

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Varilrix es una vacuna liofilizada con virus vivo que contiene el principio activo de la cepa OKA viva atenuada del virus de la varicela zóster (VZV). Cada dosis contiene un mínimo de 103,3 ufp del virus vacunal en el momento del vencimiento.

Varilrix cuenta con autorización en veintiún países de la UE, así como también en Islandia, Noruega y Reino Unido [RU (seguro nacional)] (se hace referencia en el anexo I) a través, únicamente, de procedimientos nacionales.

Una vez analizadas las traducciones disponibles en inglés sobre las secciones de información del producto, el TAC ha detectado divergencias y ha llegado a la conclusión de que el medicamento Varilrix mencionado anteriormente (y denominaciones asociadas) no posee la misma información de producto en todos los Estados miembro de la UE/Islandia/Noruega/RU (seguro nacional), donde se ha autorizado, con respecto a la indicación, modo de administración, contraindicaciones, advertencias y precauciones especiales de uso, interacciones con otros medicamentos, embarazo y lactancia, reacciones adversas y propiedades farmacodinámicas.

En vista de estas divergencias relativas a la autorización del medicamento mencionado anteriormente, el 29 de mayo de 2020 el TAC de Varilrix y denominaciones asociadas notificó a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) una solicitud de remisión en virtud del artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE con el fin de armonizar estas divergencias en toda la UE.

Resumen general de la evaluación científica del CHMP

A continuación se describen en detalle únicamente los cambios más importantes. Sin embargo, se han armonizado todas las secciones de la información del producto.

Sección 4.1 - Indicaciones terapéuticas

Inmunización activa contra la varicela en individuos sanos

Para respaldar la indicación a partir de los 9 meses, se proporcionaron los datos de inmunogenicidad y seguridad del estudio MMRV-018 en el que se vacunó por primera vez a niños de entre 9 y 10 meses con Varilrix. En este estudio, los sujetos a partir de los 9 meses recibieron 2 dosis (con 3 meses de intervalo) de Priorix-Tetra o de Priorix administrado conjuntamente con Varilrix. En resumen, a partir de este estudio se concluyó que 2 dosis de Varilrix generaban una respuesta inmunitaria del 100 % en los sujetos anteriormente seronegativos; los resultados de seguridad demostraron que los niños a partir de los 9 meses toleraban bien Varilrix, y no se detectó ningún problema relativo a la seguridad.

El CHMP revisó todos los datos disponibles y consideró que los niños podían ser vacunados a partir de los 9 meses. No obstante, la eficacia de la vacuna contra la enfermedad sintomática solo se ha demostrado en niños de entre 12 y 22 meses, pero no en niños más jóvenes. Para los niños de entre 9 y 11 meses, solo se dispone de los estudios de inmunogenicidad. Por consiguiente, se considera más apropiado vacunar a los niños de entre 9 y 11 meses únicamente en circunstancias especiales.

Los datos de la eficacia de Varilrix en otros grupos de edad, es decir, de 12 meses en adelante, se basan en el estudio aleatorizado y multinacional OKA-H-179 y sus extensiones (OKA-H-180 EXT179 Año 1, OKA-H-181 EXT179 Año 2 y OKA-H-182 EXT179 Años 4 a 10) llevados a cabo en niños sanos de entre 12 y 22 meses en el momento de su primera vacunación, en la que recibieron 1 dosis de Varilrix, 2 dosis de Priorix-Tetra o 2 dosis de Priorix como medicamento de comparación. En estos estudios se realizó un seguimiento hasta 10 años después de la vacuna.

Los datos de efectividad de Varilrix se basan en los datos publicados sobre la efectividad estimada frente a cualquier enfermedad moderada y grave de la varicela tras la administración de 1 o 2 dosis de las vacunas que contienen varicela en diferentes entornos reales. La efectividad de la vacuna contra la varicela se ha evaluado en estudios pandémicos, de casos y controles, de bases de datos, de estudios observacionales y de modelización, de entre los cuales los estudios pandémicos son los más numerosos a la hora de estimar el efecto que produce la vacuna contra la varicela en entornos reales.

Una vez que el CHMP evaluó todos los datos disponibles, concluyó que el uso de Varilrix en la inmunización activa contra la varicela en individuos sanos está justificado y la indicación se considera aceptable.

Indicación ante la profilaxis tras la exposición

La vacuna contra la varicela induce una reacción inmunológica rápida que hace posible la profilaxis tras la exposición.

La principal prueba que respalda la eficacia en la indicación anteriormente señalada se deriva de un estudio que examinaba la eficacia de la exposición tras la vacunación con Varilrix [Mor, 2004¹]. Para respaldar la indicación de profilaxis tras la exposición, el TAC proporcionó un resumen de los datos de este estudio.

Este estudio de control placebo a doble ciego demostró que existía una diferencia significativa entre los grupos con respecto a la gravedad de la enfermedad en los niños que desarrollaron varicela, en cuyo caso Varilrix proporcionó efecto protector del 80 % frente la enfermedad moderada/grave. Sin embargo, la administración de Varilrix a niños tras haber estado expuestos a los hermanos que padecían una infección activa de varicela no sirvió para evitar la enfermedad, ya que el 41 % de los que recibieron la vacuna contrajeron la enfermedad en un plazo de 72 horas tras la exposición, un porcentaje similar al constatado en el grupo de placebo (45 %).

El TAC también proporcionó los datos de dos estudios más recientes donde se emplearon Varilrix y otras vacunas con la cepa de la varicela OKA como prueba adicional de que Varilrix podría prevenir la varicela o reducir la gravedad de la enfermedad [Brotons, 2010², Pinochet, 2012³].

La prueba adicional para el uso de la profilaxis tras la exposición de Varilrix procede de las recomendaciones actuales de varias autoridades reguladoras (p. ej., OMS, EMA) y agencias de salud pública.

Tomando como base la evaluación de los datos y las pruebas aportadas, el CHMP concluyó que el uso de Varilrix en profilaxis tras la exposición está justificado y que la indicación se considera aceptable.

Indicación en pacientes con alto riesgo de padecer varicela grave

Los estudios clínicos que almacenan la fórmula a -20 °C y los estudios más recientes con Varilrix reformulado (almacenado a entre 2 y 8 °C) indican que Varilrix resulta inmunógeno y se tolera bien en individuos que padecen enfermedades crónicas o insuficiencias inmunitarias debido a una enfermedad o un tratamiento inmunodepresivo, aunque el índice de seroconversión tras la vacunación puede reducirse en comparación con los sujetos sanos en las poblaciones objetivo específicas. Esta observación destacó que las dosis adicionales podían ser necesarias en ciertas poblaciones de alto riesgo [Levin, 2008]. Se ha

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*. 2 Dic 2004;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*. Ene 2010;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. *Rev Chilena Infectol*. Dic 2012;29(6):635-40. Español. doi: 10.4067/S0716-10182012000700008. PMID: 23412032.

demostrado que en todos los grupos estudiados no había pruebas que indicaran que la vacunación con Varilrix afectaba negativamente al curso de la enfermedad preexistente.

Tomando como base la evaluación de los datos y las pruebas proporcionadas, el CHMP concluyó que el uso de Varilrix en individuos con alto riesgo de padecer varicela grave se ha justificado adecuadamente y la indicación se considera aceptable.

No obstante, el CHMP concluyó que la indicación, por lo que a esta población se refiere, debería aparecer en la sección 4.1 como sigue:

«En individuos con alto riesgo de padecer varicela grave (véanse las secciones 4.3, 4.4 y 5.1)»,
ya que se considera que se trata de una indicación mejor definida.

El resto del texto propuesto se considera explicativo, por lo que debería moverse a otras secciones del RCP.

Sección 4.2. – Posología y forma de administración

Individuos sanos

Bebés de entre 9 y 11 meses

Los datos que respaldan la posología en bebés de entre 9 y 11 meses toman como base el estudio MMRV-018. Tal y como se menciona en la sección 4.1 más arriba, en este estudio los sujetos a partir de 9 meses recibieron 2 dosis de la vacuna cada 3 meses.

El CHMP evaluó los datos presentados y concluyó que la posología recomendada en bebés de entre 9 y 11 meses es adecuada y se ha justificado de manera apropiada.

Niños a partir de 12 meses, adolescentes y adultos

Los datos de inmunogenicidad disponibles que respaldan la recomendación actual de 2 dosis en niños se basan en los estudios OKA-H-186, MMRV-018, MMRV-046 y MMRV-047, en los que se ha demostrado que una sola dosis de Varilrix es inmunógena cuando se administra de manera subcutánea en bebés sanos y niños a partir de 9 meses hasta los 6 años, pero que la magnitud de la respuesta inmunitaria era mayor cuando se administraban 2 dosis del medicamento.

La eficacia de Varilrix en entornos reales quedó demostrada en diversos estudios no intervencionales con diferentes diseños (inicio epidémico, de casos y controles, observacionales, de bases de datos, de modelización), y se confirmó una mayor protección y una disminución en la frecuencia de casos de varicela utilizando 2 dosis de Varilrix en lugar de una solo.

Tomando como base los datos anteriores, el CHMP concluyó que el calendario de 2 dosis en bebés y niños a partir de los 9 meses, así como en adultos, se ha justificado de manera apropiada con el objetivo de obtener una mejor protección contra la enfermedad de la varicela.

Individuos con alto riesgo de padecer varicela grave

La necesidad de administración de una dosis adicional en individuos con alto riesgo de padecer varicela grave se basa en los estudios clínicos realizados con Varilrix en sujetos que padecían enfermedades crónicas o insuficiencias inmunitarias debido a una enfermedad o un tratamiento inmunodepresivo. Los datos reflejan que Varilrix es inmunógeno en estas poblaciones, a pesar de que el índice de seroconversión tras la vacunación en poblaciones objetivo específicas podría disminuir en comparación con el de los sujetos sanos. Los datos de un estudio patrocinado por GSK en niños que padecían una enfermedad hepática crónica en fase terminal indican que la persistencia de los anticuerpos de la

antivaricela tendía a relacionarse con la gravedad de la enfermedad clínica [Nithichaiyo, 2001⁴]. Esta observación destaca que las dosis adicionales pueden ser necesarias para ciertos individuos con alto riesgo de padecer varicela grave.

No se puede determinar el número de dosis adicionales que se pueden administrar, puesto que estas dependen de la respuesta inmunitaria de cada sujeto y deben definirse para cada caso específico, al tiempo que se respeta el intervalo mínimo de 4 semanas entre cada dosis subsiguiente. El personal médico encargado del tratamiento deberá definir el número de dosis. La medición periódica de los anticuerpos de la varicela tras la inmunización puede servir para identificar aquellos individuos que podrían beneficiarse de otra inmunización.

El CHMP evaluó los datos presentados y concluyó que las recomendaciones posológicas para los individuos con alto riesgo de padecer varicela grave son adecuadas y se han justificado de manera apropiada.

Otras secciones del RCP

Los distintos TAC debatieron acerca de los datos que respaldan las contraindicaciones incluidas en la sección 4.3 del RCP, y el CHMP estuvo de acuerdo con los argumentos para mantenerlos en el RCP en el caso de individuos que padecen inmunodeficiencia celular o humoral grave (primaria o adquirida) y en el caso de pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la sustancia activa, a cualquiera de los excipientes o a la neomicina. Asimismo, se debe evitar el uso de Varilrix durante el embarazo, y este se deberá evitar hasta pasado un mes desde la vacunación.

La sección 4.4 del RCP (Advertencias) se ha resumido para incluir las siguientes categorías principales: sujetos que sufren una enfermedad febril aguda grave, síncope, reacciones anafilácticas, uso de alcohol y otros agentes desinfectantes, profilaxis tras la exposición, respuesta inmunoprotectora, casos episódicos, transmisión del virus de la vacuna de la varicela OKA, erupción cutánea en contactos sanos, individuos con alto riesgo de padecer varicela grave y varicela diseminada que afecta a órganos internos.

Las interacciones con otros medicamentos (sección 4.5 del RCP) se han resumido en las interacciones relativas a la prueba de la tuberculina, las interacciones en individuos que han recibido inmunoglobulinas o una transfusión de sangre, la interacción con salicilatos y el uso con otras vacunas.

El CHMP aprobó un texto común sobre fertilidad, embarazo y lactancia (sección 4.6 del RCP). No se dispone de datos clínicos sobre fertilidad en personas.

El CHMP está de acuerdo con la versión armonizada de la sección 4.8 del RCP relativa a los acontecimientos adversos.

Asimismo, también se han armonizado las secciones 4.7 (efectos en la conducción y uso de maquinaria), 4.9 (sobredosis), 5.1 (propiedades farmacodinámicas), 5.2 (propiedades farmacocinéticas) y 5.3 (datos de seguridad preclínica).

Además, el RCP se ha actualizado para que sea coherente con la última plantilla del QRD.

Prospecto

El prospecto se modificó en función de los cambios realizados en el RCP.

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. Jun 2001;19(2):101-5. PMID: 11699716.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando lo siguiente:

- El Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE.
- El Comité ha estudiado las divergencias detectadas para Varilrix y sus denominaciones asociadas respecto a las indicaciones, posología e interacciones, así como en las secciones restantes de la información sobre el producto.
- El Comité ha revisado la totalidad de los datos presentados por el TAC en apoyo de la armonización propuesta de la información sobre el producto.
- El Comité ha aceptado la información armonizada sobre el producto para Varilrix y denominaciones asociadas.

El CHMP ha recomendado modificar las condiciones de las autorizaciones de comercialización, a cuyo efecto se incluye en el anexo III la información sobre el producto para Varilrix y denominaciones asociadas (ver anexo I).

El CHMP, en consecuencia, ha concluido que la relación beneficio/riesgo de Varilrix y denominaciones asociadas continúa siendo favorable, sujeta a los cambios aprobados en la información sobre el producto.