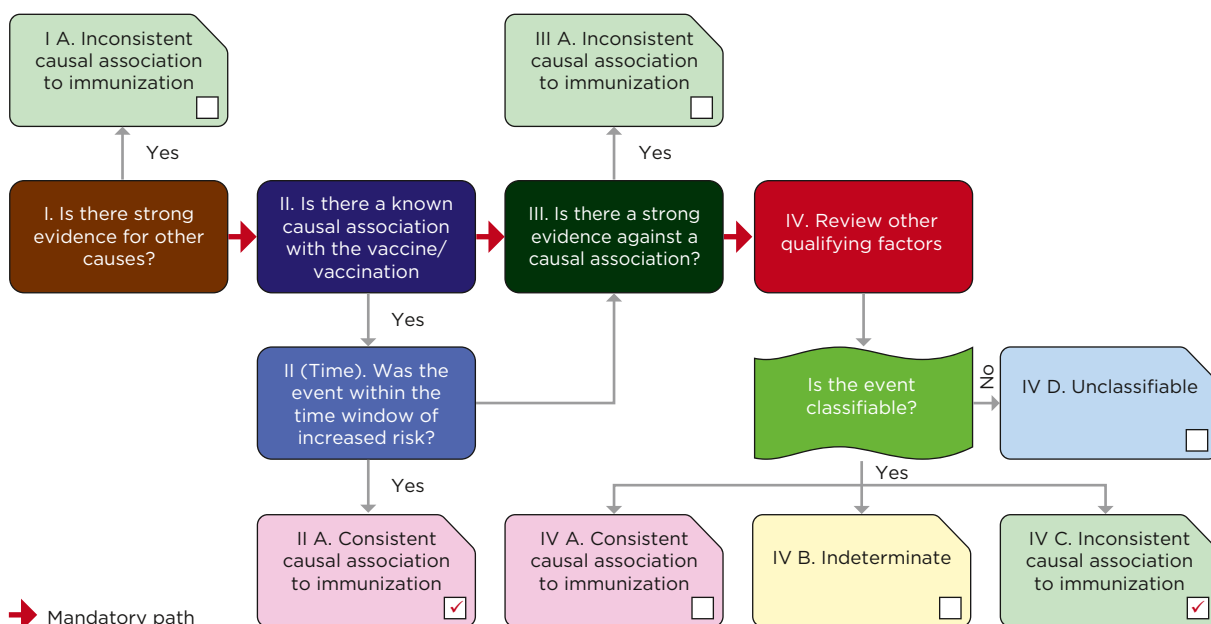
Step 2 (Event Checklist) ✓ (check) all boxes that apply

	Y	N	UK	NA	Remarks
I. Is there strong evidence for other causes?					
1. In this patient, does the medical history, clinical examination and/or investigations, confirm another cause for the event?	☐	☐	☒	☐	No details available on the other tests conducted on this child
II. Is there a known causal association with the vaccine or vaccination?					
Vaccine product					
1. Is there evidence in published peer reviewed literature that this vaccine may cause such an event if administered correctly?	☒	☐	☐	☐	VAPP is a recognized event
2. Is there a biological plausibility that this vaccine could cause such an event?	☒	☐	☐	☐	Sabin OPV can cause AFP
3. In this patient, did a specific test demonstrate the causal role of the vaccine ?	☒	☐	☐	☐	Sabin 1 and 2 isolated from stool
Vaccine quality					
4. Could the vaccine given to this patient have a quality defect or is substandard or falsified?	☐	☒	☐	☐	Very unlikely in OPV SIA
Immunization error					
5. In this patient, was there an error in prescribing or non-adherence to recommendations for use of the vaccine (e.g. use beyond the expiry date, wrong recipient etc.)?	☐	☐	☒	☐	Details unavailable
6. In this patient, was the vaccine (or diluent) administered in an unsterile manner?	☐	☐	☒	☐	Details unavailable
7. In this patient, was the vaccine's physical condition (e.g. colour, turbidity, presence of foreign substances etc.) abnormal when administered?	☐	☐	☒	☐	Details unavailable
8. When this patient was vaccinated, was there an error in vaccine constitution/ preparation by the vaccinator (e.g. wrong product, wrong diluent, improper mixing, improper syringe filling etc.)?	☐	☐	☐	☒	OPV is not reconstituted
9. In this patient, was there an error in vaccine handling (e.g. a break in the cold chain during transport, storage and/or immunization session etc.)?	☐	☐	☒	☐	Details unavailable
10. In this patient, was the vaccine administered incorrectly (e.g. wrong dose, site or route of administration; wrong needle size etc.)?	☐	☐	☒	☐	Details unavailable
Immunization anxiety (Immunization stress related responses - ISRR)					
11. In this patient, could this event be a stress response triggered by immunization (e.g. acute stress response, vasovagal reaction, hyperventilation dissociative neurological symptom reaction etc.)?	☐	☒	☐	☐	
II (time): Was the event in section II within the time window of increased risk (i.e. "Yes" response to questions from II 1 to II 11 above)					
12. In this patient, did the event occur within a plausible time window after vaccine administration?	☒	☐	☐	☐	Yes, 24 days after OPV
III. Is there strong evidence against a causal association?					
1. Is there a body of published evidence (systematic reviews, GACVS reviews, Cochrane reviews etc.) against a causal association between the vaccine and the event?	☐	☒	☐	☐	
IV. Other qualifying factors for classification					
1. In this patient, did such an event occur in the past after administration of a similar vaccine?	☐	☒	☐	☐	
2. In this patient, did such an event occur in the past independent of vaccination?	☐	☐	☒	☐	
3. Could the current event have occurred in this patient without vaccination (background rate)?	☒	☐	☐	☐	There are many causes for AFP
4. Did this patient have an illness, pre-existing condition or risk factor that could have contributed to the event?	☒	☐	☒	☐	Unknown illness < 30 days
5. Was this patient taking any medication prior to the vaccination?	☒	☐	☐	☐	Unknown injection < 30 days previously
6. Was this patient exposed to a potential factor (other than vaccine) prior to the event (e.g. allergen, drug, herbal product etc.)?	☒	☐	☐	☐	IM injections 30 days prior: A risk factor for VAPP

Note: Y: Yes; N: No; UK: Unknown; NA: Not applicable.

*http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/poliomyelitis

Step 3 (Algorithm) review all steps and ✓ all the appropriate boxes



Notes for Step 3:

II A: With available information, it seems likely that the vaccine caused the event. This is because OPV is known to cause AFP and the time window is suitable. IV C: There are other causes of flaccid paralysis and the child was treated for an illness 30 days prior to paralysis; however, this information is inadequate.

Step 4 (Classification) ✓ all boxes that apply

	A. Consistent with causal association to immunization	B. Indeterminate	C. Inconsistent with causal association to immunization
Adequate information available	☒ A1. Vaccine product-related reaction (As per published literature) ☐ A2. Vaccine quality defect-related reaction ☐ A3. Immunization error-related reaction ☐ A4. Immunization anxiety-related reaction (ISRR**)	☐ B1. *Temporal relationship is consistent but there is insufficient definitive evidence for vaccine causing event (may be new vaccine-linked event) ☐ B2. Qualifying factors result in conflicting trends of consistency and inconsistency with causal association to immunization	☒ C. Coincidental Underlying or emerging condition(s), or condition(s) caused by exposure to something other than vaccine
Adequate information not available	☐ Unclassifiable Specify the additional information required for classification :		

*B1 : Potential signal and maybe considered for investigation

** Immunization stress related response

Summarize the classification logic in the order of priority:

With available evidence, we could conclude that the classification is **consistent** because: **With available information, it seems likely that the vaccine caused the event. (But we need to keep in mind that VAPP is more likely to occur after the first dose than after later doses.)**

However, even though the trend is consistent we cannot completely rule out **inconsistent**, since information available on other causes is inadequate.

Example 3: AEFI after MMR vaccine

XX, a South Asian girl child was born on 1 December 2010 through LSCS (gestational age 38 weeks + 2 days). She was the first child to the parents. Birth weight was 3200g and Apgar at birth was 10.

On 22 May 2012 (at 18 months) between 9.30 and 10 a.m. she received 0.5ml MMR vaccine in the left arm with a 25nm 23G needle. She died 10 days after immunization.

She was not on any simultaneous medication. She had no antenatal complications, she had no food allergies, and her feeding and activities were normal. She had no history of hospitalization, no underlying congenital or acquired diseases or disorders, and no evidence of abuse, harm, neglect, accidental injury or previous need for child protection.

Previously she had the following immunizations: Penta (DTP Hep B and Hib) 1/OPV 1 on 9 August 2011, Penta 2/OPV 2 on 25 October 2011, and JE on 10 January 2012.

Prior to immunization, her feeding and activity were normal. She had an attack of fever one week prior which resolved. She was not receiving any medication at the time of vaccination.

After immunization with MMR, she developed mild fever on the same day (22 May 2012). On the third day after immunization (25 May 2012), she developed cough, high fever, vomiting and flushed face. On day 8 after immunization (30 May 2012), she was admitted to the local district hospital where tentative diagnosis of lower respiratory tract infection was made. Full blood examination showed that the initial WBC count was 3800 and platelets 152 000. The prescribed medications included Paracetamol, chlorpheniramine maleate, Cefaloxine, Salbutamol, Theophyllin, and Diclofenac sodium suppository.

She was later transferred to the district general hospital on 30 May 2012. The next day she developed fever, right hypochondrial tenderness and tenderness of the liver (1cm). Although she was haemodynamically stable, her WBC was 1300 and platelets 112 000. The condition was diagnosed as probable dengue illness. She further developed watery diarrhoea and convulsions and was treated for acute gastroenteritis with IV antibiotics and IV fluids. In the evening, the platelet count dropped from 112 000 (at 5:00 a.m.) to 77 000 (at 5:00 p.m.). Clinicians considered probable entry into the critical phase of dengue haemorrhagic fever, even though evidence of haemorrhages was not detected. At 8.00 p.m., there was a further drop in platelet count to 54 000 which clinicians considered as entry into the critical phase with haemodynamic instability (HR- >200; systolic BP - 60mmHg). She was then placed on IV fluids over six hours, exceeding the fluid quota (1330 ml given - 90.5%).

On day 10 following immunization, she was transferred to the intensive care unit. Her heart rate remained high and she continued to be haemodynamically unstable, with pupils wide, tachypnoea, peripheral cyanosis and fluid overload. She died at 9 a.m. on 1 June 2012.

Diagnosis of dengue illness was considered but no objective confirmation of dengue haemorrhagic fever was made (ultrasound, chest X-ray or virological examination). The primary cause of death was considered to be both prolonged shock and fluid overload. Her body was sent for autopsy.

No written autopsy report was available. The case (at the time of writing this report) was awaiting the pathological report. The medical officer who performed the autopsy unofficially communicated to the immunization programme manager that the appearance was compatible with a viral infection; however, there was no macroscopic evidence of bleeding or fluid leakage.

Field investigation by the immunization programme

Investigation on vaccine cold chain and vaccination technique at the Ministry of Health showed that the MMR vaccine, Batch number 065004 and expiry date February 2014 was given. It was manufactured by the manufacturer xyz. There was no breakdown in the cold chain after receipt of the stocks of vaccine at national level according to the daily temperature record. The VVM status was stage 1.

Further investigation showed that, of the 30 other children vaccinated on the same day at the same clinic, three were vaccinated with the same vaccine and there were no similar events.

Step 1 (Eligibility)

Option 1 – MMR vaccine and thrombocytopenia

Patient ID/Name : XX

DoB/Age: 01.12.2010

Sex: Male/ ✓ Female

Name one of the vaccines administered before this event

What is the Valid Diagnosis?

Does the diagnosis meet a case definition?

MMR

Thrombocytopenia

Yes, Brighton level 2

Create your question on causality here

Has the **MMR** vaccine / vaccination caused **Thrombocytopenia** (The event for review in step 2)

Is this case eligible for causality assessment?

✓ Yes/No; If, "Yes", proceed to step 2

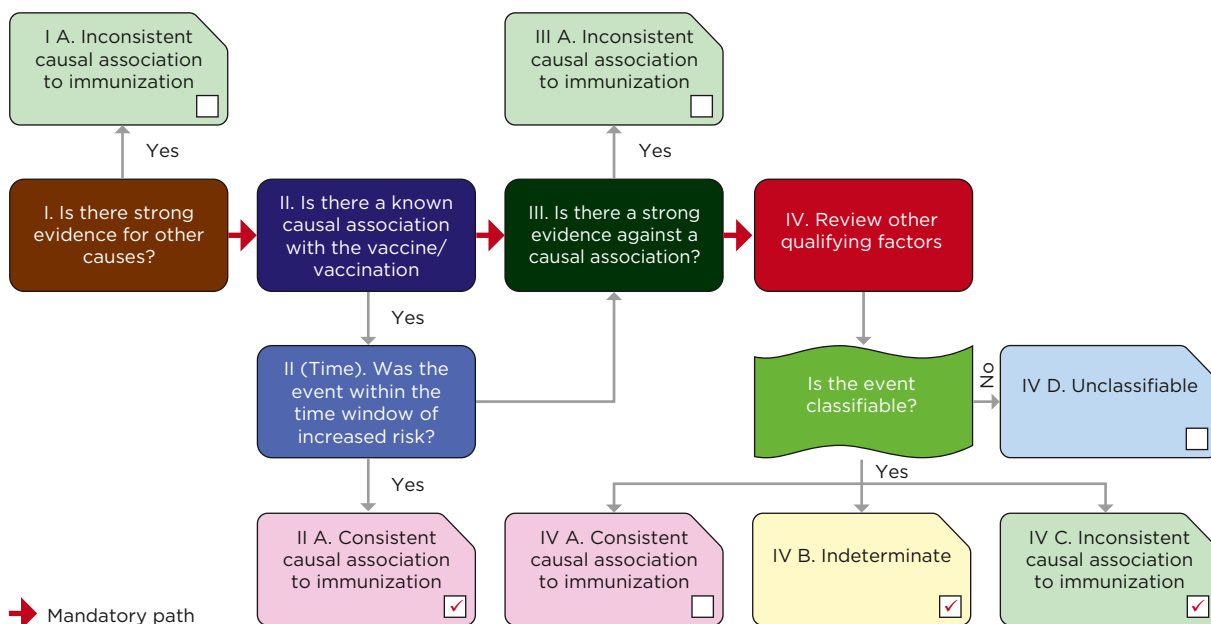
Step 2 (Event Checklist) ✓ (check) all boxes that apply

	Y	N	UK	NA	Remarks
I. Is there strong evidence for other causes?					
1. In this patient, does the medical history, clinical examination and/or investigations, confirm another cause for the event?	☐	☐	☒	☐	With platelet count ↓, Liver enlarged, TWBC ↓ the tests may support dengue as a dx but unable to confirm it
II. Is there a known causal association with the vaccine or vaccination?					
Vaccine product					
1. Is there evidence in published peer reviewed literature that this vaccine may cause such an event if administered correctly?	☒	☐	☐	☐	Measles vaccine can cause thrombocytopenia
2. Is there a biological plausibility that this vaccine could cause such an event?	☒	☐	☐	☐	Many viral infections cause thrombocytopenia
3. In this patient, did a specific test demonstrate the causal role of the vaccine ?	☐	☒	☐	☐	
Vaccine quality					
4. Could the vaccine given to this patient have a quality defect or is substandard or falsified?	☐	☒	☐	☐	As per investigation report
Immunization error					
5. In this patient, was there an error in prescribing or non-adherence to recommendations for use of the vaccine (e.g. use beyond the expiry date, wrong recipient etc.)?	☐	☒	☐	☐	As per investigation report
6. In this patient, was the vaccine (or diluent) administered in an unsterile manner?	☐	☒	☐	☐	As per investigation report
7. In this patient, was the vaccine's physical condition (e.g. colour, turbidity, presence of foreign substances etc.) abnormal when administered?	☐	☐	☒	☐	
8. When this patient was vaccinated, was there an error in vaccine constitution/ preparation by the vaccinator (e.g. wrong product, wrong diluent, improper mixing, improper syringe filling etc.)?	☐	☒	☐	☐	As per investigation report
9. In this patient, was there an error in vaccine handling (e.g. a break in the cold chain during transport, storage and/or immunization session etc.)?	☐	☒	☐	☐	As per investigation report
10. In this patient, was the vaccine administered incorrectly (e.g. wrong dose, site or route of administration; wrong needle size etc.)?	☐	☒	☐	☐	As per investigation report
Immunization anxiety (Immunization stress related responses - ISRR)					
11. In this patient, could this event be a stress response triggered by immunization (e.g. acute stress response, vasovagal reaction, hyperventilation dissociative neurological symptom reaction etc.)?	☐	☒	☐	☐	
II (time): Was the event in section II within the time window of increased risk (i.e. "Yes" response to questions from II 1 to II 11 above)					
12. In this patient, did the event occur within a plausible time window after vaccine administration?	☒	☐	☐	☐	< 6 weeks - see Ref* below
III. Is there strong evidence against a causal association?					
1. Is there a body of published evidence (systematic reviews, GACVS reviews, Cochrane reviews etc.) against a causal association between the vaccine and the event?	☐	☒	☐	☐	
IV. Other qualifying factors for classification					
1. In this patient, did such an event occur in the past after administration of a similar vaccine?	☐	☐	☐	☒	
2. In this patient, did such an event occur in the past independent of vaccination?	☐	☒	☐	☐	She had an attack of fever one week prior
3. Could the current event have occurred in this patient without vaccination (background rate)?	☒	☐	☐	☐	Dengue endemic country
4. Did this patient have an illness, pre-existing condition or risk factor that could have contributed to the event?	☒	☐	☐	☐	Other viral infection (H/o prior febrile illness +, present illness - fever, flushing cough and vomiting, diarrhoea)
5. Was this patient taking any medication prior to the vaccination?	☐	☒	☐	☐	
6. Was this patient exposed to a potential factor (other than vaccine) prior to the event (e.g. allergen, drug, herbal product etc.)?	☐	☐	☒	☐	

Note: Y: Yes; N: No; UK: Unknown; NA: Not applicable.

*Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine; E. Miller et al <http://adc.bmj.com/content/84/3/22>

Step 3 (Algorithm) review all steps and ✓ all the appropriate boxes



Notes for Step 3:

II A: Because measles vaccine can cause thrombocytopenia (but is not severe enough to cause death by bleeding). The time window fits. However, there is no evidence for bleeding on autopsy. IVB: Because other viral infection (H/o prior febrile illness +, present illness - fever, flushing cough, vomiting and diarrhea). IVC: Because we need to consider other viral infections (dengue cannot be ruled out).

Step 4 (Classification) ✓ all boxes that apply

	A. Consistent with causal association to immunization	B. Indeterminate	C. Inconsistent with causal association to immunization
Adequate information available	☒ A1. Vaccine product-related reaction (As per published literature) ☐ A2. Vaccine quality defect-related reaction ☐ A3. Immunization error-related reaction ☐ A4. Immunization anxiety-related reaction (ISRR**)	☐ B1. *Temporal relationship is consistent but there is insufficient definitive evidence for vaccine causing event (may be new vaccine-linked event) ☒ B2. Qualifying factors result in conflicting trends of consistency and inconsistency with causal association to immunization	☒ C. Coincidental Underlying or emerging condition(s), or condition(s) caused by exposure to something other than vaccine
Adequate information not available	☐ Unclassifiable Specify the additional information required for classification :		

*B1 : Potential signal and maybe considered for investigation

** Immunization stress related response

Summarize the classification logic in the order of priority:

With available evidence, we could conclude that the classification could be **indeterminate / inconsistent** because: It is not possible to come to a conclusion as to whether the thrombocytopenia was caused by the vaccine, by dengue or by another viral disease. However, there is no evidence of bleeding on autopsy. Therefore, even if the MMR contributed to thrombocytopenia, it did not contribute to death. Death could have occurred by fluid overload.

Step 1 (Eligibility)

Option 2 – MMR vaccine and sepsis

Patient ID/Name : XX

DoB/Age: 01.12.2010

Sex: Male/ ✓ Female

Name one of the vaccines administered before this event

What is the Valid Diagnosis?

Does the diagnosis meet a case definition?

MMR

Sepsis

Yes weblink: <http://www.bmj.com/content/335/7625/879>

Create your question on causality here

Has the **MMR** vaccine / vaccination caused **Sepsis** (The event for review in step 2)

Is this case eligible for causality assessment?

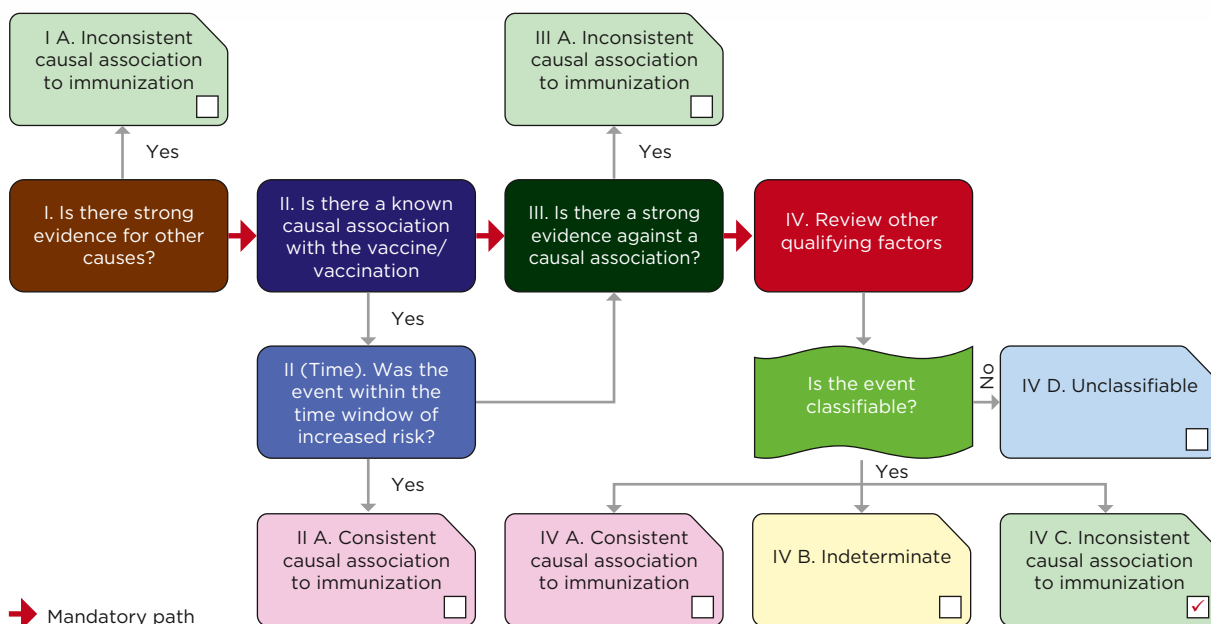
Yes/No; If, "Yes", proceed to step 2

Step 2 (Event Checklist) ✓ (check) all boxes that apply

	Y	N	UK	NA	Remarks
I. Is there strong evidence for other causes?					
1. In this patient, does the medical history, clinical examination and/or investigations, confirm another cause for the event?	☐	☐	☒	☐	Dengue is suspected but not confirmed. (Platelets ↓, TWBC ↓, liver ++). But X ray, Culture, IgM and virus isolation not done
II. Is there a known causal association with the vaccine or vaccination?					
Vaccine product					
1. Is there evidence in published peer reviewed literature that this vaccine may cause such an event if administered correctly?	☐	☒	☐	☐	
2. Is there a biological plausibility that this vaccine could cause such an event?	☐	☒	☐	☐	
3. In this patient, did a specific test demonstrate the causal role of the vaccine ?	☐	☒	☐	☐	
Vaccine quality					
4. Could the vaccine given to this patient have a quality defect or is substandard or falsified?	☐	☒	☐	☐	As per investigation report
Immunization error					
5. In this patient, was there an error in prescribing or non-adherence to recommendations for use of the vaccine (e.g. use beyond the expiry date, wrong recipient etc.)?	☐	☒	☐	☐	As per investigation report
6. In this patient, was the vaccine (or diluent) administered in an unsterile manner?	☐	☒	☐	☐	As per investigation report
7. In this patient, was the vaccine's physical condition (e.g. colour, turbidity, presence of foreign substances etc.) abnormal when administered?	☐	☐	☒	☐	
8. When this patient was vaccinated, was there an error in vaccine constitution/ preparation by the vaccinator (e.g. wrong product, wrong diluent, improper mixing, improper syringe filling etc.)?	☐	☒	☐	☐	As per investigation report
9. In this patient, was there an error in vaccine handling (e.g. a break in the cold chain during transport, storage and/or immunization session etc.)?	☐	☒	☐	☐	As per investigation report
10. In this patient, was the vaccine administered incorrectly (e.g. wrong dose, site or route of administration; wrong needle size etc.)?	☐	☒	☐	☐	As per investigation report
Immunization anxiety (Immunization stress related responses - ISRR)					
11. In this patient, could this event be a stress response triggered by immunization (e.g. acute stress response, vasovagal reaction, hyperventilation dissociative neurological symptom reaction etc.)?	☐	☒	☐	☐	
II (time): Was the event in section II within the time window of increased risk (i.e. "Yes" response to questions from II 1 to II 11 above)					
12. In this patient, did the event occur within a plausible time window after vaccine administration?	☐	☐	☐	☒	Because there are no, "Yes" responses to questions in II
III. Is there strong evidence against a causal association?					
1. Is there a body of published evidence (systematic reviews, GACVS reviews, Cochrane reviews etc.) against a causal association between the vaccine and the event?	☐	☒	☐	☐	
IV. Other qualifying factors for classification					
1. In this patient, did such an event occur in the past after administration of a similar vaccine?	☐	☐	☐	☒	
2. In this patient, did such an event occur in the past independent of vaccination?	☐	☐	☒	☐	
3. Could the current event have occurred in this patient without vaccination (background rate)?	☒	☐	☐	☐	In this situation, it is possible that sepsis could be a complication of the respiratory tract infection
4. Did this patient have an illness, pre-existing condition or risk factor that could have contributed to the event?	☒	☐	☐	☐	Fever one week prior to immunization
5. Was this patient taking any medication prior to the vaccination?	☐	☒	☐	☐	
6. Was this patient exposed to a potential factor (other than vaccine) prior to the event (e.g. allergen, drug, herbal product etc.)?	☒	☐	☐	☐	Other infections, (unconfirmed)

Note: Y: Yes; N: No; UK: Unknown; NA: Not applicable.

Step 3 (Algorithm) review all steps and ✓ all the appropriate boxes



Notes for Step 3:

IV C: In this situation, it is possible that sepsis that may have caused the death is a complication of the respiratory tract infection. Other infections, probably dengue (unconfirmed) need to be considered as the fever one week prior to immunization is suggestive that she was probably unwell at the time of vaccination.

Step 4 (Classification) ✓ all boxes that apply

	A. Consistent with causal association to immunization	B. Indeterminate	C. Inconsistent with causal association to immunization
Adequate information available	☐ A1. Vaccine product-related reaction (As per published literature) ☐ A2. Vaccine quality defect-related reaction ☐ A3. Immunization error-related reaction ☐ A4. Immunization anxiety-related reaction (ISRR**)	☐ B1. *Temporal relationship is consistent but there is insufficient definitive evidence for vaccine causing event (may be new vaccine-linked event) ☐ B2. Qualifying factors result in conflicting trends of consistency and inconsistency with causal association to immunization	☒ C. Coincidental Underlying or emerging condition(s), or condition(s) caused by exposure to something other than vaccine
Adequate information not available	☐ Unclassifiable Specify the additional information required for classification :		

*B1 : Potential signal and maybe considered for investigation

** Immunization stress related response

Technical assistance for AEFI causality assessment is available from the World Health Organization through the Essential Medicines and Health Products (EMP) Department.

Summarize the classification logic in the order of priority:

With available evidence, we could conclude that the classification is **coincidental / inconsistent** because: sepsis that caused the chain of events leading to the death of the child could have been due to a complication of respiratory tract infection or other viral disease (dengue suspected). The autopsy findings will give a better picture. MMR is not the cause of death.

Additional information on AEFI surveillance, investigation, management and causality assessment, as well as on vaccine safety communication, can be found online at http://www.who.int/immunization_safety/en/.

You can also contact us at

Safety and Vigilance (SAV)
Essential Medicines and Health Products
(EMP) Department

World Health Organization

20 Avenue Appia
1211 Geneva 27
Switzerland

Tel: +41 22 791 4468

Fax: +41 22 791 4227

E-mail: vaccines@who.int



ISBN 978-92-4-151699-0





European Medicines Agency

January 2001
CPMP/ICH/2711/99

ICH Topic E 11
Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population

Step 5

**NOTE FOR GUIDANCE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL
PRODUCTS IN THE PAEDIATRIC POPULATION**
(CPMP/ICH/2711/99)

TRANSMISSION TO CPMP	October 1999
RELEASE FOR CONSULTATION	October 1999
DEADLINE FOR COMMENTS	April 2000
FINAL APPROVAL BY CPMP	July 2000
DATE FOR COMING INTO OPERATION	January 2001

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 85 75 Fax (44-20) 75 23 70 40
E-mail: mail@emea.eu.int <http://www.emea.eu.int>

©EMEA 2006 Reproduction and/or distribution of this document is authorised for non commercial purposes only provided the EMEA is acknowledged

CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE PAEDIATRIC POPULATION

1.	INTRODUCTION.....	3
1.1	Objectives of the guidance	3
1.2	Background	3
1.3	Scope of the guidance	3
1.4	General principles.....	3
2.	GUIDANCE	4
2.1	Issues when initiating a pediatric medicinal product development program.....	4
2.2	Pediatric formulations.....	4
2.3	Timing of studies.....	5
2.3.1	Medicinal products for diseases predominantly or exclusively affecting pediatric patients	5
2.3.2.	Medicinal products intended to treat serious or life-threatening diseases, occurring in both adults and pediatric patients, for which there are currently no or limited therapeutic options.....	5
2.3.3	Medicinal products intended to treat other diseases and conditions.....	5
2.4	Types of studies	6
2.4.1	Pharmacokinetics.....	7
2.4.2	Efficacy	8
2.4.3	Safety.....	8
2.4.4	Postmarketing information.....	8
2.5	Age classification of pediatric patients	9
2.5.1	Preterm newborn infants	9
2.5.2	Term newborn infants (0 to 27 days)	10
2.5.3	Infants and toddlers (28 days to 23 months)	10
2.5.4	Children (2 to 11 years).....	10
2.5.5	Adolescents (12 to 16-18 years (dependent on region)).....	11
2.6	Ethical issues in pediatric studies	11
2.6.1	Institutional Review Board/Independent Ethics Committee (IRB/IEC)...	11
2.6.2	Recruitment.....	12
2.6.3	Consent and assent	12
2.6.4	Minimizing risk.....	12
2.6.5	Minimizing distress.....	13

1. INTRODUCTION

1.1 Objectives of the guidance

The number of medicinal products currently labeled for pediatric use is limited. It is the goal of this guidance to encourage and facilitate timely pediatric medicinal product development internationally. The guidance provides an outline of critical issues in pediatric drug development and approaches to the safe, efficient, and ethical study of medicinal products in the pediatric population.

1.2 Background

Other ICH documents with relevant information impacting on pediatric studies include:

- E2: Clinical Safety Data Management
- E3: Structure and Content of Clinical Study Reports
- E4: Dose-Response Information to Support Drug Registration
- E5: Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data
- E6: Good Clinical Practice: Consolidated Guideline
- E8: General Considerations for Clinical Trials
- E9: Statistical Principles for Clinical Trials
- E10: Choice of Control Group in Clinical Trials
- M3: Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals
- Q1: Stability Testing
- Q2: Validation of Analytical Procedures
- Q3: Impurity Testing

1.3 Scope of the guidance

Specific clinical study issues addressed include: (1) considerations when initiating a pediatric program for a medicinal product; (2) timing of initiation of pediatric studies during medicinal product development; (3) types of studies (pharmacokinetic, pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD), efficacy, safety); (4) age categories; and (5) ethics of pediatric clinical investigation. This guidance is not intended to be comprehensive; other ICH guidance, as well as documents from regional regulatory authorities and pediatric societies, provide additional detail.

1.4 General principles

Pediatric patients should be given medicines that have been appropriately evaluated for their use. Safe and effective pharmacotherapy in pediatric patients requires the timely development of information on the proper use of medicinal products in pediatric patients of various ages and, often, the development of pediatric formulations of those products. Advances in formulation chemistry and in pediatric study design will help facilitate the development of medicinal products for pediatric use. Drug development programs should usually include the pediatric patient population when a product is being developed for a disease or condition in adults and it is anticipated the product will be used in the pediatric population. Obtaining knowledge of the effects of medicinal products in pediatric patients is an important goal. However, this should be done without compromising the well-being of pediatric patients participating in clinical studies. This responsibility is shared by companies, regulatory authorities, health professionals, and society as a whole.

2. GUIDANCE

2.1 Issues when initiating a pediatric medicinal product development program

Data on the appropriate use of medicinal products in the pediatric population should be generated unless the use of a specific medicinal product in pediatric patients is clearly inappropriate. The timing of initiation of clinical studies in relation to studies conducted in adults, which may be influenced by regional public health and medical needs, is discussed in section 2.3. Justification for the timing and the approach to the clinical program needs to be clearly addressed with regulatory authorities at an early stage and then periodically during the medicinal product development process. The pediatric development program should not delay completion of adult studies and availability of a medicinal product for adults.

The decision to proceed with a pediatric development program for a medicinal product, and the nature of that program, involve consideration of many factors, including:

- the prevalence of the condition to be treated in the pediatric population
- the seriousness of the condition to be treated
- the availability and suitability of alternative treatments for the condition in the pediatric population, including the efficacy and the adverse event profile (including any unique pediatric safety issues) of those treatments
- whether the medicinal product is novel or one of a class of compounds with known properties
- whether there are unique pediatric indications for the medicinal product
- the need for the development of pediatric-specific endpoints
- the age ranges of pediatric patients likely to be treated with the medicinal product
- unique pediatric (developmental) safety concerns with the medicinal product, including any nonclinical safety issues
- potential need for pediatric formulation development

Of these factors, the most important is the presence of a serious or life-threatening disease for which the medicinal product represents a potentially important advance in therapy. This situation suggests relatively urgent and early initiation of pediatric studies.

Information from nonclinical safety studies to support a pediatric clinical program is discussed in ICH M3, section 11. It should be noted that the most relevant safety data for pediatric studies ordinarily come from adult human exposure. Repeated dose toxicity studies, reproduction toxicity studies and genotoxicity tests would generally be available. The need for juvenile animal studies should be considered on a case-by-case basis and be based on developmental toxicology concerns.

2.2 Pediatric formulations

There is a need for pediatric formulations that permit accurate dosing and enhance patient compliance. For oral administration, different types of formulations, flavors and colors may be more acceptable in one region than another. Several formulations, such as liquids, suspensions, and chewable tablets, may be needed or desirable for pediatric patients of different ages. Different drug concentrations in these various formulations may also be needed. Consideration should also be given to the development of alternative delivery systems.

For injectable formulations, appropriate drug concentrations should be developed to allow accurate and safe administration of the dose. For medicinal products supplied as single-use vials, consideration should be given to dose-appropriate single-dose packaging.

The toxicity of some excipients may vary across pediatric age groups and between pediatric and adult populations, e.g., benzyl alcohol is toxic in the preterm newborn. Depending on the active substance and excipients, appropriate use of the medicinal product in the newborn may require a new formulation or appropriate information about dilution of an existing formulation. International harmonization on the acceptability of formulation excipients and of validation procedures would help ensure that appropriate formulations are available for the pediatric population everywhere.

2.3 Timing of studies

During clinical development, the timing of pediatric studies will depend on the medicinal product, the type of disease being treated, safety considerations, and the efficacy and safety of alternative treatments. Since development of pediatric formulations can be difficult and time consuming, it is important to consider the development of these formulations early in medicinal product development.

2.3.1 Medicinal products for diseases predominantly or exclusively affecting pediatric patients

In this case, the entire development program will be conducted in the pediatric population except for initial safety and tolerability data, which will usually be obtained in adults. Some products may reasonably be studied only in the pediatric population even in the initial phases, e.g., when studies in adults would yield little useful information or expose them to inappropriate risk. Examples include surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants and therapies targeted at metabolic or genetic diseases unique to the pediatric population.

2.3.2. Medicinal products intended to treat serious or life-threatening diseases, occurring in both adults and pediatric patients, for which there are currently no or limited therapeutic options

The presence of a serious or life-threatening disease for which the product represents a potentially important advance in therapy suggests the need for relatively urgent and early initiation of pediatric studies. In this case, medicinal product development should begin early in the pediatric population, following assessment of initial safety data and reasonable evidence of potential benefit. Pediatric study results should be part of the marketing application database. In circumstances where this has not been possible, lack of data should be justified in detail.

2.3.3 Medicinal products intended to treat other diseases and conditions

In this case, although the medicinal product will be used in pediatric patients, there is less urgency than in the previous cases and studies would usually begin at later phases of clinical development or, if a safety concern exists, even after substantial postmarketing experience in adults. Companies should have a clear plan for pediatric studies and reasons for their timing. Testing of these medicinal products in the pediatric population would usually not begin until Phase 2 or 3. In most cases, only limited pediatric data would be available at the time of submission of the application, but more would be expected after marketing. The development of many new chemical entities is discontinued during or following Phase 1 and 2 studies in adults for lack of efficacy or an unacceptable side effect profile. Therefore, very early initiation of

testing in pediatric patients might needlessly expose these patients to a compound that will be of no benefit. Even for a non-serious disease, if the medicinal product represents a major therapeutic advance for the pediatric population, studies should begin early in development, and the submission of pediatric data would be expected in the application. Lack of data should be justified in detail. Thus, it is important to carefully weigh benefit/risk and therapeutic need in deciding when to start pediatric studies.

2.4 Types of studies

The principles outlined in ICH E4, E5, E6, and E10 apply to pediatric studies. Several pediatric-specific issues are worth noting. When a medicinal product is studied in pediatric patients in one region, the intrinsic (e.g., pharmacogenetic) and extrinsic (e.g., diet) factors¹ that could impact on the extrapolation of data to other regions should be considered.

When a medicinal product is to be used in the pediatric population for the same indication(s) as those studied and approved in adults, the disease process is similar in adults and pediatric patients, and the outcome of therapy is likely to be comparable, extrapolation from adult efficacy data may be appropriate. In such cases, pharmacokinetic studies in all the age ranges of pediatric patients likely to receive the medicinal product, together with safety studies, may provide adequate information for use by allowing selection of pediatric doses that will produce blood levels similar to those observed in adults. If this approach is taken, adult pharmacokinetic data should be available to plan the pediatric studies.

When a medicinal product is to be used in younger pediatric patients for the same indication(s) as those studied in older pediatric patients, the disease process is similar, and the outcome of therapy is likely to be comparable, extrapolation of efficacy from older to younger pediatric patients may be possible. In such cases, pharmacokinetic studies in the relevant age groups of pediatric patients likely to receive the medicinal product, together with safety studies, may be sufficient to provide adequate information for pediatric use.

An approach based on pharmacokinetics is likely to be insufficient for medicinal products where blood levels are known or expected not to correspond with efficacy or where there is concern that the concentration-response relationship may differ between the adult and pediatric populations. In such cases, studies of the clinical or the pharmacological effect of the medicinal product would usually be expected.

Where the comparability of the disease course or outcome of therapy in pediatric patients is expected to be similar to adults, but the appropriate blood levels are not clear, it may be possible to use measurements of a pharmacodynamic effect related to clinical effectiveness to confirm the expectations of effectiveness and to define the dose and concentration needed to attain that pharmacodynamic effect. Such studies could provide increased confidence that achieving a given exposure to the medicinal product in pediatric patients would result in the desired therapeutic outcomes. Thus, a PK/PD approach combined with safety and other relevant studies could avoid the need for clinical efficacy studies.

In other situations where a pharmacokinetic approach is not applicable, such as for topically active products, extrapolation of efficacy from one patient population to another may be based on

¹ In the ICH E5 guideline on Ethnic Factors in the Acceptance of Foreign Data, factors which may result in different drug responses to a drug in different populations are categorized as intrinsic ethnic factors or extrinsic ethnic factors. In this document, these categories are referred to as intrinsic factors and extrinsic factors, respectively.

studies that include pharmacodynamic endpoints and/or appropriate alternative assessments. Local tolerability studies may be needed. It may be important to determine blood levels and systemic effects to assess safety.

When novel indications are being sought for the medicinal product in pediatric patients, or when the disease course and outcome of therapy are likely to be different in adults and pediatric patients, clinical efficacy studies in the pediatric population would be needed.

2.4.1 Pharmacokinetics

Pharmacokinetic studies generally should be performed to support formulation development and determine pharmacokinetic parameters in different age groups to support dosing recommendations. Relative bioavailability comparisons of pediatric formulations with the adult oral formulation typically should be done in adults. Definitive pharmacokinetic studies for dose selection across the age ranges of pediatric patients in whom the medicinal product is likely to be used should be conducted in the pediatric population.

Pharmacokinetic studies in the pediatric population are generally conducted in patients with the disease. This may lead to higher inter-subject variability than studies in normal volunteers, but the data better reflect clinical use.

For medicinal products that exhibit linear pharmacokinetics in adults, single-dose pharmacokinetic studies in the pediatric population may provide sufficient information for dosage selection. This can be corroborated, if indicated, by sparse sampling in multidose clinical studies. Any non-linearity in absorption, distribution, and elimination in adults and any difference in duration of effect between single and repeated dosing in adults would suggest the need for steady state studies in the pediatric population. All these approaches are facilitated by knowledge of adult pharmacokinetic parameters. Knowing the pathways of clearance (renal and metabolic) of the medicinal product and understanding the age-related changes of those processes will often be helpful in planning pediatric studies.

Dosing recommendations for most medicinal products used in the pediatric population are usually based on milligram (mg)/kilogram (kg) body weight up to a maximum adult dose. While dosing based on mg/square meter body surface area might be preferred, clinical experience indicates that errors in measuring height or length (particularly in smaller children and infants) and calculation errors of body surface area from weight and height are common. For some medications (e.g., medications with a narrow therapeutic index, such as those used in oncology), surface-area-guided dosing may be necessary, but extra care should be taken to ensure proper dose calculation.

Practical considerations to facilitate pharmacokinetic studies

The volume of blood withdrawn should be minimized in pediatric studies. Blood volumes should be justified in protocols. Institutional Review Boards/Independent Ethics Committees (IRB's/IEC's) review and may define the maximum amount of blood (usually on a milliliters (ml)/kg or percentage of total blood volume basis) that may be taken for investigational purposes. Several approaches can be used to minimize the amount of blood drawn and/or the number of venipunctures.

- use of sensitive assays for parent drugs and metabolites to decrease the volume of blood required per sample

- use of laboratories experienced in handling small volumes of blood for pharmacokinetic analyses and for laboratory safety studies (blood counts, clinical chemistry)
- collection of routine, clinical blood samples wherever possible at the same time as samples are obtained for pharmacokinetic analysis
- the use of indwelling catheters, etc., to minimize distress as discussed in section 2.6.5.
- use of population pharmacokinetics and sparse sampling based on optimal sampling theory to minimize the number of samples obtained from each patient. Techniques include:
 - sparse sampling approaches where each patient contributes as few as 2 to 4 observations at predetermined times to an overall “population area-under-the-curve”
 - population pharmacokinetic analysis using the most useful sampling time points derived from modeling of adult data

2.4.2 Efficacy

The principles in study design, statistical considerations and choice of control groups detailed in ICH E6, E9, and E10 generally apply to pediatric efficacy studies. There are, however, certain features unique to pediatric studies. The potential for extrapolation of efficacy from studies in adults to pediatric patients or from older to younger pediatric patients is discussed in section 2.4. Where efficacy studies are needed, it may be necessary to develop, validate, and employ different endpoints for specific age and developmental subgroups. Measurement of subjective symptoms such as pain requires different assessment instruments for patients of different ages. In pediatric patients with chronic diseases, the response to a medicinal product may vary among patients not only because of the duration of the disease and its chronic effects but also because of the developmental stage of the patient. Many diseases in the preterm and term newborn infant are unique or have unique manifestations precluding extrapolation of efficacy from older pediatric patients and call for novel methods of outcome assessment.

2.4.3 Safety

ICH guidance on E2 topics and ICH E6, which describe adverse event reporting, apply to pediatric studies. Age-appropriate, normal laboratory values and clinical measurements should be used in adverse event reporting. Unintended exposures to medicinal products (accidental ingestions, etc.) may provide the opportunity to obtain safety and pharmacokinetic information and to maximize understanding of dose-related side effects.

Medicinal products may affect physical and cognitive growth and development, and the adverse event profile may differ in pediatric patients. Because developing systems may respond differently from matured adult organs, some adverse events and drug interactions that occur in pediatric patients may not be identified in adult studies. In addition, the dynamic processes of growth and development may not manifest an adverse event acutely, but at a later stage of growth and maturation. Long-term studies or surveillance data, either while patients are on chronic therapy or during the post-therapy period, may be needed to determine possible effects on skeletal, behavioral, cognitive, sexual, and immune maturation and development.

2.4.4 Postmarketing information

Normally the pediatric database is limited at the time of approval. Therefore, postmarketing surveillance is particularly important. In some cases, long-term follow-up studies may be important to determine effects of certain medications on growth and development of pediatric

patients. Postmarketing surveillance and/or long-term follow-up studies may provide safety and/or efficacy information for subgroups within the pediatric population or additional information for the entire pediatric population.

2.5 Age classification of pediatric patients

Any classification of the pediatric population into age categories is to some extent arbitrary, but a classification such as the one below provides a basis for thinking about study design in pediatric patients. Decisions on how to stratify studies and data by age need to take into consideration developmental biology and pharmacology. Thus, a flexible approach is necessary to ensure that studies reflect current knowledge of pediatric pharmacology. The identification of which ages to study should be medicinal product-specific and justified.

If the clearance pathways of a medicinal product are well established and the ontogeny of the pathways understood, age categories for pharmacokinetic evaluation might be chosen based on any “break point” where clearance is likely to change significantly. Sometimes, it may be more appropriate to collect data over broad age ranges and examine the effect of age as a continuous covariant. For efficacy, different endpoints may be established for pediatric patients of different ages, and the age groups might not correspond to the categories presented below. Dividing the pediatric population into many age groups might needlessly increase the number of patients required. In longer term studies, pediatric patients may move from one age category to another; the study design and statistical plans should prospectively take into account changing numbers of patients within a given age category.

The following is one possible categorization. There is, however, considerable overlap in developmental (e.g., physical, cognitive, and psychosocial) issues across the age categories. Ages are defined in completed days, months, or years.

- preterm newborn infants
- term newborn infants (0 to 27 days)
- infants and toddlers (28 days to 23 months)
- children (2 to 11 years)
- adolescents (12 to 16-18 years (dependent on region))

2.5.1 Preterm newborn infants

The study of medicinal products in preterm newborn infants presents special challenges because of the unique pathophysiology and responses to therapy in this population. The complexity of and ethical considerations involved in studying preterm newborn infants suggest the need for careful protocol development with expert input from neonatologists and neonatal pharmacologists. Only rarely will it be possible to extrapolate efficacy from studies in adults or even in older pediatric patients to the preterm newborn infant.

The category of preterm newborn infants is not a homogeneous group of patients. A 25-week gestation, 500-gram (g) newborn is very different from a 30-week gestation newborn weighing 1,500 g. A distinction should also be made for low-birth-weight babies as to whether they are immature or growth retarded. Important features that should be considered for these patients include: (1) gestational age at birth and age after birth (adjusted age); (2) immaturity of renal and hepatic clearance mechanisms; (3) protein binding and displacement issues (particularly bilirubin); (4) penetration of medicinal products into the central nervous system (CNS); (5) unique neonatal disease states (e.g., respiratory distress syndrome of the newborn, patent ductus arteriosus, primary pulmonary hypertension); (6) unique susceptibilities of the preterm newborn

(e.g., necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage, retinopathy of prematurity); (7) rapid and variable maturation of all physiologic and pharmacologic processes leading to different dosing regimens with chronic exposure; and (8) transdermal absorption of medicinal products and other chemicals. Study design issues that should be considered include: (1) weight and age (gestational and postnatal) stratification; (2) small blood volumes (a 500-g infant has 40 mL of blood); (3) small numbers of patients at a given center and differences in care among centers; and (4) difficulties in assessing outcomes.

2.5.2 Term newborn infants (0 to 27 days)

While term newborn infants are developmentally more mature than preterm newborn infants, many of the physiologic and pharmacologic principles discussed above also apply to term infants. Volumes of distribution of medicinal products may be different from those in older pediatric patients because of different body water and fat content and high body-surface-area-to-weight ratio. The blood-brain barrier is still not fully mature and medicinal products and endogenous substances (e.g., bilirubin) may gain access to the CNS with resultant toxicity. Oral absorption of medicinal products may be less predictable than in older pediatric patients. Hepatic and renal clearance mechanisms are immature and rapidly changing; doses may need to be adjusted over the first weeks of life. Many examples of increased susceptibility to toxic effects of medicinal products result from limited clearance in these patients (e.g., chloramphenicol grey baby syndrome). On the other hand, term newborn infants may be less susceptible to some types of adverse effects (e.g., aminoglycoside nephrotoxicity) than are patients in older age groups.

2.5.3 Infants and toddlers (28 days to 23 months)

This is a period of rapid CNS maturation, immune system development and total body growth. Oral absorption becomes more reliable. Hepatic and renal clearance pathways continue to mature rapidly. By 1 to 2 years of age, clearance of many drugs on a mg/kg basis may exceed adult values. The developmental pattern of maturation is dependent on specific pathways of clearance. There is often considerable inter-individual variability in maturation.

2.5.4 Children (2 to 11 years)

Most pathways of drug clearance (hepatic and renal) are mature, with clearance often exceeding adult values. Changes in clearance of a drug may be dependent on maturation of specific metabolic pathways.

Specific strategies should be addressed in protocols to ascertain any effects of the medicinal product on growth and development. Children achieve several important milestones of psychomotor development that could be adversely affected by CNS-active drugs. Entry into school and increased cognitive and motor skills may affect a child's ability to participate in some types of efficacy studies. Factors useful in measuring the effects of a medicinal product on children include skeletal growth, weight gain, school attendance, and school performance. Recruitment of patients should ensure adequate representation across the age range in this category, as it is important to ensure a sufficient number of younger patients for evaluation. Stratification by age within this category is often unnecessary, but it may be appropriate to stratify patients based on pharmacokinetic and/or efficacy endpoint considerations.

The onset of puberty is highly variable and occurs earlier in girls, in whom normal onset of puberty may occur as early as 9 years of age. Puberty can affect the apparent activity of enzymes that metabolize drugs, and dose requirements for some medicinal products on a mg/kg basis may decrease dramatically (e.g., theophylline). In some cases, it may be appropriate to specifically

assess the effect of puberty on a medicinal product by studying pre- and post-pubertal pediatric patients. In other cases, it may be appropriate to record Tanner stages of pubertal development or obtain biological markers of puberty and examine data for any potential influence of pubertal changes.

2.5.5 Adolescents (12 to 16-18 years (dependent on region))

This is a period of sexual maturation; medicinal products may interfere with the actions of sex hormones and impede development. In certain studies, pregnancy testing and review of sexual activity and contraceptive use may be appropriate.

This is also a period of rapid growth and continued neurocognitive development. Medicinal products and illnesses that delay or accelerate the onset of puberty can have a profound effect on the pubertal growth spurt and, by changing the pattern of growth, may affect final height. Evolving cognitive and emotional changes could potentially influence the outcome of clinical studies.

Many diseases are also influenced by the hormonal changes around puberty (e.g., increases in insulin resistance in diabetes mellitus, recurrence of seizures around menarche, changes in the frequency and severity of migraine attacks and asthma exacerbations). Hormonal changes may thus influence the results of clinical studies.

Within this age group, adolescents are assuming responsibility for their own health and medication. Noncompliance is a special problem, particularly when medicinal products (for example, steroids) affect appearance. In clinical studies compliance checks are important. Recreational use of unprescribed drugs, alcohol and tobacco should be specifically considered.

The upper age limit varies among regions. It may be possible to include older adolescents in adult studies, although issues of compliance may present problems. Given some of the unique challenges of adolescence, it may be appropriate to consider studying adolescent patients (whether they are to be included in adult or separate protocols) in centers knowledgeable and skilled in the care of this special population.

2.6 Ethical issues in pediatric studies

The pediatric population represents a vulnerable subgroup. Therefore, special measures are needed to protect the rights of pediatric study participants and to shield them from undue risk. The purpose of this section is to provide a framework to ensure that pediatric studies are conducted ethically.

To be of benefit to those participating in a clinical study, as well as to the rest of the pediatric population, a clinical study must be properly designed to ensure the quality and interpretability of the data obtained. In addition, participants in clinical studies are expected to benefit from the clinical study except under the special circumstances discussed in ICH E6, section 4.8.14.

2.6.1 Institutional Review Board/Independent Ethics Committee (IRB/IEC)

The roles and responsibilities of IRB's/IEC's as detailed in ICH E6 are critical to the protection of study participants. When protocols involving the pediatric population are reviewed, there should be IRB/IEC members or experts consulted by the IRB/IEC who are knowledgeable in pediatric ethical, clinical, and psychosocial issues.

2.6.2 Recruitment

Recruitment of study participants should occur in a manner free from inappropriate inducements either to the parent(s)/legal guardian or the study participant. Reimbursement and subsistence costs may be covered in the context of a pediatric clinical study. Any compensation should be reviewed by the IRB/IEC.

When studies are conducted in the pediatric population, an attempt should be made to include individuals representing the demographics of the region and the disease being studied, unless there is a valid reason for restricting enrollment.

2.6.3 Consent and assent

As a rule, a pediatric subject is legally unable to provide informed consent. Therefore pediatric study participants are dependent on their parent(s)/legal guardian to assume responsibility for their participation in clinical studies. Fully informed consent should be obtained from the legal guardian in accordance with regional laws or regulations. All participants should be informed to the fullest extent possible about the study in language and terms they are able to understand. Where appropriate, participants should assent to enroll in a study (age of assent to be determined by IRB's/IEC's or be consistent with local legal requirements). Participants of appropriate intellectual maturity should personally sign and date either a separately designed, written assent form or the written informed consent. In all cases, participants should be made aware of their rights to decline to participate or to withdraw from the study at any time. Attention should be paid to signs of undue distress in patients who are unable to clearly articulate their distress. Although a participant's wish to withdraw from a study must be respected, there may be circumstances in therapeutic studies for serious or life-threatening diseases in which, in the opinion of the investigator and parent(s)/legal guardian, the welfare of a pediatric patient would be jeopardized by his or her failing to participate in the study. In this situation, continued parental (legal guardian) consent should be sufficient to allow participation in the study. Emancipated or mature minors (defined by local laws) may be capable of giving autonomous consent.

Information that can be obtained in a less vulnerable, consenting population should not be obtained in a more vulnerable population or one in which the patients are unable to provide individual consent. Studies in handicapped or institutionalized pediatric populations should be limited to diseases or conditions found principally or exclusively in these populations, or situations in which the disease or condition in these pediatric patients would be expected to alter the disposition or pharmacodynamic effects of a medicinal product.

2.6.4 Minimizing risk

However important a study may be to prove or disprove the value of a treatment, participants may suffer injury as a result of inclusion in the study, even if the whole community benefits. Every effort should be made to anticipate and reduce known hazards. Investigators should be fully aware before the start of a clinical study of all relevant preclinical and clinical toxicity of the medicinal product. To minimize risk in pediatric clinical studies, those conducting the study should be properly trained and experienced in studying the pediatric population, including the evaluation and management of potential pediatric adverse events.

In designing studies, every attempt should be made to minimize the number of participants and of procedures, consistent with good study design. Mechanisms should be in place to ensure that a study can be rapidly terminated should an unexpected hazard be noted.

2.6.5 Minimizing Distress

Repeated invasive procedures may be painful or frightening. Discomfort can be minimized if studies are designed and conducted by investigators experienced in the treatment of pediatric patients.

Protocols and investigations should be designed specifically for the pediatric population (not simply re-worked from adult protocols) and approved by an IRB/IEC as described in section 2.6.1.

Practical considerations to ensure that participants' experiences in clinical studies are positive and to minimize discomfort and distress include the following:

- personnel knowledgeable and skilled in dealing with the pediatric population and its age-appropriate needs, including skill in performing pediatric procedures
- a physical setting with furniture, play equipment, activities, and food appropriate for age
- the conduct of studies in a familiar environment such as the hospital or clinic where participants normally receive their care
- approaches to minimize discomfort of procedures, such as:
 - topical anesthesia to place IV catheters
 - indwelling catheters rather than repeated venipunctures for blood sampling
 - collection of some protocol-specified blood samples when routine clinical samples are obtained

IRB's/IEC's should consider how many venipunctures are acceptable in an attempt to obtain blood samples for a protocol and ensure a clear understanding of procedures if an indwelling catheter fails to function over time. The participant's right to refuse further investigational procedures must be respected except as noted in section 2.6.3.