

II priedas
Mokslinés išvados

Mokslinės išvados

Varilrix – tai liofilizuota gyva virusinė vakcina, kurios sudėtyje yra veikliosios medžiagos – susilpnintų Oka padermės *Varicella zoster* virusų. Paskutinę galiojimo termino dieną kiekvienoje dozėje yra ne mažiau kaip 103,3 plokštelės formuojančio vieneto (angl. *plaque forming units*, pfu).

Vadovaujantis vien nacionalinėmis procedūromis Varilrix įregistruotas dvidešimt vienoje ES valstybėje, taip pat Islandijoje, Norvegijoje ir Jungtinėje Karalystėje (Šiaurės Airijoje)) (nuoroda į I priedą).

Išanalizavęs turimus šio vaistinio preparato nacionaliniu lygmeniu patvirtintų preparato informacinių dokumentų vertimus į anglų kalbą, registruotojas nustatė skirtumų ir priėjo prie išvados, kad visose ES valstybėse narėse, Islandijoje, Norvegijoje ir Jungtinėje Karalystėje (Šiaurės Airijoje), kuriose įregistruotas minėtas vaistinis preparatas Varilrix (ir susiję pavadinimai), patvirtintuose šių vaistinių preparatų informaciniuose dokumentuose pateikiama skirtinga informacija apie jų indikacijas, vartojimo metodą, kontraindikacijas, specialius įspėjimus ir atsargumo priemones, sąveiką su kitais vaistiniais preparatais, nėštumą ir žindymo laikotarpį, nepageidaujamą poveikį ir farmakodinamines savybes.

Atsižvelgdamas į šiuos skirtumus, susijusius su minėto vaistinio preparato registracija, 2020 m. gegužės 29 d. Varilrix ir susijusių pavadinimų registruotojas Europos vaistų agentūrai (EMA) pranešė apie prašymą pradėti kreipimosi procedūrą pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį, kad ES būtų suderinti šie skirtumai.

CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Toliau išsamiai aptariami tik svarbiausi pakeitimai. Tačiau buvo suderinti visi preparato informacinių dokumentų skyriai.

4.1 skyrius. Terapinės indikacijos

Aktyvi sveikų asmenų imunizacija nuo vėjaraupių

Siekiant pagrįsti vakcinacijos vartojimo nuo 9 mėnesių amžiaus indikaciją, pateikti imunogeniškumo ir saugumo duomenys, surinkti atliekant tyrimą MMRV-018, kurio metu Varilrix buvo skiepijami sveiki vaikai, kurie pirmos vakcinacijos metu buvo 9–10 mėnesių amžiaus. Atliekant šį tyrimą, ne jaunesni kaip 9 mėnesių tiriamieji buvo paskiepyti 2 dozėmis (3 mėnesių intervalu) Priorix-Tetra arba Priorix kartu su Varilrix. Apibendrinant, remiantis šio tyrimo duomenimis, prieita prie išvados, kad dvi Varilrix dozės sukėlė imuninę atsaką visiems tiriamiesiems, kurie anksčiau buvo seroneigiami; saugumo tyrimo rezultatai atskleidė, kad Varilrix yra gerai toleruojamas kūdikių nuo 9 mėnesių amžiaus, ir nenustatyta jokių susirūpinimą keliančių klausimų dėl vakcinacijos saugumo.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) peržiūrėjo visus turimus duomenis ir nusprendė, kad vaikus nuo 9 mėnesių amžiaus galima skiepyti šia vakcina. Tačiau vakcinacijos veiksmingumas siekiant apsaugoti vaikus nuo klinikinės ligos buvo įrodytas tik 12–22 mėnesių amžiaus grupėje; jaunesnių vaikų populiacijoje veiksmingumas neįrodytas. Su 9–11 mėnesių vaikais atlikti tik imunogeniškumo tyrimai. Todėl laikomasi nuomonės, kad vakcinacijos indikacijose būtų labiau pagrįsta nurodyti, kad 9–11 mėnesių vaikai turėtų būti skiepijami tik ypatingomis aplinkybėmis.

Varilrix veiksmingumo kitose, t. y. 12 mėnesių ir vyresnio amžiaus, grupėse duomenys pagrįsti didelės apimties atsitiktinių imčių tarptautiniu tyrimu OKA-H-179 ir jo tęsiniais – tyrimais OKA-H-180 EXT179 Year 1, OKA-H-181 EXT179 Year 2 ir OKA-H-182 EXT179 Years 4 to 10, kurie buvo atliekami su sveikais vaikais, kurie pirmos vakcinacijos metu buvo 12–22 mėnesių amžiaus; jie buvo paskiepyti viena doze Varilrix, dviem dozėmis Priorix-Tetra arba dviem dozėmis Priorix, kuris buvo naudojamas kaip aktyvi kontrolė, ir buvo stebimi 10 metų po paskiepavimo.

Varilrix veiksmingumo duomenys pagrįsti paskelbtais duomenimis, susijusiais su veiksmingumo įverčiais, kurie buvo apskaičiuoti vertinant vakcinės veiksmingumą siekiant apsaugoti tiriamuosius nuo bet kokios formos, taip pat vidutinio sunkumo ir sunkios formos vėjaraupių, juos paskiepijus 1 ar 2 dozėmis vakcinų su vėjaraupių virusais skirtingomis realiomis aplinkybėmis. Vakcinės nuo vėjaraupių veiksmingumas buvo vertinamas atliekant protrūkių, atvejo ir kontrolės, duomenų bazių, stebimuosius ir modeliavimo tyrimus (iš jų daugiausia buvo protrūkių tyrimų), kuriais siekta įvertinti skiepavimo nuo vėjaraupių veiksmingumą realiomis aplinkybėmis.

Įvertinęs visus turimus duomenis, CHMP priėjo prie išvados, kad Varilrix naudojimas atliekant aktyvią sveikų asmenų imunizaciją nuo vėjaraupių yra pagrįstas ir ši indikacija laikoma priimtina.

Profilaktikos po sąlyčio su infekcijos šaltiniu indikacija

Vakcina nuo vėjaraupių sukelia greitą imuninį atsaką, dėl to ją galima skiepyti profilaktikos tikslais, po paciento sąlyčio su infekcijos šaltiniu.

Pagrindiniai duomenys, kuriais pagrįstas vakcinės nuo vėjaraupių veiksmingumas esant minėtai indikacijai, surinkti atliekant tyrimą, kuriuo siekta įvertinti skiepavimo Varilrix po sąlyčio su infekcijos šaltiniu veiksmingumą [Mor, 2004¹]. Siekdamas pagrįsti šią indikaciją, registruotojas pateikė šio tyrimo duomenų suvestinę.

Atliekant šį abipusiai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą, nustatyti reikšmingi ligos sunkumo skirtumai tarp skirtingų grupių vaikų, kurie susirgo vėjaraupiais, ir tai, kad 80 proc. vaikų Varilrix apsaugojo nuo vidutinio sunkumo ir sunkios formos vėjaraupių. Vis dėlto Varilrix neapsaugojo vaikų, turėjusių sąlytį su aktyvia vėjaraupių infekcija sergančiais broliais ar seserimis, nuo šios ligos, kadangi 41 proc. vaikų, kurie per 72 val. po sąlyčio su infekcijos šaltiniu buvo paskiepyti Varilrix, susirgo vėjaraupiais, ir ši procentinė dalis yra panaši į placebo grupėje vėjaraupiais užsikrėtusių pacientų dalį (45 proc.).

Registruotojas taip pat pateikė dviejų naujesnių tyrimų, kuriuos atliekant buvo naudojama Varilrix ir kitos vakcinės su Oka padermės vėjaraupių virusais, duomenis, kaip papildomus įrodymus, kad Varilrix gali padėti išvengti vėjaraupių arba apsaugoti pacientus nuo sunkesnės formos ligos [Brotons, 2010²; Pinochet, 2012³].

Papildomi įrodymai, kuriais galima pagrįsti skiepavimo Varilrix po sąlyčio su infekcijos šaltiniu indikaciją, grindžiami dabartinėmis kelių reguliavimo institucijų (pvz., Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO), EMA) ir visuomenės sveikatos tarnybų patvirtintomis rekomendacijomis.

Remdamasis pateiktų duomenų ir įrodymų vertinimu, CHMP priėjo prie išvados, kad Varilrix naudojimas taikant profilaktinį gydymą po sąlyčio su infekcijos šaltiniu yra pagrįstas ir ši indikacija yra priimtina.

Pacientų, kuriems kyla didelis pavojus susirgti sunkios formos vėjaraupiais, skiepavimo indikacija

Iš klinikinių tyrimų, kuriuos atliekant buvo naudojamas -20 °C temperatūroje laikomas preparatas, ir naujesnių tyrimų, kuriuos atliekant buvo naudojama paruošta Varilrix vakcina (laikoma 2–8 °C temperatūroje), matyti, kad Varilrix yra imunogeniškas ir gerai toleruojamas asmenų, kurie turi įvairių lėtinių sutrikimų arba kurių imunitetas susilpnėjęs dėl ligos arba dėl taikomo gydymo imunosupresantais, nors serokonversijos po paskiepavimo greitis gali būti mažesnis, palyginti su sveikais tiriamaisiais konkrečiose tikslinėse populiacijose. Šie duomenys rodo, kad tam tikroms

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 (liet. Imunizacijos gyva susilpninta vakcina nuo vėjaraupių veiksmingumas namų aplinkoje. Bandomasis tyrimas). *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 (liet. Vakcinų nuo vėjaraupių veiksmingumas taikant profilaktinį gydymą po sąlyčio su infekcijos šaltiniu). *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 (liet. Vakcinų nuo vėjaraupių veiksmingumas čiliečiams vaikams taikant profilaktinį gydymą po sąlyčio su infekcijos šaltiniu). *Rev Chilena Infectol*. 2012 Dec;29(6):635-40. Spanish. doi: 10.4067/S0716-10182012000700008. PMID: 23412032.

didelės rizikos populiacijoms gali reikėti papildomų vakcinų dozių [Levin, 2008]. Nė vienoje iš tirtų grupių nenustatyta jokių duomenų, kuriais remiantis būtų galima teigti, kad skiepijamas Varilrix turėjo kokios nors neigiamos įtakos pagrindinės ligos eigai.

Remdamasis pateiktų duomenų ir įrodymų vertinimu, CHMP priėjo prie išvados, kad Varilrix naudojimas skiepijant asmenis, kuriems kyla didelė rizika susirgti sunkios formos vėjaraupiais, yra pagrįstas ir ši indikacija yra priimtina.

Vis dėlto, CHMP nusprendė, kad 4.1 skyriuje turėtų būti pateikta tokia su šia populiacija susijusios indikacijos formulė:

„Asmenų, kuriems kyla didelis pavojus susirgti sunkios formos vėjaraupiais, skiepijimas (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius),

nes manoma, kad tai yra tiksliau apibrėžta indikacija.

Likusi pasiūlyto teksto dalis laikoma aiškinamojo pobūdžio informacija, todėl ji turėtų būti perkelta į kitus preparato charakteristikų santraukos skyrius.

4.2 skyrius. Dozavimas ir vartojimo metodas

Sveiki asmenys

9–11 mėnesių kūdikiai

Duomenys, kuriais pagrįstas vakcinų dozavimas 9–11 mėnesių kūdikiams, grindžiami tyrimu MMRV-018. Kaip aptarta ankstesniame 4.1 skyriuje, atliekant šį tyrimą, ne jaunesni kaip 9 mėnesių tiriamieji 3 mėnesių intervalu buvo paskiepyti dviem vakcinų dozėmis.

CHMP įvertino pateiktus duomenis ir priėjo prie išvados, kad rekomenduojamas dozavimas 9–11 mėnesių kūdikiams yra tinkamas ir deramai pagrįstas.

Vaikai nuo 12 mėnesių, paaugliai ir suaugusieji

Turimi imunogeniškumo duomenys, kuriais pagrįsta esama rekomendacija paskiepyti vaikus dviem vakcinų dozėmis, grindžiami tyrimais OKA-H-186, MMRV-018, MMRV-046 ir MMRV-047, kuriuos atlikus buvo nustatyta, kad sveikiems kūdikiams ir vaikams nuo 9 mėnesių iki 6 metų po oda sušvirkšta viena Varilrix dozė yra imunogeniška, bet imuninis atsakas yra stipresnis, kai pacientui sušvirkščiamos 2 Varilrix dozės.

Varilrix veiksmingumas realiomis aplinkybėmis buvo įrodytas atliekant kelis neintervencinius skirtingų tyrimo modelių tyrimus (epidemijos pradžios, atvejo ir kontrolės, stebimuosius, duomenų bazių, modeliavimo) tyrimus, kuriais įrodyta, kad 2 Varilrix dozėmis užtikrinama veiksmingesnė apsauga ir mažesnis sergamumas vėjaraupiais, nei paskiepijus viena šios vakcinų doze.

Remdamasis minėtais duomenimis, CHMP priėjo prie išvados, kad kūdikių ir vaikų nuo 9 mėnesių amžiaus, taip pat paauglių ir suaugusiųjų skiepijimas 2 vakcinų dozėmis siekiant užtikrinti optimalią apsaugą nuo vėjaraupių yra deramai pagrįstas.

Asmenų, kuriems kyla didelis pavojus susirgti sunkios formos vėjaraupiais, skiepijimas

Poreikis papildoma vakcinų doze paskiepyti asmenis, kuriems kyla didelis pavojus susirgti sunkios formos vėjaraupiais, pagrįstas klinikiniais Varilrix tyrimais su tiriamaisiais, kuriems buvo nustatyti įvairūs lėtiniai sutrikimai, arba kurių imuninė sistema susilpnėjusi dėl ligos arba dėl taikomo gydymo imunosupresantais. Iš šių duomenų matyti, kad Varilrix yra imunogeniškas šiose populiacijose, nors serokonversijos po paskiepijimo greitis gali būti mažesnis, palyginti su sveikais tiriamaisiais konkrečiose tikslinėse populiacijose. Iš bendrovės GSK remiamo tyrimo su vaikais, kuriems buvo diagnozuota galutinės stadijos lėtinė kepenų liga, duomenų matyti, kad antikūnų prieš vėjaraupių virusus išsilaikymas kraujyje paprastai buvo susijęs su klinikinės ligos sunkumu

(Nithichaiyo, 2001⁴). Šie duomenys rodo, kad kai kuriems prie didelės sunkios formos vėjaraupių rizikos grupės priskiriamiems pacientams gali reikėti papildomų vakcinos dozių.

Konkrečiau papildomų dozių, kurias gali reikėti suleisti, skaičiaus negalima nurodyti, nes jis priklauso nuo kiekvieno asmens imunologinio atsako ir turėtų būti nustatomas kiekvienu konkrečiu atveju, kartu atsižvelgiant į tai, kad paskesnėmis vakcinos dozėmis turi būti skiepijama ne mažesniu kaip 4 savaičių intervalu. Dozių skaičių turėtų nustatyti gydantis gydytojas. Siekiant nustatyti asmenis, kuriems pakartotinis skiepijimas būtų naudingas, galima periodiškai atlikti tyrimus dėl antikūnų prieš vėjaraupių virusus kiekio po imunizacijos.

CHMP įvertino pateiktus duomenis ir priėjo prie išvados, kad rekomendacijos dėl vakcinos dozavimo asmenims, kuriems kyla didelis pavojus susirgti sunkios formos vėjaraupiais, yra deramai pagrįstos.

Kiti preparato charakteristikų santraukos skyriai

Registruotojai aptarė duomenis, kuriais buvo pagrįstos preparato charakteristikų santraukos 4.3 skyriuje nurodytos kontraindikacijos, ir CHMP pritarė pateiktam loginiam pagrindui palikti jas preparato charakteristikų santraukoje, nurodant, kad šia vakcina negalima skiepyti asmenų, kuriems nustatytas humoralinis arba ląstelinis (pirminis arba įgytasis) imunodeficitas, taip pat pacientams, kuriems praeityje buvo nustatytas padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, bent vienai pagalbinei medžiagai ar neomicinui. Varilrix taip pat negalima skiepyti nėštumo metu ir reikėtų vengti pastoti mėnesį po paskiepijimo.

Apibendrinus informaciją, į preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyrių („Įspėjimai“) įtrauktos šios pagrindinės informacijos kategorijos: ūmia sunkia febriline liga sergantis asmenys, sinkopės epizodas, anafilaksinės reakcijos, alkoholio ir kitų dezinfekavimo priemonių naudojimas, profilaktika po sąlyčio su infekcijos šaltiniu, apsauginis imuninis atsakas, ligos proveržio atvejai, Oka padermės vėjaraupių viruso perdavimas, sveikiems sąlytį turėjusiems asmenims pasireiškiantis išbėrimas, asmenys, kuriems kyla didelis pavojus susirgti sunkios formos vėjaraupiais ir vidaus organus apimanti išsisėjusioji juostinė pūslelinė.

Informacija apie sąveiką su kitais vaistiniais preparatais (preparato charakteristikų santraukos 4.5 skyrius) apibendrinta pateikiant informaciją apie sąveiką, susijusią su tuberkulino testu, sąveiką suleidus imunoglobulinų arba atlikus kraujo perpylimą, sąveiką su salicilatais ir skiepijimą pasiskiepijus kitomis vakcinomis.

CHMP sutarė dėl informacijos apie vaisingumą, nėštumą ir žindymo laikotarpį (preparato charakteristikų santraukos 4.6 skyrius) bendros formuluotės. Klinikinių tyrimų duomenų apie poveikį žmonių vaisingumui nėra.

CHMP pritarė suderintai preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyriaus, kuriame pateikiama su nepageidaujama reiškiniais susijusi informacija, versijai.

Taip pat suderintas 4.7 skyrius („Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus“), 4.9 skyrius („Perdozavimas“), 5.1 skyrius („Farmakodinaminės savybės“), 5.2 skyrius („Farmakokinetinės savybės“) ir 5.3 skyrius („Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys“).

Taip pat preparato charakteristikų santrauka buvo atnaujinta atsižvelgiant į naujausią QRD formą.

Pakuotės lapelis

Pakuotės lapelis iš dalies pakeistas, atsižvelgiant į preparato charakteristikų santraukoje padarytus pakeitimus.

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 (liet. Gyvos susilpnintos vakcinos nuo vėjaraupių (su Oka padermės virusais) imunogeniškumas ir nepageidaujamas poveikis skiepijant vaikus, sergančius lėtine kepenų liga). Asian Pac J Allergy Immunol. 2001 Jun;19(2):101-5. PMID: 11699716.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- komitetas apsvarstė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį;
- komitetas apsvarstė nustatytus Varilrix ir susijusių pavadinimų preparato informaciniuose dokumentuose pateiktos informacijos, susijusios su indikacijomis, dozavimu ir sąveika, taip pat kituose preparato charakteristikų santraukos skyriuose pateiktos informacijos skirtumus;
- komitetas peržiūrėjo visus duomenis, kuriuos registruotojas pateikė siekdamas pagrįsti pasiūlymus dėl suderintų preparato informacinių dokumentų;
- komitetas sutarė dėl suderintų Varilrix ir susijusių pavadinimų preparato informacinių dokumentų;

CHMP rekomendavo keisti Varilrix ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato informaciniai dokumentai pateikti III priede, registracijos pažymėjimų sąlygas.

Taigi, CHMP padarė išvadą, kad, preparato informaciniuose dokumentuose padarius pakeitimus, dėl kurių buvo sutarta, Varilrix ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis išlieka teigiamas.