

**II pielikums**  
**Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

*Varilrix* ir liofilizēta dzīva vīrusa vakcīna, kas kā aktīvo sastāvdaļu satur novājinātu *Varicella Zoster Virus (VZV) Oka* celmu. Katra deva satur vismaz 103,3 pfu (plakus veidojošās vienības – *plaque forming units*) novājināta vakcīnas vīrusa.

*Varilrix* ir atļauta divdesmit vienā ES valstī, kā arī Islandē, Norvēģijā un Apvienotajā Karalistē (AK(NI)) (atsauce uz I pielikumu), izmantojot tikai nacionālas procedūras.

Izanalizējis pieejamos šo zāļu nacionālo lietošanas aprakstu tulkojumus angļu valodā, reģistrācijas apliecības īpašnieks konstatēja atšķirības un secināja, ka iepriekšminētajām zālēm *Varilrix* (un saistītajiem nosaukumiem) visās ES dalībvalstīs/Islandē/Norvēģijā/Apvienotajā Karalistē (NI), kur tās ir reģistrētas, nav vienāda zāļu apraksta attiecībā uz indikācijām, lietošanas veidu, kontraindikācijām, īpašiem brīdinājumiem un piesardzību lietošanā, mijiedarbību ar citām zālēm, grūtniecību un zīdīšanu, nevēlamām blakusparādībām un farmakodinamiskajām īpašībām.

Ņemot vērā šīs atšķirības attiecībā uz iepriekšminēto zāļu reģistrāciju, *Varilrix* un saistīto nosaukumu reģistrācijas apliecības īpašnieks 2020. gada 29. maijā paziņoja Eiropas Zāļu aģentūrai (EMA) par lūgumu veikt pārskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu, lai saskaņotu šīs atšķirības visā ES.

### **CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

Tālāk detalizēti ir aplūkotas tikai visnozīmīgākās izmaiņas. Taču saskaņoti ir visi zāļu apraksta punkti.

#### 4.1. apakšpunkts. Terapeitiskās indikācijas

##### *Aktīva imunizācija pret vējbakām veseliem cilvēkiem*

Lai pamatotu indikāciju no 9 mēnešu vecuma, tika sniegti imunogenitātes un drošuma dati no pētījuma MMRV-018, kurā *Varilrix* tika lietota veseliem bērniem vecumā no 9 līdz 10 mēnešiem pirmās vakcinācijas laikā. Šajā pētījumā pacienti no 9 mēnešu vecuma saņēma divas *Priorix-Tetra* vai *Priorix* devas (ar trīs mēnešu starpību) vienlaikus ar *Varilrix*. Īsumā, no šī pētījuma rezultātiem tika secināts, ka divas *Varilrix* devas izraisa imūnreakciju 100 % iepriekš seronegatīvām pētāmajām personām. Drošuma rezultāti parādīja, ka *Varilrix* zīdaiņiem bija labi panesama no 9 mēnešu vecuma, un nekādas drošuma problēmas netika konstatētas.

CHMP pārskatīja visus pieejamos datus un uzskatīja, ka bērnus no 9 mēnešu vecuma var vakcinēt. Tomēr vakcīnas efektivitāte pret klīnisku slimību ir pierādīta tikai bērniem vecumā no 12 līdz 22 mēnešiem, bet ne jaunākiem bērniem. Attiecībā uz bērniem no 9 līdz 11 mēnešiem ir pieejami tikai imunogenitātes pētījumi. Tādējādi tiek uzskatīts par piemērotāku indicēt vakcināciju vecumā no 9 līdz 11 mēnešiem tikai īpašos apstākļos.

*Varilrix* efektivitātes dati par citām vecuma grupām, proti, no 12 mēnešu vecuma, ir balstīti uz lielo randomizēto daudzvalstu pētījumu OKA-H-179 un tā pagarinājuma pētījuma OKA-H-180 EXT179 pirmo gadu, OKA-H-181 EXT179 pētījuma otro gadu un OKA-H-182 EXT179 pētījuma 4.-10. gadu, ko veica ar veseliem bērniem vecumā no 12 līdz 22 mēnešiem pirmās vakcinācijas laikā un kuri kā aktīvo kontroli saņēma vienu *Varilrix* devu, divas *Priorix-Tetra* devas vai divas *Priorix* devas un tika novēroti līdz 10 gadiem pēc vakcinācijas.

Dati par *Varilrix* efektivitāti ir balstīti uz publicētajiem datiem par efektivitātes novērtējumu attiecībā uz jebkuru vidēji smagu un smagu vējbaku slimību pēc vienas vai divu vējbaku vīrusa saturošu vakcīnu devu ievadīšanas dažādās reālās dzīves situācijās. Vējbaku vakcīnas efektivitāte ir novērtēta uzliesmojuma, gadījumu kontroles, datubāzes, novērošanas un modelēšanas pētījumos, no kuriem visvairāk ir uzliesmojuma pētījumu, lai novērtētu vējbaku vakcinācijas ietekmi reālās dzīves situācijās.

CHMP, novērtējot visus pieejamos datus, secināja, ka *Varilrix* lietošana veseliem cilvēkiem aktīvā imunizācijā pret vējbakām ir pamatota un indikācija tiek uzskatīta par pieņemamu.

#### *Pēcekspozīcijas profilakses (PEP) indikācija*

Vakcinācija pret vējbakām izraisa ātru imūnreakciju, kas ļauj veikt pēcekspozīcijas profilaksi.

Galvenie pierādījumi, kas apstiprina efektivitāti iepriekšminētajā indikācijā, ir iegūti no pētījuma, kurā tika pētīta pēcekspozīcijas vakcinācijas ar *Varilrix* iedarbība [Mor, 2004<sup>1</sup>]. Lai atbalstītu PEP indikāciju, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza šā pētījuma datu kopsavilkumu.

Šajā dubultmaskētajā, placebo kontrolētajā pētījumā pierādīja, ka bērniem, kuri saslima ar vējbakām, ir būtiskas atšķirības slimības smaguma pakāpē un *Varilrix* nodrošināja 80 % aizsargājošu iedarbību pret vidēji smagu vai smagu slimību. Tomēr, lietojot *Varilrix* bērniem pēc viņu ekspozīcijas kontaktā ar brāļiem un māsām ar aktīvu vējbaku infekciju, slimība netika novērsta, jo 41 % bērnu, kuri saņēma *Varilrix* 72 stundu laikā pēc ekspozīcijas, saslima ar vējbakām, līdzīgi kā placebo grupā (45 %).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks arī sniedza datus no diviem jaunākiem pētījumiem, kuros tika izmantotas *Varilrix* un citas *Oka* vējbaku celma vakcīnas, kā papildu pierādījumu tam, ka *Varilrix* var novērst vējbakas vai samazināt slimības smagumu [Brotons, 2010<sup>2</sup>, Pinochet, 2012<sup>3</sup>].

Papildu pierādījumi par *Varilrix* PEP lietošanu nāk no vairāku regulatīvo iestāžu (piemēram, PVO, EMA) un sabiedrības veselības aģentūru pašreizējiem ieteikumiem.

Pamatojoties uz datu un sniegto pierādījumu novērtējumu, CHMP secināja, ka *Varilrix* lietošana pēcekspozīcijas profilaksei ir pamatota un indikācija tiek uzskatīta par pieņemamu.

#### *Indikācija pacientiem ar augstu smagu vējbaku risku*

Klīniskie pētījumi ar zāļu formu, kas uzglabāta –20°C temperatūrā, un jaunāki pētījumi ar pārformulēto *Varilrix* (uzglabāta 2–8°C temperatūrā) liecina, ka *Varilrix* ir imunogēna un labi panesama cilvēkiem ar virkni hronisku traucējumu vai kuriem ir imūndeficīts slimības dēļ vai tāpēc, ka viņiem tiek veikta imūnsupresīva terapija, lai gan serokonversijas līmenis pēc vakcinācijas varētu būt mazāks nekā veseliem cilvēkiem noteiktā mērķa populācijā. Šis novērojums uzsvēra, ka noteiktām augsta riska populācijām var būt nepieciešamas papildu devas [Levin, 2008]. Nevienā pētītajā grupā nebija pierādījumu, kas liecinātu, ka vakcinācija ar *Varilrix* varētu nelabvēlīgi ietekmēt pamatslimības gaitu.

Pamatojoties uz datu un sniegto pierādījumu novērtējumu, CHMP secināja, ka *Varilrix* lietošana cilvēkiem ar augstu smagu vējbaku risku ir pamatota un indikācija tiek uzskatīta par pieņemamu.

Tomēr CHMP secināja, ka indikācijai attiecībā uz šo populāciju 4.1. apakšpunktā jābūt šādai:

“Personām ar augstu smagu vējbaku risku (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu)”,

jo tā tiek uzskatīta par labāk definētu indikāciju.

Pārējais ierosinātais teksts tiek uzskatīts par paskaidrojošu, un tāpēc tas ir jāpārceļ uz citiem zāļu apraksta apakšpunktiem.

#### **4.2. apakšpunkts. Devas un lietošanas veids**

<sup>1</sup> Mor M, Harel L, Kahan E, Amir J. "Efficacy of postexposure immunization with live attenuated varicella vaccine in the household setting—a pilot study". [Pēcekspozīcijas imunizācijas ar dzīvu novājinātu vējbaku vakcīnu efektivitāte mājāsaiņniecības apstākļos, veicot izmēģinājuma pētījumu. Vakcīna.] 2004 Dec 2;23(3):325-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2004.06.004. PMID: 15530676

<sup>2</sup> 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". [Vējbaku vakcīnu efektivitāte kā pēcekspozīcijas profilakse]. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Jan;29(1):10-3. doi: 10.1097/INF.0b013e3181b36022. PMID: 19841607.

<sup>3</sup> Pinochet C, Cerda J, Hirsch T, Mieres J, Inostroza C, Abarca K. "Efectividad de la vacuna antivariçela como profilaxis post exposición en niños chilenos" [Vējbaku vakcīnas efektivitāte kā pēcekspozīcijas profilakse bērniem Čīlē]. *Rev Chilena Infectol*. 2012 Dec;29(6):635-40. Spanish. doi: 10.4067/S0716-10182012000700008. PMID: 23412032.

## Veseli cilvēki

### *Zīdaiņi vecumā no 9 līdz 11 mēnešiem*

Dati, kas pamato devu zīdaiņiem vecumā no 9 līdz 11 mēnešiem, ir balstīti uz pētījumu MMRV-018. Kā apspriests iepriekš 4.1. apakšpunktā, šajā pētījumā pētāmās personas no 9 mēnešu vecuma saņēma divas vakcīnas devas ar trīs mēnešu starplaiku.

CHMP novērtēja iesniegtos datus un secināja, ka ieteicamā deva zīdaiņiem no 9 līdz 11 mēnešiem ir atbilstoša un ir pienācīgi pamatota.

Bērni no 12 mēnešu vecuma, pusaudži un pieaugušie

Pieejamie imunogenitātes dati, kas pamato pašreizējo divu devu ieteikumu bērniem, ir balstīti uz pētījumu OKA-H-186, MMRV-018, MMRV-046 un MMRV-047, kuros tika pierādīts, ka viena *Varilrix* deva ir imunogēna, ja to ievada subkutāni veseliem zīdaiņiem un bērniem no 9 mēnešu vecuma līdz 6 gadu vecumam, bet, ievadot divas *Varilrix* devas, imūnreakcija ir lielāka.

*Varilrix* efektivitāte reālās situācijās tika pierādīta vairākos beziejaucšanās pētījumos ar dažādiem pētījumu modeļiem (epidēmijas sākums, gadījumu kontroles pētījumi, novērošanas pētījumi, datubāzes, modeļi) un apstiprināja augstāku aizsardzības līmeni un vājāku gadījumu skaita samazināšanos pēc divām *Varilrix* devām, salīdzinot ar vienu devu.

Pamatojoties uz iepriekšminētajiem datiem, CHMP secināja, ka divu devu shēma zīdaiņiem un bērniem no 9 mēnešu vecuma, kā arī pusaudžiem un pieaugušajiem, lai iegūtu optimālu aizsardzību pret vājāku slimību, ir pienācīgi pamatota.

### Cilvēki ar augstu smagu vājāku risku

Nepieciešamība pēc papildu devas cilvēkiem ar augstu smagu vājāku risku ir balstīta uz klīniskajiem pētījumiem ar *Varilrix* pacientiem ar dažādām hroniskām saslimšanām vai kuriem ir imūndeficītu slimības vai imūnsupresīvas terapijas dēļ. Dati rāda, ka *Varilrix* šajās populācijās ir imunogēna, lai gan serokonversijas līmenis pēc vakcinācijas īpašās mērķa grupās varētu būt zemāks nekā veseliem cilvēkiem. Dati no GSK atbalstīta pētījuma bērniem ar hronisku aknu slimību beigu stadijā norāda, ka pretvājāku antivielu noturība mēdz būt saistīta ar klīniskās slimības smagumu [*Nithichaiyo*, 2001<sup>4</sup>]. Šis novērojums apstiprina, ka atsevišķiem cilvēkiem ar augstu smagu vājāku risku var būt nepieciešamas papildu devas.

Attiecībā uz potenciāli lietojamo papildu devu skaitu tās nevar precizēt, jo tas ir atkarīgs no katra cilvēka imunoloģiskās atbildes reakcijas un jānosaka katrā gadījumā atsevišķi, vienlaikus ievērojot minimālo četru nedēļu intervālu starp nākamajām devām. Devu skaits jānosaka pēc ārstējošā ārsta ieskatiem. Periodiska vājāku antivielu mērīšana pēc imunizācijas var būt noderīga, lai noteiktu tās personas, kurām varētu būt ieguvums no atkārtotas imunizācijas.

CHMP novērtēja iesniegtos datus un secināja, ka ieteikumi par devām cilvēkiem ar augstu smagu vājāku risku ir atbilstoši un ir pienācīgi pamatoti.

### Citi zāļu apraksta apakšpunkti

Dati, kas pamato kontrindikācijas, kas iekļautas zāļu apraksta 4.3. apakšpunktā, tika apspriesti ar reģistrācijas apliecības īpašniekiem, un CHMP vienojās par pamatotību to saglabāšanai zāļu aprakstā attiecībā uz personām ar smagu humorālo vai šūnu (primāro vai iegūto) imūndeficītu; pacientiem ar paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu, jebkuru no palīgvielām vai neomicīnu

---

<sup>4</sup> 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". [Dzīvas novājinātas vājāku vakcīnas (*Oka* celma) imunogenitāte un nelabvēlīgā ietekme bērniem ar hronisku aknu slimību.] *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2001 Jun;19(2):101-5. PMID: 11699716.

anamnēzē. *Varilrix* nedrīkst lietot arī grūtniecības laikā, un vienu mēnesi pēc vakcinācijas ir jāizvairās no grūtniecības.

Zāļu apraksta 4.4. apakšpunkts (brīdinājumi) ir apkopots, iekļaujot šādas galvenās kategorijas: personas, kas cieš no akūtām smagām febrilām slimībām, ģīboņiem, anafilaktiskām reakcijām, spirta un citu dezinfekcijas līdzekļu lietošanas gadījumā, pēcekspozīcijas profilakses, aizsargājošas imūnreakcijas gadījumā, slimības gadījumā pēc profilakses, *Oka* vējbaku vakcīnas vīrusa pārnešanas gadījumā, izsitumu, kas rodas pēc veselu cilvēku kontakta, gadījumā, cilvēki ar augstu smagu vējbaku risku un izkaisītu vējbaku risku, kas skar iekšējos orgānus.

Mijiedarbība ar citām zālēm (zāļu apraksta 4.5. apakšpunkts) ir apkopota attiecībā uz mijiedarbību ar tuberkulīna testēšanu, mijiedarbību personām, kas saņēmušas imūnglobulīnus vai asins pārlišanu, mijiedarbību ar salicilātiem un lietošanu ar citām vakcīnām.

*CHMP* vienojās par kopēju formulējumu informācijai par fertilitāti, grūtniecību un barošanu ar krūti (zāļu apraksta 4.6. apakšpunkts). Nav pieejami klīniskie dati par cilvēku fertilitāti.

*CHMP* ir vienojusies par zāļu 4.8. apakšpunkta par nevēlamām blakusparādībām saskaņotu versiju.

Tika saskaņots arī 4.7. apakšpunkts (ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus), 4.9. apakšpunkts (pārdozēšana), 5.1. apakšpunkts (farmakodinamiskās īpašības), 5.2. apakšpunkts (farmakokinētiskās īpašības) un 5.3. apakšpunkts (preklīniskie dati par drošumu).

Arī zāļu apraksts tika atjaunināts, lai tas atbilstu jaunākajai *QRD* veidnei.

#### Lietošanas instrukcija

Lietošanas instrukcija tika mainīta atbilstoši zāļu apraksta izmaiņām.

#### ***CHMP* atzinuma pamatojums**

Tā kā:

- saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu komiteja izskatīja pārskatīšanu;
- komiteja izskatīja konstatētās atšķirības attiecībā uz *Varilrix* un saistītajiem nosaukumiem, indikācijām, devām un mijiedarbību, kā arī pārējos zāļu apraksta apakšpunktus.
- komiteja pārskatīja visus datus, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks ir iesniedzis kā pamatojumu ierosinātajai zāļu informācijas saskaņošanai;
- komiteja apstiprināja saskaņoto zāļu aprakstu par *Varilrix* un tā sinonīmisko nosaukumu zālēm.

*CHMP* ieteica grozīt noteikumus reģistrācijas apliecībām, kuru zāļu informācija ir noteikta *Varilrix* un sinonīmisko nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) III pielikumā.

*CHMP* secināja, ka *Varilrix* un sinonīmisko nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja zāļu informācijā tiek veikti iepriekšminētie grozījumi.