

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Varilrix je lyofilizovaná živá virová vakcína, která jako léčivou látku obsahuje oslabený kmen Oka viru varicella zoster. Po uplynutí doby použitelnosti obsahuje jedna dávka minimálně 103,3 PFU vakcinačního viru.

Přípravek Varilrix je registrován v 21 zemích EU, jakož i na Islandu, v Norsku a ve Spojeném království (podrobnosti jsou uvedeny v příloze I) pouze prostřednictvím vnitrostátních postupů.

Držitel rozhodnutí o registraci analyzoval dostupné anglické překlady vnitrostátních informací o tomto přípravku, přičemž zaznamenal rozdíly a dospěl k závěru, že výše uvedený léčivý přípravek Varilrix (a související názvy) nemá ve všech členských státech EU / na Islandu / v Norsku / ve Spojeném království, kde byl registrován, stejné znění informací o přípravku, pokud jde o indikaci, způsob podání, kontraindikace, zvláštní upozornění a opatření pro použití, interakce s jinými léčivými přípravky, těhotenství a kojení, nežádoucí účinky a farmakodynamické vlastnosti.

S ohledem na tyto rozdíly v registraci výše uvedeného léčivého přípravku držitel rozhodnutí o registraci přípravku Varilrix a souvisejících názvů požádal dne 29. května 2020 Evropskou agenturu pro léčivé přípravky (EMA) o předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES s cílem harmonizovat tyto rozdíly v rámci EU.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Níže jsou podrobně popsány pouze nejzásadnější změny. Harmonizovány však byly všechny body informací o přípravku.

Bod 4.1 – Terapeutické indikace

Aktivní imunizace proti planým neštovicím u zdravých jedinců

Na podporu indikace od 9 měsíců věku byly poskytnuty údaje o imunogenitě a bezpečnosti ze studie MMRV-018, ve které byl přípravek Varilrix použit k prvnímu očkování u zdravých dětí ve věku od 9 do 10 měsíců. V této studii dostaly subjekty ve věku od 9 měsíců dvě dávky (s odstupem tří měsíců) buď přípravku Priorix-Tetra, nebo přípravku Priorix společně s přípravkem Varilrix. Na základě této studie se dospělo k závěru, že dvě dávky přípravku Varilrix vyvolaly imunitní odpověď u 100 % původně séronegativních subjektů, a z výsledků týkajících se bezpečnosti vyplynulo, že přípravek Varilrix je u dětí ve věku od 9 měsíců dobře snášen, přičemž nebyly zaznamenány žádné obavy s ohledem na bezpečnost.

Výbor CHMP přezkoumal všechny dostupné údaje a dospěl k závěru, že děti od 9 měsíců věku mohou být očkovány. Účinnost vakcíny proti klinickému onemocnění byla však prokázána pouze u dětí ve věku od 12 do 22 měsíců, a nikoliv u mladších dětí. U dětí ve věku od 9 do 11 měsíců jsou k dispozici pouze studie imunogenity. Považuje se tedy za vhodnější indikovat očkování ve věku od 9 do 11 měsíců pouze za zvláštních okolností.

Údaje o účinnosti přípravku Varilrix u ostatních věkových skupin, tj. u subjektů ve věku od 12 měsíců, vycházejí z rozsáhlé randomizované studie OKA-H-179 provedené ve vícero zemích a jejích rozšířených studiích OKA-H-180 EXT179 (1. rok), OKA-H-181 EXT179 (2. rok) a OKA-H-182 EXT179 (4. až 10. rok) provedených u zdravých dětí ve věku od 12 do 22 měsíců v době prvního očkování, které jako aktivní kontrolu dostaly jednu dávku přípravku Varilrix, dvě dávky přípravku Priorix-Tetra nebo dvě dávky přípravku Priorix a byly sledovány po dobu až 10 let po očkování.

Údaje o účinnosti přípravku Varilrix vycházejí z publikovaných údajů o odhadech účinnosti proti jakémukoli středně těžkému až těžkému onemocnění planými neštovicemi po podání jedné nebo dvou dávek vakcín obsahujících virus planých neštovic v různých reálných podmínkách. Účinnost vakcíny proti planým neštovicím byla hodnocena v ohniskových, případových kontrolních,

databázových, observačních a modelových studiích, z nichž jsou pro odhad účinku očkování proti planým neštovicím v reálných podmínkách nejběžnější ohniskové studie.

Výbor CHMP posoudil všechny dostupné údaje a dospěl k závěru, že použití přípravku Varilrix k aktivní imunizaci proti planým neštovicím u zdravých jedinců je odůvodněné a indikace se považuje za přijatelnou.

Indikace k profylaxi po expozici

Očkování proti planým neštovicím navozuje rychlou imunitní odpověď, která umožňuje podání přípravku k profylaxi po expozici.

Hlavní důkazy podporující účinnost u výše uvedené indikace jsou odvozeny ze studie, která zkoumala účinnost očkování přípravkem Varilrix po expozici (Mor, 2004¹). Na podporu indikace profylaxe po expozici poskytl držitel rozhodnutí o registraci souhrn údajů z této studie.

Z této dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie vyplynulo, že u dětí, u nichž se rozvinulo onemocnění planými neštovicemi, byl zaznamenán významný rozdíl mezi skupinami z hlediska závažnosti onemocnění, přičemž přípravek Varilrix poskytoval 80% ochranu proti středně těžkému / těžkému onemocnění. Podání přípravku Varilrix dětem po expozici sourozencům s aktivní infekcí planými neštovicemi však rozvoji onemocnění nezabránilo. 41 % dětí, kterým byl do 72 hodin po expozici podán přípravek Varilrix, onemocnělo planými neštovicemi, což je podobné procento jako ve skupině kontrolované placebem (45 %).

Držitel rozhodnutí o registraci poskytl také údaje ze dvou novějších studií, ve kterých se používají přípravky Varilrix a další vakcíny obsahující kmen Oka viru planých neštovic, a to jako další důkaz, že přípravek Varilrix může předcházet onemocnění planými neštovicemi nebo snižovat závažnost onemocnění (Brotons, 2010², Pinochet, 2012³).

Další důkazy o použití přípravku Varilrix k profylaxi po expozici vycházejí ze současných doporučení několika regulačních orgánů (např. Světové zdravotnické organizace a agentury EMA) a agentur v oblasti veřejného zdraví.

Na základě posouzení údajů a poskytnutých důkazů dospěl výbor CHMP k závěru, že použití přípravku Varilrix k profylaxi po expozici je odůvodněné a indikace se považuje za přijatelnou.

Indikace u pacientů s vysokým rizikem těžkého onemocnění planými neštovicemi

Z klinických studií přípravku uchovávaného při teplotě -20 °C a z novějších studií s přípravkem Varilrix v novém složení (skladovaným při teplotě 2 až 8 °C) vyplývá, že přípravek Varilrix je imunogenní a dobře snášený u jedinců s řadou chronických onemocnění nebo u osob s oslabenou imunitou v důsledku onemocnění nebo imunosupresivní léčby, i když u určitých cílových populací může být míra sérokonverze po očkování ve srovnání se zdravými subjekty nižší. Toto pozorování upozornilo na skutečnost, že u určitých vysoce rizikových populací může být nutné podat další dávky (Levin, 2008). U žádné z hodnocených skupin neexistoval žádný důkaz, který by naznačoval, že očkování přípravkem Varilrix nepříznivě ovlivňuje průběh základního onemocnění.

Na základě posouzení údajů a poskytnutých důkazů dospěl výbor CHMP k závěru, že použití přípravku Varilrix u jedinců s vysokým rizikem těžkého onemocnění planými neštovicemi je řádně odůvodněno a indikace se považuje za přijatelnou.

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 antivariela 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.

Výbor CHMP však dospěl k závěru, že indikace týkající se této populace v bodě 4.1 by měla znít: „U jedinců s vysokým rizikem těžkého onemocnění planými neštovicemi (viz body 4.3, 4.4 a 5.1)“, protože toto znění se považuje za lépe definovanou indikaci.

Zbytek navrhovaného textu se považuje za vysvětlení a jako takový by měl být přesunut do jiných bodů souhrnu údajů o přípravku.

Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

Zdraví jedinci

Děti ve věku od 9 do 11 měsíců

Údaje podporující dávkování u dětí ve věku od 9 do 11 měsíců vycházejí ze studie MMRV-018. Jak je uvedeno v bodě 4.1 výše, v této studii dostaly subjekty ve věku od 9 měsíců dvě dávky vakcíny s odstupem tří měsíců.

Výbor CHMP vyhodnotil předložené údaje a dospěl k závěru, že doporučené dávkování u dětí ve věku od 9 do 11 měsíců je přiměřené a bylo náležitě odůvodněno.

Děti ve věku od 12 měsíců, dospívající a dospělí

Dostupné údaje o imunogenitě podporující současné doporučení pro dvě dávky u dětí vycházejí ze studií OKA-H-186, MMRV-018, MMRV-046 a MMRV-047, ve kterých byla prokázána imunogenita jedné dávky přípravku Varilrix podané podkožně u zdravých kojenců a dětí ve věku od 9 měsíců do 6 let, míra imunitní odpovědi však byla vyšší při podání dvou dávek přípravku Varilrix.

Účinnost přípravku Varilrix v reálných podmínkách byla prokázána v několika neintervenciálních studiích s různým designem (epidemický nástup, případové kontrolní studie, observační studie, databáze, modely) a potvrdila vyšší úroveň ochrany a nižší počet případů planých neštovic po dvou dávkách přípravku Varilrix ve srovnání s jednou dávkou.

Na základě výše uvedených údajů dospěl výbor CHMP k závěru, že dvoudávkové schéma u kojenců a dětí ve věku od 9 měsíců, jakož i u dospívajících a dospělých bylo za účelem dosažení optimální ochrany před onemocněním planými neštovicemi náležitě odůvodněno.

Jedinci s vysokým rizikem těžkého onemocnění planými neštovicemi

Potřeba dalšího podávání dávky u jedinců s vysokým rizikem těžkého onemocnění planými neštovicemi je založena na klinických studiích s přípravkem Varilrix u subjektů s řadou chronických onemocnění nebo u osob s oslabenou imunitou v důsledku onemocnění nebo imunosupresivní léčby. Z údajů vyplývá, že přípravek Varilrix je u těchto skupin imunogenní, i když míra sérokonverze po očkování u určitých cílových skupin může být ve srovnání se zdravými subjekty nižší. Údaje ze studie podporované GSK u dětí s terminálním stadiem chronického onemocnění jater naznačují, že přetrvávání protilátek proti planým neštovicím obvykle souviselo s klinickou závažností onemocnění (Nithichaiyo, 2001⁴). Toto pozorování upozornilo na skutečnost, že u určitých jedinců s vysokým rizikem těžkého onemocnění planými neštovicemi může být nutné podat další dávky.

Pokud jde o počet dalších dávek, které by mohly být podány, nelze je specifikovat, protože závisí na imunologické odpovědi každého subjektu a měly by být definovány případ od případu, přičemž je třeba respektovat minimální odstup čtyř týdnů mezi dávkami. Počet dávek by měl být stanoven podle uvážení ošetřujícího lékaře. Pravidelné měření protilátek proti planým neštovicím po imunizaci může být užitečné k identifikaci osob, pro které může být opětovné očkování přínosné.

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.

Výbor CHMP posoudil předložené údaje a dospěl k závěru, že doporučené dávkování pro jednotlivce s vysokým rizikem těžkého onemocnění planými neštovicemi je přiměřené a bylo náležitě odůvodněno.

Další body souhrnu údajů o přípravku

Držitelé rozhodnutí o registraci prodiskutovali údaje podporující kontraindikace uvedené v bodě 4.3 souhrnu údajů o přípravku a výbor CHMP schválil odůvodnění pro jejich zachování v souhrnu údajů o přípravku u jedinců s těžkou humorální nebo buněčnou (primární nebo získanou) imunodeficiencí a u pacientů s anamnézou přecitlivělosti na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku nebo na neomycin. Přípravek Varilrix by se rovněž neměl používat během těhotenství a po dobu jednoho měsíce po očkování je nutné se vyvarovat otěhotnění.

Bod 4.4 souhrnu údajů o přípravku (upozornění) byl shrnut a zahrnuje tyto hlavní kategorie: subjekty s těžkým akutním horečnatým onemocněním, výskytem synkopy či anafylaktickými reakcemi, užívání alkoholu a jiných dezinfekčních prostředků, profylaxe po expozici, ochranná imunitní odpověď, ohniskové případy, přenos kmene Oka viru planých neštovic z vakcíny, vyrážka u zdravých kontaktů, jedinci s vysokým rizikem těžkého onemocnění planými neštovicemi a diseminované plané neštovice s postižením vnitřních orgánů.

Interakce s jinými léčivými přípravky (bod 4.5 souhrnu údajů o přípravku) byly shrnuty v interakcích týkajících se tuberkulinového testu, interakcích u jedinců, kteří dostávali imunoglobuliny nebo transfuzi krve, interakcích se salicyláty a použití s jinými vakcínami.

Výbor CHMP schválil jednotné znění textu týkajícího se fertility, těhotenství a kojení (bod 4.6 souhrnu údajů o přípravku). U lidí nejsou k dispozici žádné klinické údaje o fertilitě.

Výbor CHMP schválil jednotné znění bodu 4.8 souhrnu údajů o přípravku týkajícího se nežádoucích účinků.

Rovněž byly harmonizovány body 4.7 (účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje), 4.9 (předávkování), 5.1 (farmakodynamické vlastnosti), 5.2 (farmakokinetické vlastnosti) a 5.3 (předklinické údaje o bezpečnosti).

Souhrn údajů o přípravku byl rovněž aktualizován, aby odpovídal nejnovější QRD šabloně.

Příbalová informace

Příbalová informace byla upravena v souladu se změnami provedenými v souhrnu údajů o přípravku.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES,
- výbor vzal v úvahu zjištěné rozdíly u přípravku Varilrix a souvisejících názvů, pokud jde o indikace, dávkování a interakce, jakož i ostatní body informací o přípravku,
- výbor přezkoumal všechny údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci na podporu navrhovaného sjednocení informací o přípravku,
- výbor schválil sjednocené znění informací o přípravku pro přípravek Varilrix a související názvy.

Výbor CHMP doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci přípravku Varilrix a souvisejících názvů (viz příloha I), přičemž informace o přípravku jsou uvedeny v příloze III.

Výbor CHMP následně dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Varilrix a souvisejících názvů zůstává příznivý, pokud budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku.