

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

Varilrix é uma vacina de vírus vivo liofilizada que contém como substância ativa a estirpe Oka atenuada do Vírus Varicela Zoster (VZV). Cada dose contém não menos do que 103,3 UFP do vírus vacinal no prazo de validade.

Varilrix está autorizado em vinte e um países da UE, bem como na Islândia, na Noruega e no Reino Unido (UK(NI)) (é feita referência ao Anexo I) através de procedimentos puramente nacionais.

Após analisar as traduções em inglês disponíveis das informações do medicamento nacionais para este medicamento, o titular da AIM identificou divergências e concluiu que o medicamento Varilrix (e nomes associados) acima referido não tem as mesmas informações do medicamento em todos os Estados-Membros da UE/Islândia/Noruega/Reino Unido (NI) onde foi autorizado, no que diz respeito à indicação, modo de administração, contraindicações, advertências e precauções especiais de utilização, interações medicamentosas, gravidez e aleitamento, efeitos indesejáveis e propriedades farmacodinâmicas.

Tendo em conta estas divergências relativas à autorização do medicamento acima referido, em 29 de maio de 2020, o titular da AIM para Varilrix e nomes associados notificou a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) de um pedido de consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, a fim de harmonizar estas divergências em toda a UE.

Resumo da avaliação científica pelo CHMP

Apenas as alterações mais importantes são discutidas em pormenor abaixo. No entanto, todas as secções da informação do medicamento foram harmonizadas.

Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

Imunização ativa contra a varicela em indivíduos saudáveis

Para sustentar a indicação a partir dos 9 meses de idade, foram fornecidos dados de imunogenicidade e segurança do estudo MMRV-018, em que Varilrix foi utilizado em crianças saudáveis com idades entre os 9 e os 10 meses na primeira vacinação. Neste estudo, os indivíduos a partir dos 9 meses de idade receberam 2 doses (com 3 meses de intervalo) de Priorix-Tetra ou Priorix coadministrado com Varilrix. Em suma, deste estudo concluiu-se que 2 doses de Varilrix induziram uma resposta imunitária em 100 % dos indivíduos previamente seronegativos; os resultados de segurança demonstraram que Varilrix foi bem tolerado em lactentes a partir dos 9 meses, não tendo sido identificadas preocupações de segurança.

O CHMP reviu todos os dados disponíveis e considerou que as crianças a partir dos 9 meses de idade podem ser vacinadas. No entanto, a eficácia da vacina contra a doença clínica só foi demonstrada em crianças dos 12 aos 22 meses de idade, mas não em crianças mais novas. Para crianças entre os 9 e os 11 meses estão disponíveis apenas estudos de imunogenicidade. Assim, considera-se mais adequado indicar a vacinação a partir dos 9-11 meses apenas em circunstâncias especiais.

Os dados da eficácia de Varilrix para os outros grupos etários, ou seja, 12 meses ou mais, baseiam-se no estudo multinacional, aleatorizado, de grandes dimensões OKA-H-179 e nos seus estudos de extensão OKA-H-180 EXT179 Ano 1, OKA-H-181 EXT179 Ano 2 e OKA-H-182 EXT179 Anos 4 a 10 realizados em crianças saudáveis com idades entre os 12 e os 22 meses na altura da primeira vacinação que receberam 1 dose de Varilrix, 2 doses de Priorix-Tetra ou 2 doses de Priorix como controlo ativo e foram seguidas até 10 anos após a vacinação.

Os dados de efetividade de Varilrix baseiam-se em dados publicados sobre estimativas de efetividade contra qualquer doença de varicela, varicela moderada e varicela grave, após a administração de 1 ou 2 doses de vacinas contendo varicela em diferentes contextos do mundo

real. A efetividade da vacina contra a varicela foi avaliada em estudos de surtos, de caso-controle, bases de dados, observacionais e de modelagem, dos quais os estudos de surtos são os mais numerosos para estimar o efeito da vacinação contra a varicela em contextos do mundo real.

O CHMP, tendo avaliado todos os dados disponíveis, concluiu que a utilização de Varilrix na imunização ativa contra a varicela em indivíduos saudáveis é justificada e que a indicação é considerada aceitável.

Indicação de profilaxia pós-exposição (PPE)

A vacinação contra a varicela induz uma resposta imunitária rápida que torna possível a profilaxia pós-exposição.

A principal evidência que sustenta a eficácia na indicação acima deriva de um estudo que examinou a eficácia da vacinação pós-exposição com Varilrix [Mor, 2004¹]. Para sustentar a indicação de PPE, o titular da AIM forneceu um resumo dos dados deste estudo.

Este estudo em dupla ocultação, controlado por placebo, mostrou que existia uma diferença significativa, entre grupos, na gravidade da doença entre as crianças que desenvolveram varicela, com Varilrix a conferir um efeito protetor de 80 % contra a doença moderada/grave. No entanto, a administração de Varilrix a crianças após a sua exposição a irmãos com infecção ativa por varicela não preveniu a doença, uma vez que 41 % das crianças que receberam Varilrix no período de 72 horas após a exposição adquiriram varicela, uma taxa semelhante à do grupo placebo (45 %).

O titular da AIM também forneceu dados de 2 estudos mais recentes, em que são utilizados Varilrix e outras vacinas da estirpe Oka da varicela, como evidência adicional de que Varilrix pode prevenir a varicela ou reduzir a gravidade da doença [Brotons, 2010², Pinochet, 2012³].

A evidência adicional para a utilização de Varilrix na PPE provém das recomendações atuais de várias autoridades reguladoras (por ex., OMS, EMA) e agências de saúde pública.

Com base na avaliação dos dados e da evidência fornecida, o CHMP concluiu que a utilização de Varilrix na profilaxia pós-exposição é justificada e que a indicação é considerada aceitável.

Indicação em doentes com alto risco de varicela grave

Estudos clínicos com a formulação conservada a -20°C e estudos mais recentes com Varilrix reformulado (conservado a 2-8°C) indicam que Varilrix é imunogénico e bem tolerado em indivíduos com um conjunto de doenças crónicas ou que estão imunocomprometidos devido a uma doença ou porque estão sob tratamento imunossupressor, embora a taxa de seroconversão após a vacinação possa ser reduzida em comparação com indivíduos saudáveis em populações-alvo específicas. Esta observação realçou que podem ser necessárias doses adicionais em determinadas populações de alto risco [Levin, 2008]. Em todos os grupos estudados, não houve evidência que sugerisse que a vacinação com Varilrix afetasse negativamente o curso da doença subjacente.

Com base na avaliação dos dados e da evidência fornecida, o CHMP concluiu que a utilização de Varilrix em indivíduos com alto risco de varicela grave foi devidamente justificada e que a indicação é considerada aceitável.

No entanto, o CHMP concluiu que a indicação, relativamente a esta população, na secção 4.1 deve ler-se:

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 antivariola como profilaxis post exposición en niños chilenos [Efetividade da vacina contra a varicela como profilaxia pós-exposição em crianças chilenas]. *Rev Chilena Infectol*. 2012 Dec;29(6):635-40. Espanhol. doi: 10.4067/S0716-10182012000700008. PMID: 23412032.

«Em indivíduos com alto risco de varicela grave (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1)»,

uma vez que esta é considerada uma indicação mais bem definida.

O resto do texto proposto é considerado explicativo e, como tal, deve ser transferido para outras secções do RCM.

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

Indivíduos saudáveis

Lactentes dos 9 meses aos 11 meses

Os dados que sustentam a posologia para lactentes dos 9 meses aos 11 meses baseiam-se no estudo MMRV-018. Conforme discutido na secção 4.1 acima, neste estudo os indivíduos a partir dos 9 meses de idade receberam 2 doses da vacina, com 3 meses de intervalo.

O CHMP avaliou os dados apresentados e concluiu que a posologia recomendada em lactentes dos 9 meses aos 11 meses é adequada e foi devidamente justificada.

Crianças a partir dos 12 meses, adolescentes e adultos

Os dados de imunogenicidade disponíveis que sustentam a recomendação atual de 2 doses em crianças baseiam-se nos estudos OKA-H-186, MMRV-018, MMRV-046 e MMRV-047, nos quais se demonstrou que uma dose única de Varilrix é imunogénica quando administrada por via subcutânea em lactentes e crianças saudáveis a partir dos 9 meses até aos 6 anos de idade; no entanto, a magnitude da resposta imunitária foi mais elevada quando se administraram 2 doses de Varilrix.

A efetividade de Varilrix em contextos do mundo real foi demonstrada em vários estudos não intervencionais com diferentes desenhos de estudo (início epidémico, estudos de caso-controlo, estudos observacionais, bases de dados, modelos) e confirmou um nível de proteção mais elevado e uma diminuição na ocorrência de casos de varicela após 2 doses de Varilrix, em comparação com uma dose única.

Com base nos dados acima, o CHMP concluiu que foi adequadamente justificado um esquema de 2 doses em lactentes e crianças a partir dos 9 meses de idade, bem como para adolescentes e adultos, de modo a obter uma proteção ótima contra a varicela.

Indivíduos com alto risco de varicela grave

A necessidade de administração de doses adicionais em indivíduos com alto risco de varicela grave baseia-se em estudos clínicos com Varilrix em indivíduos com um conjunto de doenças crónicas ou que estão imunocomprometidos devido a uma doença ou a tratamento imunossupressor. Os dados mostram que Varilrix é imunogénico nestas populações, embora a taxa de seroconversão após a vacinação em populações-alvo específicas possa ser reduzida comparativamente à dos indivíduos saudáveis. Os dados de um estudo apoiado pela GSK em crianças com doença hepática crónica em fase terminal indicam que a persistência de anticorpos antivariçela tendia a relacionar-se com a gravidade da doença clínica [Nithichaiyo, 2001⁴]. Esta observação realça que podem ser necessárias doses adicionais para determinados indivíduos com alto risco de varicela grave.

Relativamente ao número de doses adicionais a serem potencialmente administradas, estas não podem ser especificadas, uma vez que dependem da resposta imunológica de cada indivíduo e devem ser definidas caso a caso, respeitando o intervalo mínimo de 4 semanas entre as doses subsequentes. O número de doses deve ser definido de acordo com o critério do médico assistente.

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.

A medição periódica de anticorpos contra a varicela após a imunização pode ser útil para identificar os indivíduos que podem beneficiar da reimunização.

O CHMP avaliou os dados apresentados e concluiu que as recomendações posológicas para indivíduos com alto risco de varicela grave são adequadas e foram devidamente justificadas.

Outras secções do RCM

Os dados que sustentam as contraindicações incluídas na secção 4.3 do RCM foram discutidos pelos titulares das AIM e a justificação fornecida para as manter no RCM foi acordada pelo CHMP para indivíduos com imunodeficiência humoral ou celular grave (primária ou adquirida); para doentes com antecedentes de hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer um dos excipientes ou à neomicina. Varilrix também não deve ser utilizado durante a gravidez, e a gravidez deve ser evitada durante 1 mês após a vacinação.

A secção 4.4 do RCM (Advertências) foi resumida de modo a incluir as seguintes categorias principais: indivíduos que sofrem de doença febril aguda grave, ocorrência de síncope, reações anafiláticas, utilização de álcool e outros agentes desinfetantes, profilaxia pós-exposição, resposta de proteção imunológica, casos de surtos, transmissão do vírus varicela Oka da vacina, erupção cutânea em contactos saudáveis, indivíduos com alto risco de varicela grave e disseminação da varicela com o envolvimento de órgãos internos.

As interações medicamentosas (secção 4.5 do RCM) foram resumidas em interações relacionadas com o teste da tuberculina, interações em indivíduos que receberam imunoglobulinas ou uma transfusão sanguínea, interação com salicilatos e utilização com outras vacinas.

O CHMP concordou com uma redação comum relativa à fertilidade, gravidez e aleitamento (secção 4.6 do RCM). Não estão disponíveis dados clínicos sobre a fertilidade em seres humanos.

O CHMP aprovou uma versão harmonizada da secção 4.8 do RCM relativa aos acontecimentos adversos.

Foram também harmonizadas as secções 4.7 (efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas), 4.9 (sobredosagem), 5.1 (propriedades farmacodinâmicas), 5.2 (propriedades farmacocinéticas) e 5.3 (dados de segurança pré-clínica).

O RCM também foi atualizado para estar em linha com o modelo QRD mais recente.

Folheto Informativo

O Folheto Informativo foi alterado de acordo com as alterações efetuadas ao RCM.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE.
- O Comité teve em conta as divergências identificadas para Varilrix e nomes associados relativas às indicações, posologia e interações, bem como às restantes secções da informação do medicamento.
- O Comité analisou a totalidade dos dados apresentados pelo titular da AIM em apoio à harmonização proposta da informação do medicamento.
- O Comité aprovou a informação do medicamento harmonizada para Varilrix e nomes associados.

O CHMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais a informação do medicamento se encontra estabelecida no Anexo III para Varilrix e nomes associados (ver Anexo I).

Por conseguinte, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco de Varilrix e nomes associados permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento.