

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Varilrix este un vaccin cu virus viu, liofilizat, care conține ca substanță activă tulpina Oka atenuată a virusului varicelo-zosterian (VVZ). Fiecare doză conține nu mai puțin de 103,3 UFP de virus vaccinal la data de expirare.

Varilrix este autorizat în douăzeci și una de țări din UE, precum și în Islanda, Norvegia și Regatul Unit [UK(NI)] (se face trimitere la anexa I), prin proceduri strict naționale.

După ce a analizat traducerea disponibile în limba engleză ale informațiilor naționale referitoare la acest medicament, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) a identificat o serie de divergențe și a concluzionat că medicamentul menționat, Varilrix (și denumirile asociate), nu are aceleași informații referitoare la medicament în toate statele membre ale UE/Islanda/Norvegia/UK(NI) în care a fost autorizat, în ceea ce privește: indicația, metoda de administrare, contraindicațiile, atenționările și precauțiile speciale pentru utilizare, interacțiunile cu alte medicamente, sarcina și alăptarea, reacțiile adverse și proprietățile farmacodinamice.

Având în vedere aceste divergențe legate de autorizarea medicamentului menționat, la 29 mai 2020, DAPP pentru Varilrix și denumirile asociate a transmis Agenției Europene pentru Medicamente (EMA) o cerere de sesizare în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE în scopul armonizării acestor divergențe la nivelul întregii UE.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

În cele ce urmează se discută în detaliu doar modificările cele mai importante, însă au fost armonizate toate punctele din informațiile referitoare la medicament.

Punctul 4.1 – Indicații terapeutice

Imunizarea activă față de varicelă la subiecți sănătoși

Pentru a susține indicația începând cu vârsta de 9 luni au fost prezentate date privind imunogenitatea și siguranța din studiul MMRV-018, în care Varilrix a fost utilizat la copii sănătoși care aveau vârsta între 9-10 luni la prima vaccinare. În acest studiu, subiecții începând cu vârsta de 9 luni au primit 2 doze (la interval de 3 luni) fie de Priorix-Tetra, fie de Priorix administrat concomitent cu Varilrix. Pe scurt, în urma acestui studiu s-a concluzionat că 2 doze de Varilrix au provocat un răspuns imun la 100 % din subiecții anterior seronegativi; rezultatele privind siguranța au demonstrat că Varilrix a fost bine tolerat la sugari începând cu vârsta de 9 luni și că nu au fost identificate motive de îngrijorare privind siguranța.

CHMP a evaluat toate datele disponibile și a considerat că pot fi vaccinați copiii începând cu vârsta de 9 luni. Totuși, eficacitatea vaccinului împotriva bolii clinice a fost demonstrată doar pentru copii cu vârsta de 12-22 luni, dar nu și pentru copii mai mici. Pentru copiii de 9-11 luni sunt disponibile doar studii de imunogenitate. Prin urmare, se consideră mai potrivit ca vaccinarea începând cu vârsta de 9-11 luni să fie indicată doar în circumstanțe speciale.

Datele privind eficacitatea Varilrix pentru celelalte grupe de vârstă, adică 12 luni și peste, se bazează pe studiul de amploare randomizat OKA-H-179, desfășurat în mai multe țări, și pe studiile de extensie ale acestuia OKA-H-180 EXT179 anul 1, OKA-H-181 EXT179 anul 2 și OKA-H-182 EXT179 anii 4-10, efectuate la copii sănătoși cu vârsta de 12-22 luni la momentul primei vaccinări care au primit 1 doză de Varilrix, 2 doze de Priorix-Tetra sau 2 doze de Priorix drept comparator activ și care au fost urmăriți timp de până la 10 ani după vaccinare.

Datele privind eficacitatea Varilrix se bazează pe datele publicate privind estimările eficacității împotriva oricărei boli varicelice, atât moderate cât și severe, după administrarea a 1 sau 2 doze de vaccinuri care conțin varicelă în diferite condiții reale. Eficacitatea vaccinului varicelic a fost evaluată în studii de investigare a focarelor, în studii caz-control, ale bazelor de date,

observaționale și de modelare, dintre care studiile de investigare a focarelor sunt cele mai numeroase, pentru a permite estimarea efectului vaccinării împotriva varicelei în condiții reale.

În urma evaluării tuturor datelor disponibile, CHMP a considerat că utilizarea Varilrix în imunizarea activă împotriva varicelei la subiecți sănătoși se justifică, iar indicația este considerată acceptabilă.

Indicația profilaxie postexpunere (PPE)

Vaccinarea împotriva varicelei induce un răspuns imun care face posibilă profilaxia postexpunere.

Principala dovadă în sprijinul eficacității în indicația de mai sus derivă dintr-un studiu care a investigat eficacitatea vaccinării postexpunere cu Varilrix [Mor, 2004¹]. Pentru a susține indicația PPE, DAPP a prezentat un rezumat al datelor obținute din acest studiu.

Acest studiu dublu orb, controlat cu placebo, a demonstrat că a existat o diferență semnificativă între grupuri în ceea ce privește severitatea bolii în rândul copiilor care au dezvoltat varicelă, Varilrix asigurând un efect protector de 80 % împotriva bolii moderate/severe. Cu toate acestea, administrarea Varilrix la copii după expunerea acestora la frați sau surori cu infecție activă cu varicelă nu a prevenit boala, întrucât 41 % dint copiii care au primit Varilrix în decurs de 72 de ore de la expunere au contractat varicelă, o rată similară cu cea din grupul placebo (45 %).

De asemenea, DAPP a prezentat date obținute din 2 studii mai recente, în care au fost utilizate Varilrix și alte vaccinuri cu tulpina Oka a varicelei, ca dovadă suplimentară a faptului că Varilrix poate preveni varicela sau poate reduce severitatea bolii [Brotons, 2010², Pinochet, 2012³].

O dovadă suplimentară a utilizării Varilrix pentru PPE provine din recomandările actuale ale mai multor autorități de reglementare (de exemplu, OMS, EMA) și agenții din domeniul sănătății publice.

Pe baza evaluării datelor și a dovezilor prezentate, CHMP a concluzionat că utilizarea Varilrix în profilaxia postexpunere se justifică, iar indicația este considerată acceptabilă.

Indicația la pacienți cu risc mare de a dezvolta forme severe de varicelă

Studiile clinice cu formularea păstrată la -20 °C, precum și studiile mai recente cu Varilrix reformulat (păstrat la 2-8 °C) indică faptul că Varilrix este imunogen și bine tolerat la persoane cu o varietate de afecțiuni cronice sau care sunt imunocompromise din cauza unei boli sau pentru că primesc tratament imunosupresor, chiar dacă rata de seroconversie după vaccinare poate fi mai mică decât cea a subiecților sănătoși din populațiile țintă specifice. Această observație a scos în evidență că pot fi necesare doze suplimentare la anumite populații cu risc mare [Levin, 2008]. În niciunul din grupurile studiate nu au existat dovezi care să sugereze că vaccinarea cu Varilrix influențează nefavorabil evoluția bolii preexistente.

Pe baza evaluării datelor și a dovezilor prezentate, CHMP a concluzionat că utilizarea Varilrix la persoanele cu risc mare de a dezvolta forme severe de varicelă a fost justificată corespunzător și că indicația este considerată acceptabilă.

Cu toate acestea, CHMP a concluzionat că indicația de la pct. 4.1 referitoare la această populație trebuie formulată astfel:

„La persoane cu risc mare de a dezvolta forme severe de varicelă (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1)”,

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 [Eficacitatea imunizării postexpunere cu vaccinul varicelic atenuat la nivel de gospodărie – studiu pilot]. 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 [Eficacitatea vaccinurilor varicelice ca profilaxie postexpunere]. Pediatr Infect Dis J. 2010 ian;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 [Eficacitatea vaccinului varicelic ca profilaxie postexpunere la copii din Chile]. Rev Chilena Infectol. 2012 dec;29(6):635-40. Spaniolă. doi: 10.4067/S0716-10182012000700008. PMID: 23412032.

Întrucât aceasta este considerată o indicație mai bine definită.

Restul textului propus este considerat explicativ și, ca atare, trebuie mutat la alte puncte din RCP.

Punctul 4.2 – Doze și mod de administrare

Persoane sănătoase

Sugari cu vârsta între 9 și 11 luni

Datele care susțin doza pentru sugari cu vârsta între 9 și 11 luni se bazează pe studiul MMRV-018. Așa cum s-a explicat la pct. 4.1 de mai sus, în acest studiu au primit 2 doze de vaccin la interval de 3 luni subiecți începând cu vârsta de 9 luni.

CHMP a evaluat datele prezentate și a concluzionat că doza recomandată la sugari cu vârsta între 9 și 11 luni este adecvată și a fost justificată corespunzător.

Copii începând cu vârsta de 12 luni, adolescenți și adulți

Datele de imunogenitate disponibile care susțin recomandarea actuală de 2 doze la copii se bazează pe studiile OKA-H-186, MMRV-018, MMRV-046 și MMRV-047, în care o doză unică de Varilrix s-a dovedit imunogenă când a fost administrată subcutanat la sugari sănătoși și la copii cu vârsta între 9 luni și 6 ani, dar amploarea răspunsului imun a fost mai mare când s-au administrat 2 doze de Varilrix.

Eficacitatea Varilrix în condiții reale a fost dovedită în mai multe studii nonintervenționale, concepute diferit (la debutul epidemiei, studii caz-control, studii observaționale, baze de date, modele), care au confirmat un nivel de protecție mai mare și o scădere a incidenței cazurilor de varicelă după 2 doze de Varilrix comparativ cu o doză unică.

Pe baza datelor de mai sus, CHMP a concluzionat că a fost justificată corespunzător schema de tratament cu 2 doze la sugari și copii începând cu vârsta de 9 luni, precum și la adolescenți și adulți, pentru a se obține o protecție optimă împotriva varicelei.

Persoane cu risc mare de a dezvolta forme severe de varicelă

Necesitatea administrării unei doze suplimentare la persoanele cu risc mare de a dezvolta forme severe de varicelă se bazează pe studiile clinice cu Varilrix la subiecți cu o varietate de boli cronice sau care sunt imunocompromiși din cauza unei boli sau a unui tratament imunosupresor. Datele demonstrează că Varilrix este imunogen la aceste populații, cu toate că rata de seroconversie după vaccinarea la populațiile țintă specifice ar putea fi mai mică decât cea înregistrată la subiecții sănătoși. Datele obținute dintr-un studiu finanțat de GSK la copii cu boală hepatică cronică în stadiu terminal indică faptul că persistența anticorpilor împotriva varicelei a fost în general corelată cu severitatea bolii clinice [Nithichaiyo, 2001⁴]. Această observație scoate în evidență că ar putea fi necesare doze suplimentare pentru anumite persoane cu risc mare de a dezvolta forme severe de varicelă.

În ceea ce privește numărul de doze suplimentare care pot fi administrate, acesta nu poate fi precizat întrucât depinde de răspunsul imunologic al fiecărui subiect și trebuie definit de la caz la caz, cu respectarea intervalului minim de 4 săptămâni între dozele ulterioare. Numărul de doze trebuie definit conform aprecierii medicului curant. Determinarea periodică a anticorpilor împotriva varicelei după imunizare poate fi utilă pentru a identifica persoanele care ar putea beneficia de reimunizare.

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 [Imunogenitatea și reacțiile adverse ale vaccinului varicelic viu atenuat (tulpina Oka) la copii cu boală hepatică cronică]. Asian Pac J Allergy Immunol. 2001 iun;19(2):101-5. PMID: 11699716.

CHMP a evaluat datele prezentate și a concluzionat că recomandările privind doza la persoanele cu risc mare de a dezvolta forme severe de varicelă sunt adecvate și au fost justificate corespunzător.

Alte puncte din RCP

Au fost discutate cu DAPP datele care susțin contraindicațiile cuprinse la pct. 4.3 din RCP, iar CHMP a aprobat justificarea prezentată pentru menținerea lor în RCP pentru persoanele cu imunodeficiență umorală sau celulară severă (primară sau dobândită), pentru pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre excipienți sau la neomicină. De asemenea, Varilrix este contraindicat în timpul sarcinii, iar sarcina trebuie evitată timp de 1 lună după vaccinare.

Punctul 4.4 din RCP (Atenționări) a fost sintetizat astfel încât să includă următoarele categorii principale: subiecți care suferă de boală acută febrilă severă, apariția sincopelor, reacții anafilactice, utilizarea alcoolului și a altor agenți dezinfectanți, profilaxie postexpunere, răspuns imun protector, cazuri la care nu s-a dezvoltat un răspuns imun, transmiterea tulpinii virale Oka din vaccinul varicelic, erupție cutanată tranzitorie la contacti sănătoși, persoane cu risc mare de a dezvolta forme severe de varicelă și varicelă diseminată, cu implicarea organelor interne.

Interacțiunile cu alte medicamente (pct. 4.5 din RCP) au fost sintetizate în interacțiuni privind testarea la tuberculină, interacțiuni la persoane care au primit imunoglobuline sau transfuzii sanguine, interacțiunea cu salicilații și utilizarea în asociere cu alte vaccinuri.

CHMP a convenit asupra unei formulări comune privind fertilitatea, sarcina și alăptarea (pct. 4.6 din RCP). Nu sunt disponibile date clinice privind fertilitatea la om.

CHMP a convenit asupra unei versiuni armonizate a punctului 4.8 din RCP privind reacțiile adverse.

De asemenea, au fost armonizate punctele 4.7 (efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de folosi utilaje), 4.9 (supradozaj), 5.1 (proprietăți farmacodinamice), 5.2 (proprietăți farmacocinetice) și 5.3 (date preclinice de siguranță).

De asemenea, RCP-ul a fost actualizat pentru a fi în conformitate cu ultimul model RCD.

Prospectul

Prospectul a fost actualizat în conformitate cu modificările aduse RCP-ului.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât:

- Comitetul a analizat sesizarea în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE.
- Comitetul a analizat divergențele identificate pentru Varilrix și denumirile asociate în privința indicațiilor, a dozelor și a interacțiunilor, precum și în privința celorlalte secțiuni ale informațiilor referitoare la medicament.
- Comitetul a analizat totalitatea datelor prezentate de DAPP în sprijinul armonizării propuse pentru informațiile referitoare la medicament.
- Comitetul a convenit asupra unor informații referitoare la medicament armonizate pentru Varilrix și denumirile asociate.

CHMP a recomandat modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru care se prezintă în anexa III informațiile referitoare la medicament pentru Varilrix și denumirile asociate (vezi anexa I).

În consecință, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Varilrix și denumirile asociate rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor aprobate ale informațiilor referitoare la medicament.