

Monografia D2

Titolo: **PRIORIX**

Rev.	Descrizione	data
0	Prima emissione	11 aprile 2018

I RIFERIMENTI INFORMATIVI

Vaccino antimorbillo, antiparotite e antirosolia. Vaccino vivo.

Foglio illustrativo DB AIFA:

https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000200_034199_FI.pdf&retry=0&sys=m0b1I3

Riassunto delle caratteristiche di prodotto (RCP) DB AIFA:

https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000200_034199_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1I3

Riassunto delle caratteristiche di prodotto (RCP) DB EMA:

RCP non fornito:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Priorix/human_referral_000302.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/Referrals_document/Priorix_30/WC500124199.pdf

Per approfondimenti:

http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/563/FileName/DEFED115CD63DF3EFE07FB9817DE34BF/Priorix_PI_005_Approved.pdf

Monografia prodotto: <https://ca.gsk.com/media/591220/priorix.pdf>

http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/Referrals_document/Priorix_30/WC500128955.pdf

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Priorix_30/WC500128977.pdf

AVVERTENZA

Cari genitori, se nel calendario vaccinale di vostro figlio la ASL vi ha indicato questo vaccino, prendete spunto dalle note che seguiranno per evidenziare i vostri dubbi e le vostre domande

Nel foglietto illustrativo e nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto leggiamo che PRIORIX è indicato per l'immunizzazione attiva dei bambini **a partire dai 9 mesi di età o più grandi, di adolescenti e adulti**. Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di PRIORIX in bambini con età inferiore ai 9 mesi.

Il bambino ha un'età inferiore a 9 mesi o superiore a 24 mesi

NOTA BENE!:

Al paragrafo 5.1 Foglio Illustrativo e Riassunto Caratteristiche Prodotto si legge: "La sicurezza e immunogenicità di PRIORIX in adolescenti e adulti non è stata specificatamente studiata negli studi clinici.

Quali fasce d'età sono state prese in esame negli studi clinici?

Considerato che la casa farmaceutica afferma che l'immunogenicità di Priorix è stata valutata in diversi studi clinici su bambini di età compresa tra 12 e 24 mesi,

possiamo supporre che non siano disponibili studi sulla sicurezza e sull'immunogenicità per fasce d'età diverse da quelle indicate?

Il farmaco risulta quindi off-label per fasce d'età non comprese nell'intervallo 9-24 mesi?

Vorremmo evidenziare che durante il nostro colloquio non siamo stati informati di ciò.

Da nostre conoscenze ci risulta che il medico può, in singoli casi, utilizzare un farmaco off label nell'ambito del rispetto dei seguenti requisiti:

- Mancanza di valida alternativa terapeutica da dati documentabili
- Consenso informato del paziente
- Assunzione di responsabilità del Medico
- Presenza di pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.

Al fine di tutelare l'integrità di nostro figlio, prima di sottoporlo a qualsiasi rischio, vorremmo accertarci della presenza di tali requisiti, certi che sia anche nell'interesse del medico vaccinatore, che, con l'assunzione di responsabilità, è obbligato a tutelarne la salute contro qualsiasi pericolo che ne minacci l'integrità.

Il bambino ha un'età pari o superiore a 9 mesi

Da un'attenta lettura del foglietto illustrativo e del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, a nostro avviso, emergono numerose criticità:

COMPOSIZIONE

INGREDIENTI DICHIARATI nel RCP AIFA:

1 dose contiene:

- virus del morbillo vivo attenuato [1] (ceppo Schwarz)
- virus della parotite vivo attenuato [1] (ceppo RIT 4385, derivato dal ceppo Jeryl Lynn)

- virus della rosolia vivo attenuato [2] (ceppo Wistar RA 27/3)
[1] prodotto in cellule embrionali di pollo
[2] prodotto in cellule diploidi umane (MRC-5)
Questo vaccino contiene tracce di neomicina. Vedere paragrafo 4.3.
Eccipienti con effetto noto
Il vaccino contiene 9 mg di sorbitolo.
Elenco degli eccipienti
Polvere:
Aminoacidi Lattosio (anidro) Mannitolo Sorbitolo
Solvente:
Acqua per preparazioni iniettabili

NEURO-TOSSICITÀ, TOSSICITÀ O POTENZIALE TOSSICITÀ

Tra i componenti, elenchiamo quelli con caratteristiche di **NEURO-TOSSICITÀ, TOSSICITÀ O POTENZIALE TOSSICITÀ:**

- **Neomicina:** Tutti gli amminoglicosidi -specialmente kanamicina e neomicina- sono nefrotossici e ototossici.

COMPONENTI SCATENANTI FENOMENI ALLERGICI

Tra i componenti, elenchiamo quelli **SCATENANTI FENOMENI ALLERGICI:**

- **Neomicina:** tracce di antibiotico che potrebbe causare anche importanti reazioni allergiche. Inoltre I prodotti contenenti **neomicina** per uso orale sono controindicati nei bambini sotto i due anni. Sul foglietto illustrativo del farmaco BIMIXIN si legge: *“Inoltre non si deve somministrare l'antibiotico contemporaneamente ad agenti potenzialmente nefrotossici (kanamicina, streptomina, gentamicina, polimixina, viomicina, colistina, cefalosporine, ecc.)”*.
- **Lattosio**
- **Proteine dell'uovo** (il virus del morbillo vivo attenuato e il virus della parotite vivo attenuato sono prodotti in cellule embrionali di pollo).

CONTAMINANTI BIOLOGICI

Tra i componenti, evidenziamo la presenza di alcuni **CONTAMINANTI BIOLOGICI:**

- **Cellule diploidi umane (MRC-5):** il virus della rosolia vivo attenuato è prodotto in cellule diploidi umane (MRC-5).
In particolare per la produzione del vaccino Priorix viene impiegata la linea cellulare umana MRC-5 (Medical Research Council 5, numero ATCC CCL-171).
Oltre ad avere chiare implicazioni etico-religiose, secondo alcuni studiosi l'utilizzo di linee cellulari umane potrebbe contribuire ad effetti collaterali gravi. Il vaccino infatti, nonostante tutti i possibili accorgimenti, potrebbe essere contaminato da residuo di DNA che:
 - potrebbe causare risposte autoimmuni
 - potrebbe causare inserimenti genomici e mutazioni nelle cellule del ricevente

Nella scheda di sicurezza di MRC-5 (ATCC® CCL-171™), “**Product Name: Various Animal Cell Cultures at Biosafety Level 1 or 2**”,

pubblicata sul sito del produttore ATCC

(<https://www.lgcstandards-atcc.org/Products/All/CCL-171.aspx>) si legge:

HEALTH HAZARDS

For Biosafety Level 1 Cell Cultures

Handle as a potentially biohazardous material under at least Biosafety Level 1 containment. **This cell line is not known to cause disease in healthy adult humans. These cells have NOT been screened for Hepatitis B, human immunodeficiency viruses or other adventitious agents**, unless otherwise reported on the Certificate of Analysis.

For Biosafety Level 2 Cell Cultures

Handle as a potentially biohazardous material under at least Biosafety Level 2 containment. **These cell lines are associated with human disease, hazards include: percutaneous injury, ingestion, mucous membrane exposure** (U.S. Government Publication Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories).

COMPOSITION/INFORMATION ON INGREDIENTS

Either frozen or growing cells **shipped in liquid cell culture medium (a mixture of components that may include, but is not limited to: inorganic salts, vitamins, amino acids, carbohydrates and other nutrients dissolved in water)**. Frozen Cultures may also contain a **5%-10% solution of Dimethyl sulfoxide** as a cryoprotectant.

TOXICOLOGICAL INFORMATION

Toxicity Data: Data not available

Effects of Long Term or Repeated Exposure: Data not available Chronic

Exposure–Teratogen: Data not available

Chronic Exposure–Mutagen: Data not available

Chronic Exposure–Reproductive Hazard: Data not available

No Information was found in relation to: RTECS, LD50/LC50, Carcinogenicity, Epidemiology, Teratogenicity, Reproductive effects, Mutagenicity, or Neurotoxicology.

Note: The toxicological properties of this substance have not been fully investigated.

Public Health England è custode di più di 1100 linee cellulari, tra le quali MRC-5; sul suo sito

(<https://www.phe-culturecollections.org.uk/products/celllines/generalcell/search.jsp>) specifica: «The Culture Collections represent deposits of cultures from world-wide sources. While every effort is made to ensure details distributed by Culture Collections are accurate, **Culture Collections cannot be held responsible for any inaccuracies in the data supplied.**

References where quoted are mainly attributed to the establishment of the cell culture and not for any specific property of the cell line, therefore further references should be obtained regarding cell culture characteristics. **Passage numbers** where given act only as a guide and Culture Collections **does not guarantee the passage number stated will be the passage number received by the customer.**

Cultures supplied by Culture Collections are for research purposes only».

Culture Medium: EMEM (EBSS) + 2mM Glutamine + 1% Non Essential Amino Acids (NEAA) + 10% Foetal Bovine Serum (FBS).

Il siero bovino è una miscela complessa di proteine plasmatiche, fattori di crescita e minerali. La proteina globulare albumina del siero bovino è uno dei maggiori componenti del prodotto.

A fronte delle significative lacune sopra evidenziate riguardo la sicurezza di questi materiali ampiamente utilizzati da anni nella produzione di vaccini, vi sono importanti studi che ne attestano il pericoloso impatto sulla salute.

La dott.ssa Helena Ratajczak nell'articolo Theoretical aspects of autism: Causes—A review (Journal of Immunotoxicology, 2011; 8(1): 68–79), avendo valutato che l'aumento dell'incidenza di autismo in USA corrispondeva temporalmente all'introduzione della tecnica di coltura che prevede l'utilizzo di cellule fetali per la preparazione in particolare del vaccino MPR, suggerisce che possa esserci una correlazione tra i due eventi.

Anche la dott.ssa Theresa Deisher ha ipotizzato che i contaminanti umani dei vaccini possano contribuire all'instabilità genomica dei bambini con autismo causando mutazioni puntiformi de novo nel DNA del bambino.

Riferimenti bibliografici T. Deisher:

Insertional Mutagenesis and autoimmunity induced disease caused by human fetal and retroviral residual toxins in vaccines (Issues in law and medicines, 2016 Fall; 31(2):221-234)

Epidemiologic and molecular relationship between vaccine manufacture and autism spectrum disorder prevalence (Issues in law and medicines, 2015 Spring 30(1):47-70) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26103708>)

Sociological environmental causes are insufficient to explain autism changepoints of incidence (Issues in law and medicines, 2015 Spring 30(1):25-46).

- **Cellule embrionali di pollo:** il virus del morbillo vivo attenuato e il virus della parotite vivo attenuato sono prodotti in cellule embrionali di pollo.

Sul mercato troviamo aziende specializzate nella vendita di uova embrionate e/o di linee di cellule di fibroblasti di embrione di pollo, da utilizzare nella produzione di vaccini.

Le uova sono vulnerabili a molteplici patogeni aviari fra i quali:

Avian Adenovirus Group I, Avian Adenovirus Group II (HEV), Avian Adenovirus Group III (EDS), Avian Encephalomyelitis, Avian Influenza (Type A), Avian Nephritis Virus, Avian Paramyxovirus Type 2, Avian Reovirus, Avian Rhinotracheitis Virus, Avian Rotavirus, Avian Tuberculosis, Chick Anemia Virus, Endogenous GS Antigen, Fowl Pox, Hemophilus paragallinarum, Infectious Bronchitis □ Ark., Infectious Bronchitis □ Conn., Infectious Bronchitis □ JMK, Infectious Bronchitis □ Mass., Infectious Bursal Disease Type 1, Infectious Bursal Disease Type 2, Infectious Laryngotracheitis, Lymphoid Leukosis A, B, Avian Lymphoid Leukosis Virus J (ALV J), Lymphoid Leukosis Viruses, Marek's Disease (Serotypes 1,2, 3), Mycoplasma gallisepticum, Mycoplasma synoviae, Newcastle Disease,

Reticuloendotheliosis Virus, Salmonella pullorum □ gallinarum, Salmonella species. È improbabile ipotizzare che per ogni singolo uovo venga effettuata un'analisi completa che scongiuri una qualsiasi patologia aviaria.

Per quanto riguarda le linee di cellule di fibroblasti di embrione di pollo, la scheda di sicurezza di SL-29 (ATCC® CRL-1590™) che ATCC pubblica sul sito è la stessa descritta per la linea MRC-5 "Product Name: Various Animal Cell Cultures at Biosafety Level 1 or 2".

Ciò che cambia è il metodo di coltura:

«The base medium for this cell line is ATCCformulated **Dulbecco's Modified Eagle's Medium**, Catalog No. 30 2002. To make the complete growth medium, add the following components to the base medium: **tryptose phosphate broth** to a final concentration of 5% and **fetal bovine serum** to a final concentration of 5%».

Alcuni casi di contaminazione di virus aviari documentati in letteratura:

✓ <http://jvi.asm.org/content/73/7/5843>

“Evidence of Avian Leukosis Virus Subgroup E and Endogenous Avian Virus in Measles and Mumps Vaccines Derived from Chicken Cells: Investigation of Transmission to Vaccine Recipients”:

«**Reverse transcriptase (RT) activity has been detected recently in all chicken cell-derived measles and mumps vaccines.** A study of a vaccine manufactured in Europe indicated that the RT is associated with particles containing endogenous avian retrovirus (EAV-0) RNA and **originates from the chicken embryonic fibroblasts (CEF)** used as a substrate for propagation of the vaccine. We investigated the origin of RT in measles and mumps vaccines from a U.S. manufacturer and confirm the presence of RT and EAV RNA».

✓ <http://jvi.asm.org/content/75/8/3605>

“Characterization of Endogenous Avian Leukosis Viruses in Chicken Embryonic Fibroblast Substrates Used in Production of Measles and Mumps Vaccines”

✓ <http://jvi.asm.org/content/77/2/1105>

“Identification and Characterization of Avian Retroviruses in Chicken Embryo-Derived Yellow Fever Vaccines: Investigation of Transmission to Vaccine Recipients”

DIFFORMITÀ NELLA COMPOSIZIONE NEI DIVERSI PAESI

Il sito di **Immunisation Advisory Centre (IMAC)**, un'organizzazione nazionale con sede presso l'Università di Auckland, offre una scheda molto dettagliata con gli ingredienti di molteplici vaccini, tra i quali PRIORIX

(<http://www.immune.org.nz/sites/default/files/resources/Written%20Resources/ConcernVaccineIngredients20170825V01Final.pdf>).

Nella scheda del farmaco notiamo la presenza di **ULTERIORI INGREDIENTI CON ELEMENTI DI CRITICITÀ:**

- Culture media including **amino acids, bovine derived material,**
- **Hydrolised gelatin.**

La presenza di materiale di origine bovina è segnalata anche in Australia:

- https://au.gsk.com/media/217225/priorix_pi_005_approved.pdf
- http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/563/FileName/DEFED115CD63DF3EFE07FB9817DE34BF/Priorix_PI_005_Approved.pdf
- <https://www.adelaide.edu.au/trials/starss/docs/priorix-cmi.pdf>

nei quali leggiamo:

«The manufacture of this product includes exposure to bovine derived materials».

La gelatina potrebbe essere derivata da materiale (collagene) di origine porcina (v.

https://www.siaip.it/dia/2015marche/2015_SIAIP_Marche-Umbria_FRANCESCHINI.pdf).

La presenza, seppur in tracce, di materiale di origine bovina e porcina oltre a rappresentare un potenziale allergenico comporta il rischio di trasmissione di agenti patogeni. Inoltre, nell'ottica di poter effettuare una scelta informata, è un'informazione piuttosto rilevante per una società multiculturale.

Questi ingredienti di origine animale sono contenuti nel vaccino PRIORIX attualmente commercializzato in Europa?

Sul web si trovano i seguenti documenti in cui si riporta la composizione del vaccino Priorix:

- RCP GSK del 2005, [http://www.azisanrovigo.it/media/strutture/igiene_sanita_pubblica/Belle_informazioni/PRIORIX%20\(Glaxo\).pdf](http://www.azisanrovigo.it/media/strutture/igiene_sanita_pubblica/Belle_informazioni/PRIORIX%20(Glaxo).pdf) :
Aminoacidi, Lattosio (anidro), Mannitolo, Neomicina solfato, Sorbitolo, **Rosso fenolo**, Sodio cloruro, Potassio cloruro, Magnesio solfato, Calcio cloruro, Potassio fosfato monobasico, Sodio fosfato dibasico
- "VACCINI: SICUREZZA E STABILITÀ", presentato a SIFO 2003 XXIV Congresso Nazionale Venezia 28 Settembre-01 Ottobre 2003:
Aminoacidi 9.0 mg; **albumina umana** 1.0 mg; lattosio anidro 32 mg; mannitolo 8.0 mg; neomicina solfato 25 mcg;
- sorbitolo 9.0 mg; **fenolsulfonftaleina**; acqua p.p.i.

DATI TOSSICOLOGICI

Nel RCP AIFA leggiamo:

«Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza».

Sul sito di GSK Australia è **pubblicata la monografia del prodotto** (v.

<https://ca.gsk.com/media/591220/priorix.pdf>)

nella quale leggiamo:

«**TOXICOLOGY: Not applicable**».

Il medico vaccinatore potrebbe fornirci studi sui quali attestare l'innocuità delle sostanze sopra elencate se iniettate (non assunzione orale) a nostro figlio? Potrebbe, altresì, garantire per iscritto che la combinazione di tutti gli ingredienti contenuti nel farmaco PRIORIX, inclusi i sottosoglia, è sicura per l'iniezione nel corpo di nostro figlio?

SOSPETTE REAZIONI AVVERSE (dati AIFA):

Nel 2014 sono state registrate 733 segnalazioni, di cui 63 gravi (8,6%).

Nel 2015 sono state registrate 98 segnalazioni di cui 25 gravi (25,5%).

Nel 2016 sono state registrate 106 segnalazioni di cui 16 gravi.

AVVERTENZA

**Nel caso in cui vi proponessero la somministrazione concomitante di
Infanrix Hexa e MPR o altri vaccini ...**

RCP database AIFA

https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000200_034199_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1I3

«4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Studi clinici hanno dimostrato che PRIORIX può essere somministrato simultaneamente con uno qualsiasi dei seguenti vaccini monovalenti o combinati [inclusi vaccini esavalenti (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vaccino difterite-tetano-pertosse acellulare (DTPa), vaccino a contenuto ridotto dell'antigene difterite, tetano e pertosse acellulare (dTpa), vaccino *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vaccino polio inattivato (IPV), vaccino epatite B (HBV), vaccino epatite A (HAV), vaccino meningococcico di sierogruppo B (MenB), vaccino coniugato meningococcico sierogruppo C (MenC), vaccino coniugato meningococcico sierogruppi A, C, W-135 e Y (Men ACWY), vaccino varicella zoster (VZV), vaccino polio orale (OPV) e vaccino coniugato pneumococcico 10-valente in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

A causa di un aumentato rischio di sviluppo di febbre, dolorabilità al sito di iniezione, modifica nelle abitudini alimentari e irritabilità quando Bexsero è stato somministrato in concomitanza con un vaccino combinato morbillo-parotite-rosolia-varicella (MMR-V), laddove possibile può essere presa in considerazione l'opportunità di somministrare PRIORIX in una seduta di vaccinazione separata.

Non vi sono dati a supporto dell'impiego di PRIORIX con qualsiasi altro vaccino.

Qualora PRIORIX sia essere somministrato contemporaneamente con un altro vaccino iniettabile, i vaccini devono sempre essere somministrati in siti di iniezione differenti.

Se non somministrati contemporaneamente, si raccomanda un intervallo di almeno un mese tra la somministrazione di PRIORIX e altri vaccini vivi attenuati».

CANADA:

<https://ca.gsk.com/media/591220/priorix.pdf>

«DRUG INTERACTIONS

Administration with Other Vaccines

Although data on the concomitant administration of PRIORIX (combined measles, mumps and rubella vaccine, live, attenuated) and other vaccines are not yet available, it is generally accepted that measles, mumps and rubella combined vaccine may be given at the same time as the oral polio vaccine (OPV) or inactivated polio vaccine (IPV), the injectable trivalent diphtheria, tetanus and pertussis vaccines (DTPw/DTPa) and *Haemophilus influenzae* type b (Hib) if they are administered at separate injection sites».

NUOVA ZELANDA

<http://www.immune.org.nz/sites/default/files/vaccines/datasheets/Priorix%20data%20sheet%20November%202017.pdf>

«4.5 Interaction with other medicines and other forms of interaction

Although data on the concomitant administration of PRIORIX and other vaccines are not yet available, it is generally accepted that measles mumps and rubella combined vaccine may be given at the same time as the oral polio vaccine (OPV) or inactivated polio vaccine (IPV), the injectable trivalent diphtheria, tetanus and pertussis vaccines (DTPw/DTPa) and *Haemophilus influenzae* type b (Hib) if separate injection sites are used».