

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Varilrix je liofilizirano cjepivo sa živim virusima koje kao djelatni sastojak sadrži soj Oka atenuiranog virusa varicella zoster (VZV). Svaka doza sadrži najmanje 103,3 pfu (jedinica koje stvaraju plakove, engl. *plaque-forming units*) virusa iz cjepiva pri isteku valjanosti.

Cjepivo Varilrix odobreno je u dvadeset jednoj državi članici EU-a, kao i u Islandu, Norveškoj i Ujedinjenoj Kraljevini (UK/NI) (upućivanje na Prilog I.) isključivo nacionalnim postupcima.

Nakon što je proveo analizu dostupnih engleskih prijevoda nacionalnih informacija o lijeku za ovaj lijek, nositelj odobrenja za stavljanje u promet utvrdio je određene razlike i zaključio da navedeno cjepivo Varilrix (i pridružena imena) nema iste informacije o lijeku u svim državama članicama EU-a / u Islandu/Norveškoj/UK-u (NI), u kojima je odobren, u pogledu indikacije, načina primjene, kontraindikacija, posebnih upozorenja i mjera opreza pri uporabi, interakcija s drugim lijekovima, trudnoće i dojenja, nuspojave i farmakodinamičkih svojstava.

S obzirom na te razlike u pogledu odobrenja prethodno navedenog cjepiva, 29. svibnja 2020. nositelj odobrenja za stavljanje u promet za Varilrix i pridružena imena obavijestio je Europsku agenciju za lijekove (EMA) o zahtjevu za postupak upućivanja u skladu s člankom 30. Direktive 2001/83/EZ u svrhu usklađivanja tih razlika u cijelom EU-u.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene CHMP-a

U nastavku su detaljno opisane samo najznačajnije izmjene. Međutim, usklađeni su svi odjeljci informacija o lijeku.

Odjeljak 4.1 – Terapijske indikacije

Aktivna imunizacija protiv varičele u zdravih osoba

Kako bi se potkrijepila indikacija od dobi od 9 mjeseci i više, dostavljeni su podatci o imugenosti i sigurnosti iz ispitivanja MMRV-018 u kojem je cjepivo Varilrix primijenjeno u zdrave djece u dobi od 9 do 10 mjeseci prilikom prvog cijepljenja. U tom su ispitivanju ispitanici u dobi od 9 mjeseci i više primili 2 doze (u razmaku od 3 mjeseca) cjepiva Priorix-Tetra ili Priorix, koji su primijenjeni zajedno s cjepivom Varilrix. Ukratko, u tom je ispitivanju zaključeno da su 2 doze cjepiva Varilrix izazvale imunološki odgovor u 100 % prethodno seronegativnih ispitanika. Rezultati ispitivanja sigurnosti pokazali su da dojenčad u dobi od 9 mjeseci dobro podnosi cjepivo Varilrix i nisu utvrđene zabrinutosti u pogledu sigurnosti primjene.

CHMP je pregledao sve dostupne podatke i zaključio da se djeca u dobi od 9 mjeseci i više mogu cijepiti. Međutim, djelotvornost cjepiva za zaštitu od kliničke bolesti dokazana je samo za djecu u dobi od 12 mjeseci do 22 mjeseca, ali ne i za mlađu djecu. Za djecu u dobi od 9 do 11 mjeseci dostupna su samo ispitivanja imugenosti. Stoga se smatra prikladnijim indicirati cijepljenje u dobi od 9 do 11 mjeseci samo u posebnim okolnostima.

Podatci o djelotvornosti cjepiva Varilrix za ostale dobne skupine, odnosno za djecu u dobi od 12 mjeseci i više, temelje se na velikom randomiziranom ispitivanju OKA-H-179, provedenom u nekoliko zemalja, i njegovim proširenjima OKA-H-180 EXT179 1. godina, OKA-H-181 EXT179 2. godina i OKA-H-182 EXT179 od 4. do 10. godine provedenima u zdrave djece u dobi od 12 mjeseci do 22 mjeseca prilikom prvog cijepljenja koja su primila 1 dozu cjepiva Varilrix, 2 doze cjepiva Priorix-Tetra ili 2 doze cjepiva Priorix kao aktivnu kontrolu i koja su se pratila do 10 godina nakon cijepljenja.

Podatci o djelotvornosti za Varilrix temelje se na objavljenim podacima o procjenama djelotvornosti zaštite od umjerene i teške bolesti varičele nakon primjene 1 ili 2 doze cjepiva koje sadrži virus varičele u različitim okolnostima u stvarnim okolnostima. Djelotvornost cjepiva protiv varičele

ocijenjena je ispitivanjima izbijanja, kontrole slučaja, baze podataka, opservacijskim ispitivanjima i ispitivanjima modeliranja, pri čemu su ispitivanja izbijanja najbrojnija u pogledu ocjenjivanja učinka cijepljenja protiv varičele u stvarnom svijetu.

Nakon što je procijenio sve dostupne podatke, CHMP je zaključio da je primjena cjepiva Varilrix u aktivnoj imunizaciji protiv varičele u zdravih osoba opravdana i da se indikacija smatra prihvatljivom.

Indikacija postekspozicijske profilakse (PEP)

Cjepivo protiv varičele izaziva brzi imunološki odgovor koji omogućuje postekspozicijsku profilaksu.

Glavni dokazi kojima je potkrijepljena djelotvornost u prethodno navedenoj indikaciji proizlaze iz ispitivanja u kojem se proučavala djelotvornost cijepljenja cjepivom Varilrix nakon izlaganja (Mor, 2004.¹). Kako bi potkrijepio indikaciju za PEP, nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavio je sažetak podataka iz tog ispitivanja.

To dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano placebom pokazalo je da postoji značajna razlika između skupina u pogledu ozbiljnosti bolesti među djecom koja su oboljela od varičele, pri čemu cjepivo Varilrix pruža 80 %-tni učinak zaštite od umjerene/teške bolesti. Međutim, primjena cjepiva Varilrix u djece nakon njihova izlaganja braći i sestrama s aktivnom zarazom varičelom nije spriječila bolest jer je 41 % djece koja su primila Varilrix u roku od 72 sata nakon izlaganja oboljelo od varičele, a ta je stopa bila slična stopi u skupini koja je primala placebo (45 %).

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet također je dostavio podatke iz dvaju naknadno provedenih ispitivanja, u kojima su primijenjena cjepiva Varilrix i druga cjepiva koja sadrže soj Oka varičele, kao dodatni dokaz da Varilrix može spriječiti varičelu ili smanjiti ozbiljnost bolesti (Brotons, 2010.², Pinochet, 2012.³).

Dodatni dokazi kojima je potkrijepljena uporaba cjepiva Varilrix za indikaciju PEP-a proizlaze iz trenutačnih preporuka nekoliko regulatornih tijela (npr. WHO, EMA) i agencija za javno zdravlje.

Na temelju procjene podataka i dostavljenih dokaza CHMP je zaključio da je primjena cjepiva Varilrix za indikaciju postekspozicijske profilakse opravdana i da se indikacija smatra prihvatljivom.

Indikacija u bolesnika za koje postoji visok rizik od teškog oblika varičele

Klinička ispitivanja u kojima je korištena formulacija koja se čuva na -20°C i nedavno provedena ispitivanja s cjepivom Varilrix promijenjene formulacije (koje se čuva na 2 – 8°C) upućuju na to da je cjepivo Varilrix imunogeno i da ga dobro podnose osobe koje boluju od različitih kroničnih poremećaja ili koje su imunokompromitirane zbog bolesti ili zbog toga što primaju imunosupresivne lijekove, iako stopa serokonverzije nakon cijepljenja može biti smanjena u usporedbi sa zdravim ispitanicima u određenim ciljnim skupinama. U tom je ispitivanju istaknuto da u određenim visokorizičnim skupinama mogu biti potrebne dodatne doze (Levin, 2008.). Ni u jednoj proučavanoj skupini nisu utvrđeni dokazi koji bi upućivali na to da je cijepljenje cjepivom Varilrix imalo štetan učinak na tijek osnovne bolesti.

Na temelju procjene podataka i dostavljenih dokaza CHMP je zaključio da je primjena cjepiva Varilrix u osoba za koje postoji visok rizik od razvoja teškog oblika varičele primjereno obrazložena i da se indikacija smatra prihvatljivom.

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* (Djelotvornost postekspozicijske imunizacije cjepivom koje sadrži živi atenuirani virus varičele u kućanstvu – pilot-ispitivanje. Cjepivo). prosinac 2004. 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, J.A., Martínez, X., Hermosilla, E., Pinós, L., Vaqué, J. *Effectiveness of varicella vaccines as postexposure prophylaxis* (Djelotvornost cjepiva protiv varičele kao postekspozicijske profilakse). *Pediatr Infect Dis J*. siječanj 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 antivariçela como profilaxis post exposición en niños chilenos* (Djelotvornost cjepiva protiv varičele kao postekspozicijske profilakse u čileanske djece). *Rev Chilena Infectol*. prosinac 2012.;29(6):635-40. španjolski. doi: 10.4067/S0716-10182012000700008. PMID: 23412032.

Međutim, CHMP je zaključio da u pogledu ove populacije indikacija u odjeljku 4.1. treba glasiti kako slijedi:

„U osoba za koje postoji visok rizik od razvoja teškog oblika varicele (vidi odjeljke 4.3., 4.4. i 5.1.)“, jer se to smatra bolje definiranom indikacijom.

Smatra se da je preostali predloženi tekst objašnjenje, zbog čega ga treba premjestiti u druge odjeljke sažetka opisa svojstava lijeka.

Odjeljak 4.2. – Doziranje i način primjene

Zdrave osobe

Dojenčad u dobi od 9 do 11 mjeseci

Podatci kojima je potkrijepljeno doziranje za dojenčad u dobi od 9 do 11 mjeseci temelje se na ispitivanju MMRV-018. Kako je prikazano u prethodnom odjeljku 4.1., u ovom su ispitivanju ispitanici u dobi od 9 mjeseci primili 2 doze cjepiva u razmaku od 3 mjeseca.

CHMP je procijenio dostavljene podatke i zaključio da je predloženo doziranje u dojenčadi u dobi od 9 do 11 mjeseci primjereno i da je odgovarajuće obrazloženo.

Djeca u dobi od 12 mjeseci i više, adolescenti i odrasli

Dostupni podatci o imunogenosti kojima je potkrijepljena postojeća preporuka o primjeni 2 doze u djece temelje se na ispitivanjima OKA-H-186, MMRV-018, MMRV-046 i MMRV-047 u kojima se pokazalo da je jedna doza cjepiva Varilrix imunogena kada se primjenjuje potkožno u zdrave dojenčadi i djece u dobi od 9 mjeseci do 6 godina, ali jačina imunološkog odgovora bila je veća kad su primijenjene 2 doze cjepiva Varilrix.

Djelotvornost cjepiva Varilrix u stvarnim okolnostima dokazana je u nekoliko neintervencijskih ispitivanja s različitim izvedbama ispitivanja (izbijanje epidemije, studije kontrole slučaja, baze podataka, modeli) te su pritom potvrđeni viša razina zaštite i smanjenje broja slučajeva varicele nakon 2 doze cjepiva Varilrix u usporedbi sa samo jednom dozom.

Na temelju prethodno navedenih podataka CHMP je zaključio da je davanje cjepiva u 2 doze u dojenčadi i djece u dobi od 9 mjeseci i više, kao i u adolescenata i odraslih, u svrhu postizanja najbolje zaštite od bolesti varicele primjereno obrazloženo.

Osobe kod kojih postoji visok rizik od razvoja teškog oblika varicele

Potreba za primjenom dodatne doze u osoba kod kojih postoji visok rizik od razvoja teškog oblika varicele temelji se na kliničkim ispitivanjima cjepiva Varilrix na ispitanicima koji boluju od različitih kroničnih poremećaja ili koji su imunokompromitirani zbog bolesti ili zbog toga što primaju imunosupresivne lijekove. Podatci pokazuju da je cjepivo Varilrix imunogeno u tim populacijama, iako stopa serokonverzije nakon cijepjenja u određenim ciljnim populacijama može biti smanjena u usporedbi sa stopom u zdravih ispitanika. Podatci iz ispitivanja s potporom GSK-a u djece s kroničnom bolesti jetre u terminalnom stadiju upućuju na to da je postojanje protutijela na varicelu često bilo povezano s ozbiljnošću kliničke bolesti (Nithichaiyo, 2001.⁴). Tim je opažanjem istaknuto da za određene osobe za koje postoji visok rizik od razvoja teškog oblika varicele mogu biti potrebne dodatne doze.

⁴ Nithichaiyo, C., Chongsrisawat, V., Hutagalung, Y., Bock, H. L., Poovorawa, Y. *Immunogenicity and adverse effects of live attenuated varicella vaccine (Oka-strain) in children with chronic liver disease* (Imunogenost i nuspojave cjepiva koje sadrži živi atenuirani virus varicele (soj Oka) u djece s kroničnom bolesti jetre). *Asian Pac J Allergy Immunol.* lipanj 2001.;19(2):101-5. PMID: 11699716.

Broj dodatnih doza koje se mogu primijeniti ne može se točno utvrditi jer ovisi o imunološkom odgovoru svakog ispitanika i stoga ga treba odrediti zasebno za svaki pojedinačni slučaj, poštujući pritom najmanji vremenski razmak od 4 tjedna između sljedećih doza. Broj doza treba biti definiran u skladu s diskrecijskim pravima liječnika koji provodi liječenje. Redovito mjerenje protutijela na varičelu nakon imunizacije može biti korisno u utvrđivanju osoba koje mogu imati koristi od ponovne imunizacije.

CHMP je procijenio dostavljene podatke i zaključio da su preporuke u pogledu doziranja za osobe kod kojih postoji visok rizik od razvoja teškog oblika varičele primjereno obrazložene.

Ostali odjeljci u sažetku opisa svojstava lijeka

Nositelji odobrenja za stavljanje u promet razmotrili su podatke kojima se podupiru kontraindikacije navedene u odjeljku 4.3. u sažetku opisa svojstava, a CHMP se složio s obrazloženjem za njihovo zadržavanje u sažetku opisa svojstava za osobe s humoralnom ili staničnom (primarnom ili stečenom) imunodeficijencijom te za bolesnike s anamnezom preosjetljivosti na djelatnu tvar, bilo koju pomoćnu tvar ili neomicin. Cjepivo Varilrix ne bi se trebalo primjenjivati ni tijekom trudnoće, koju ujedno treba izbjegavati do mjesec dana nakon cijepljenja.

Odjeljak 4.4. sažetka opisa svojstava (Upozorenja) sažet je i sada sadrži sljedeće glavne kategorije: ispitanici koji boluju od akutne teške febrilne bolesti, pojava sinkope, anafilaktičke reakcije, upotreba alkohola i drugih sredstava za dezinfekciju, profilaksa nakon izlaganja, zaštitni imunološki odgovor, slučajevi proboja, prijenos virusa varičele Oka sadržanog u cjepivu, osip kod zdravih kontakata, osobe za koje postoji visok rizik od razvoja teškog oblika varičele i diseminirana varičela sa zahvaćenim unutaršnjim organima.

Interakcije s drugim lijekovima (odjeljak 4.5. sažetka opisa svojstava) ukratko su opisane u interakcijama u pogledu tuberkulinskog testa, interakcijama u osoba koje su primile imunoglobuline ili transfuziju krvi, interakciji sa salicilatima i uporabi s drugim cjepivima.

CHMP je dao suglasnost u pogledu teksta o plodnosti, trudnoći i dojenju (odjeljak 4.6. sažetka opisa svojstava). Nisu dostupni klinički podatci o plodnosti u ljudi.

CHMP je dao suglasnost u pogledu usklađene verzije odjeljka 4.8. sažetka opisa svojstava, koji se odnosi na nuspojave.

Također su usklađeni odjeljci 4.7. (Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima), 4.9. (Predoziranje), 5.1. (Farmakodinamička svojstva), 5.2. (Farmakokinetička svojstva) i 5.3. (Preklinički podatci o sigurnosti primjene).

Sažetak opisa svojstava ažuriran je i kako bi bio u skladu s najnovijim predloškom dokumenata za ispitivanje kakvoće.

Uputa o lijeku

Uputa o lijeku izmijenjena je u skladu s izmjenama sažetka opisa svojstava lijeka.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da:

- Odbor je razmotrio upućivanje u skladu s člankom 30. Direktive 2001/83/EZ.
- Odbor je u obzir uzeo utvrđene razlike za Varilrix i pridružena imena u indikacijama, doziranju i interakcijama, kao i u preostalim odjeljcima informacija o lijeku.
- Odbor je ponovno pregledao sve podatke koje je u prilog predloženom usklađenju informacija o lijeku dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet.

- Odbor je bio suglasan s usklađenim informacijama o lijeku za Varilrix i pridružena imena.

CHMP je preporučio izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet za koje su informacije o lijeku utvrđene u Prilogu III. za Varilrix i pridružena imena (vidi Prilog I.).

Posljedično, CHMP je zaključio da je omjer koristi i rizika za Varilrix i pridružena imena i dalje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu dogovorene izmjene.