

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Varilrix е лиофилизирана жива вирусна ваксина, съдържаща като активна съставка атенюиран Ока щам на Varicella Zoster Virus (VZV). Всяка доза съдържа не по-малко от 103,3 pfu ваксинален вирус при изтичане на срока на годност.

Varilrix е разрешена за употреба в двадесет и една държави в ЕС, а също в Исландия, Норвегия и Обединеното кралство (UK(NI)) (изброени в Приложение I) чрез национални процедури.

След като анализира наличните преводи на английски език на националните продуктови информации (PI) за този продукт, ПРУ идентифицира различия и стигна до заключението, че PI на горепосочения лекарствен продукт Varilrix (и свързаните с него имена) не са еднакви във всички държави — членки на ЕС/ Исландия /Норвегия/ Обединеното кралство (NI), където продуктът е разрешен, по отношение на показанията, начина на приложение, противопоказанията, специалните предупреждения и предпазните мерки при употреба, взаимодействията с други лекарствени продукти, бременност и кърмене, нежеланите ефекти и фармакодинамичните свойства.

С оглед на различията в разрешенията на горепосочения лекарствен продукт, на 29 май 2020 г. ПРУ на Varilrix и свързаните с него имена уведоми Европейската агенция по лекарствата (EMA) за искането си за сезиране съгласно член 30 от Директива 2001/83/ЕО с цел хармонизиране на тези различия в ЕС.

Цялостно обобщение на научната оценка на СНМР

По-долу са разгледани подробно само най-важните промени. Същевременно са хармонизирани всички раздели на продуктовата информация.

Раздел 4.1 — Терапевтични показания

Активна имунизация срещу варицела при здрави лица

В подкрепа на показанията за прилагане на възраст от 9 месеца са предоставени данни за имуногенност и безопасност от проучване MMRV-018, в което Varilrix е прилагана при здрави деца на възраст 9—10 месеца при първата ваксинация. В това проучване пациентите на възраст от 9 месеца са получили 2 дози (през интервал от 3 месеца) Priorix-Tetra или Priorix, приложени едновременно с Varilrix. Накратко, въз основа на това проучване се стигна до заключението, че 2 дози Varilrix предизвикват имуногенен отговор при 100 % от предишните сероотрицателни пациенти; резултатите по отношение на безопасността показват, че Varilrix се понася добре при кърмачета на възраст на 9 месеца и повече и не са установени опасения за безопасността.

СНМР прегледа всички налични данни и счете, че могат да бъдат ваксинирани деца на възраст от 9 месеца. Същевременно, ефикасността на ваксината срещу клинично заболяване е доказана само за деца на възраст 12—22 месеца, но не и за по-малки деца. За деца на възраст 9—11 месеца са налични само проучвания за имуногенност. По този начин се счита за по-подходящо ваксинация на деца от 9—11 месеца да бъде показана само при специални обстоятелства.

Данните за ефективността на Varilrix за останалите възрастови групи, т.е. 12 месеца и повече, се основават на голямото рандомизирано многостранно проучване ОКА-Н-179 и неговите разширени проучвания ОКА-Н-180 EXT179 Година 1, ОКА-Н-181 EXT179 Година 2 и ОКА-Н-182 EXT179 Години 4 до 10, проведени при здрави деца на възраст 12 — 22 месеца по време на първата ваксинация, които са получили 1 доза Varilrix, 2 дози Priorix-Tetra или 2 дози Priorix като активна контрола и са проследени до 10 години след ваксинацията.

Данните за ефективността на Varilrix се основават на публикувани данни за оценки на ефективността срещу всички форми на заболяването и срещу умерено и тежко заболяване от варицела след прилагане на 1 или 2 дози ваксина, съдържаща варицелен вирус, в различни реални условия. Ефективността на ваксината срещу варицела е оценена при проучвания на огнища, контролни случаи, бази данни, обсервационни и моделиращи проучвания, от които проучванията на огнища са най-многобройни за оценяване на ефекта от ваксинацията срещу варицела в реални условия.

След като оцени всички налични данни, СНМР стигна до заключението, че употребата на Varilrix за активна имунизация срещу варицела при здрави лица е обоснована и показанието се счита за приемливо.

Показание за постекспозиционна профилактика (PEP)

Ваксинацията срещу варицела предизвиква бърз имунен отговор, което прави възможна постекспозиционната профилактика.

Основните доказателства в подкрепа на ефикасността за горното показание са от проучване, което изследва ефикасността на постекспозиционната ваксинация с Varilrix [Mor, 2004¹]. За да подкрепи показанието за ПЕП, ПРУ представи резюме на данните от това проучване.

Това двойно сляпо, плацебо контролирано проучване показва, че има значителна разлика между групите по отношение на тежестта на заболяването сред децата, които са развили варицела, като Varilrix осигурява 80 % защитен ефект срещу умерено/тежко заболяване. Същевременно, прилагането на Varilrix при деца след контакт с техни братя и сестри с активна варицелна инфекция не е предотвратило заболяването, тъй като 41 % от децата, които са получили Varilrix в рамките на 72 часа след експозицията, са се заразили с варицела, скорост, подобна на тази в плацебо групата (45 %).

ПРУ представя също данни от 2 по-нови проучвания, в които са използвани ваксини Varilrix и ваксини срещу варицела с други Ока щамове, като допълнително доказателство, че Varilrix може да предотврати варицела или да намали тежестта на заболяването [Brotons, 2010, Pinochet, 2012].²³

Допълнителни доказателства за употребата на Varilrix за ПЕП са взети от настоящите препоръки на няколко регулаторни органа (напр. СЗО, ЕМА) и агенции за обществено здраве.

Въз основа на оценката на данните и представените доказателства СНМР заключава, че употребата на Varilrix за постекспозиционна профилактика е обоснована и показанието се счита за приемливо.

Показание при пациенти с висок риск от тежка варицела

В клинични изследвания с лекарствена форма, съхранявана при -20 °C, и по-нови проучвания с преформулираната Varilrix (съхранявана при 2–8 °C) е показано, че Varilrix е имуногенна и се понася добре при лица с широк кръг хронични заболявания или които са имунокомпрометирани поради заболяване или защото са на имunosупресивно лечение, въпреки че степента на сероконверсия след ваксинацията може да бъде намалена в сравнение със здрави участници в специфични целеви популации. С това наблюдение се подчертава, че може да се изискват

¹ Mor M, Harel L, Kahan E, Amir J. Efficacy of postexposure immunization with live attenuated varicella vaccine in the household setting--a pilot study. *Vaccine*. 2004 Dec 2;23(3):325-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2004.06.004. PMID: 15530676

² Brotons M, Campins M, Méndez L, Juste C, Rodrigo JA, Martínez X, Hermosilla E, Pinós L, Vaqué J. Effectiveness of varicella vaccines as postexposure prophylaxis. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Jan;29(1):10-3. doi: 10.1097/INF.0b013e3181b36022. PMID: 19841607.

³ Pinochet C, Cerda J, Hirsch T, Mieres J, Inostroza C, Abarca K. Efectividad de la vacuna antivariçela como profilaxis post exposición en niños chilenos [Effectiveness of varicella vaccine as post exposure prophylaxis in Chilean children]. *Rev Chilena Infectol*. 2012 Dec;29(6):635-40. Spanish. doi: 10.4067/S0716-10182012000700008. PMID: 23412032.

допълнителни дози при определени високорискови популации [Levin, 2008]. Във всички проучени групи няма данни, които навеждат на заключението, че ваксинацията с Varilrix е повлияла неблагоприятно хода на основното заболяване.

Въз основа на оценката на данните и представените доказателства СНМР заключава, че употребата на Varilrix при лица с висок риск от тежка варицела е надлежно обоснована и показанието се счита за приемливо.

Същевременно СНМР заключава, че показанието относно тази популация, в раздел 4.1 трябва да гласи следното:

„При лица с висок риск от тежка варицела (вж. раздели 4.3, 4.4 и 5.1)“,

тъй като това се счита за по-добре дефинирано показание.

Останалата част от предложения текст се счита за обяснителна и като такава следва да бъде преместена в други раздели на КХП.

Раздел 4.2 — Дозировка и начин на приложение

Здрави лица

Кърмачета от 9 до 11 месеца

Данните в подкрепа на дозировката за кърмачета от 9 месеца до 11 месеца се основават на проучване MMRV-018. Както е пояснено в раздел 4.1 по-горе, в това проучване пациентите на възраст от 9 месеца са получили 2 дози ваксина през интервал от 3 месеца.

СНМР направи оценка на представените данни и стигна до заключението, че препоръчителната доза при кърмачета от 9 месеца до 11 месеца е подходяща и е надлежно обоснована.

Деца на възраст от 12 месеца, юноши и възрастни

Наличните данни за имуногенност, подкрепящи настоящата препоръка за 2 дози при деца, се основават на проучванията ОКА-Н-186, MMRV-018, MMRV-046 и MMRV-047, при които е доказано, че единична доза Varilrix е имуногенна, когато се прилага подкожно при здрави кърмачета и деца на възраст от 9 месеца до 6 години, но степента на имунния отговор е по-висока, когато се прилагат 2 дози Varilrix.

Ефективността на Varilrix в реални условия е показана в няколко неинтервенционни проучвания с различен дизайн (епидемично начало, проучвания на контролен случай, обсервационни проучвания, бази данни, модели) и се потвърждава по-високо ниво на защита и намаляване на появата на случаи на варицела след 2 дози Varilrix в сравнение с единична доза.

Въз основа на горните данни СНМР заключава, че ваксинационната схема с 2 дози при кърмачета и деца на възраст от 9 месеца, както и за юноши и възрастни е подходящо обоснована за придобиване на оптимална защита срещу болестта варицела.

Лица с риск от развитие на тежка варицела

Необходимостта от прилагане на допълнителна доза при лица с висок риск от тежка варицела се основава на клинични изследвания с Varilrix при участници с широк кръг от хронични заболявания или които са имунокомпрометирани поради заболяване или имunosупресивно лечение. Данните показват, че Varilrix е имуногенна при тези популации, въпреки че степента на сероконверсия след ваксинацията при специфични целеви популации може да бъде намалена в сравнение с тази при здрави участници. Данните от проучване, подкрепено от GSK, при деца в краен стадий на хронично чернодробно заболяване показват, че устойчивостта на антителата срещу варицела има тенденция да се свързва с тежестта на клиничното заболяване [Nithichaiyo,

2001⁴]. С това наблюдение се подчертава, че може да са необходими допълнителни дози за някои лица с висок риск от тежка варицела.

По отношение на броя на допълнителните дози, които евентуално трябва да бъдат приложени, те не могат да бъдат посочени, тъй като това зависи от имунологичния отговор на всеки човек и трябва да се определя за всеки отделен случай, като същевременно се спазва минималният интервал от 4 седмици между последващите дози. Броят на дозите трябва да се определя по преценка на лекуващия лекар. Периодичното измерване на антитела срещу варицела след имунизация може да бъде полезно за идентифициране на лицата, които могат да имат полза от реимунизация.

СНМР оцени представените данни и стигна до заключението, че препоръките за дозиране за лица с висок риск от тежка варицела са подходящи и надлежно обосновани.

Други раздели от КХП

Данните в подкрепа на противопоказанията, включени в раздел 4.3 от КХП, бяха обсъдени от ПРУ и обосновката за запазването им в КХП, беше одобрена от СНМР за лица с тежък хуморален или клетъчен (първичен или придобит) имунодефицит; за пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към активното вещество, към някое от помощните вещества или към неомисин. Освен това Varilrix не трябва да се използва по време на бременност и трябва да се избягва бременност в продължение на 1 месец след ваксинацията.

Раздел 4.4 от КХП (Предупреждения) е обобщен, за да включва следните основни категории: пациенти, страдащи от остра тежка фебрилна болест, поява на синкоп, анафилактични реакции, употреба на алкохол и други дезинфекциращи средства, постекспозиционна профилактика, защитен имуноен отговор, случаи на пробив, предаване на варицелния ваксинален вирус Ока, обрив при здрави контактни лица, лица с висок риск от тежка варицела и дисеминирана варицела със засягане на вътрешните органи.

Взаимодействията с други лекарствени продукти (раздел 4.5 от КХП) са обобщени във взаимодействия по отношение на туберкулиновия тест, взаимодействия при лица, получили имуноглобулини или кръвопреливане, взаимодействие със салицилати и употреба с други ваксини.

СНМР постигна съгласие по отношение на общия текст за фертилитет, бременност и кърмене (раздел 4.6 от КХП). Няма клинични данни за фертилитета при хора.

СНМР е съгласувал хармонизирана версия на раздел 4.8 от КХП относно нежеланите реакции.

Раздели 4.7 (ефекти върху способността за шофиране и работа с машини), 4.9 (предозиране), 5.1 (фармакодинамични свойства), 5.2 (фармакокинетични свойства) и 5.3 (предклинични данни за безопасност) също са хармонизирани.

КХП също е актуализирана, за да бъде в съответствие с най-новия QRD образец.

Листовка

Листовката е изменена съгласно промените в КХП.

⁴ Nithichaiyo C, Chongsrisawat V, Hutagalung Y, Bock HL, Poovorawa Y. Immunogenicity and adverse effects of live attenuated varicella vaccine (Oka-strain) in children with chronic liver disease. Asian Pac J Allergy Immunol. 2001 Jun;19(2):101-5. PMID: 11699716.

Основания за становището на СНМР

Като се има предвид, че

- Комитетът взе предвид сезирането по член 30 от Директива 2001/83/ЕО
- Комитетът взе предвид установените разлики за Varilrix и свързаните с него имена по отношение на показанията, дозировката и взаимодействията, както и останалите раздели от продуктова информация.
- Комитетът разгледа съвкупността от предоставените от ПРУ данни в подкрепа на предложеното хармонизиране на продуктова информация.
- Комитетът прие хармонизираната продуктова информация за Varilrix и свързаните с него имена.

СНМР препоръчва изменение на условията на разрешенията за търговия, информация за които е изложена в Приложение III за Varilrix и свързаните с него имена (вж. Приложение I).

Следователно СНМР заключава, че съотношението полза/риск за Varilrix и свързаните с него имена остава благоприятно, при условие че в информацията за продукта бъдат внесени одобрените промени.