

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Varilrix je lyofilizovaná očkovačacia látka so živým vírusom, ktorá ako aktívnu zložku obsahuje oslabený kmeň vírusu varicella zoster (VZV) Oka. Po expirácii každá dávka obsahuje minimálne 103,3 pfu vírusu očkovačacej látky.

Varilrix je povolený v 21 krajinách EÚ, ako aj na Islande, v Nórsku a Spojenom kráľovstve (UK (NI)) (odkazuje sa na prílohu I) len prostredníctvom vnútroštátnych postupov.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii na základe analýzy dostupných prekladov národných informácií o tomto lieku do angličtiny zistil rozdiely a dospel k záveru, že uvedená očkovačacia látka Varilrix (a súvisiace názvy) nemá vo všetkých členských štátoch EÚ/na Islande/v Nórsku/Spojenom kráľovstve (NI), kde bola povolená, rovnaké znenie informácií o lieku, pokiaľ ide o indikáciu, spôsob podávania, kontraindikácie, osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, interakcie s inými liekmi, graviditu a laktáciu, nežiaduce účinky a farmakodynamické vlastnosti.

Na základe týchto rozdielov týkajúcich sa registrácie uvedenej očkovačacej látky držiteľ rozhodnutia o registrácii pre očkovačiacu látku Varilrix a súvisiace názvy 29. mája 2020 informoval Európsku agentúru pre lieky (EMA) o žiadosti o postúpenie veci podľa článku 30 smernice 2001/83/ES s cieľom harmonizovať tieto rozdiely v celej EÚ.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

Ďalej sa podrobne rozoberajú len najväčšie zmeny. Všetky časti informácií o lieku však boli harmonizované.

Časť 4.1 – Terapeutické indikácie

Aktívna imunizácia proti ovčím kiahňam u zdravých jedincov

Na podporu indikácie pre osoby vo veku od 9 mesiacov boli predložené údaje o imunogenite a bezpečnosti zo štúdie MMRV-018, v ktorej bola očkovačacia látka Varilrix použitá pri prvom očkovaní u zdravých detí vo veku 9 – 10 mesiacov. V tejto štúdii dostali osoby vo veku od 9 mesiacov dve dávky (s odstupom 3 mesiacov) buď očkovačacej látky Priorix-Tetra alebo očkovačacej látky Priorix podávanej súbežne s očkovačacou látkou Varilrix. Na základe tejto štúdie sa dospelo k záveru, že dve dávky očkovačacej látky Varilrix vyvolali imunitnú odpoveď u 100 % predtým séronegatívnych osôb. Z výsledkov týkajúcich sa bezpečnosti vyplynulo, že očkovačacia látka Varilrix bola dobre tolerovaná u dojčiat vo veku od 9 mesiacov a nezaznamenali sa žiadne výhrady týkajúce sa bezpečnosti.

Výbor CHMP preskúmal všetky dostupné údaje a usúdil, že deti vo veku od 9 mesiacov môžu byť očkované. Účinnosť očkovačacej látky proti klinickému ochoreniu sa však preukázala iba u detí vo veku 12 – 22 mesiacov, ale nie u mladších detí. Pre deti vo veku 9 – 11 mesiacov sú k dispozícii iba štúdie imunogenity. Preto sa považuje za vhodnejšie indikovať očkovanie vo veku od 9 do 11 mesiacov iba za osobitných okolností.

Údaje o účinnosti očkovačacej látky Varilrix pre ostatné vekové skupiny, t. j. vo veku od 12 mesiacov, vychádzajú z rozsiahlej randomizovanej štúdie OKA-H-179 vykonanej vo viacerých krajinách a z jej rozšírených štúdií OKA-H-180 EXT179 – 1. rok, OKA-H-181 EXT179 – 2. rok a OKA-H-182 EXT179 – 4. až 10. rok, ktoré sa uskutočnili v čase prvého očkovania u zdravých detí vo veku 12 – 22 mesiacov. Tie v rámci aktívnej kontroly dostali jednu dávku očkovačacej látky Varilrix, dve dávky očkovačacej látky Priorix-Tetra alebo dve dávky očkovačacej látky Priorix a boli sledované počas až 10 rokov po očkovaní.

Údaje o účinnosti očkovačacej látky Varilrix vychádzajú z publikovaných údajov o odhadoch účinnosti proti akémukoľvek stredne závažnému a závažnému ochoreniu ovčích kiahní po podaní 1 alebo 2 dávok očkovačacej látky obsahujúcej vírus ovčích kiahní v rôznych reálnych podmienkach. Účinnosť

očkovacej látky proti ovčím kiahňam sa hodnotila v ohniskových, prípadových, databázových, pozorovacích a modelových štúdiách, z ktorých sú na odhadnutie účinku očkovania proti ovčím kiahňam v reálnych podmienkach najpočetnejšie ohniskové štúdie.

Výbor CHMP po vyhodnotení všetkých dostupných údajov dospel k záveru, že použitie očkovacej látky Varilrix pri aktívnej imunizácii proti ovčím kiahňam u zdravých jedincov je odôvodnené a indikácia sa považuje za prijateľnú.

Indikácia postexpozíčnej profylaxie (PEP)

Očkovanie proti ovčím kiahňam indukuje rýchlu imunitnú odpoveď, ktorá umožňuje postexpozíčnú profylaxiu.

Hlavné dôkazy podporujúce účinnosť pri uvedenej indikácii pochádzajú zo štúdie, v ktorej sa skúmala účinnosť očkovania po expozícii očkovacej látky Varilrix [Mor, 2004¹]. Na podporu indikácie PEP predložil držiteľ rozhodnutia o registrácii súhrn údajov z tejto štúdie.

V tejto dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii sa preukázalo, že u detí, ktoré dostali ovčie kiahne, bol medzi skupinami významný rozdiel z hľadiska závažnosti ochorenia, pričom očkovacia látka Varilrix poskytovala 80 % ochranu proti stredne závažnému/závažnému ochoreniu. Podanie očkovacej látky Varilrix deťom po vystavení súrodencom s aktívnou infekciou ovčimi kiahňami však rozvoju ochorenia nezabránilo. Ovčimi kiahňami sa nakazilo 41 % detí, ktoré do 72 hodín po vystavení dostali očkovaciu látku Varilrix, pričom miera bola podobná ako v skupine s placebom (45 %).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predložil aj údaje z dvoch novších štúdií, v ktorých sa použila očkovacia látka Varilrix a ďalšie očkovacie látky proti ovčím kiahňam (kmeň Oka), ako ďalší dôkaz, že očkovacia látka Varilrix môže zabrániť ovčím kiahňam alebo znížiť závažnosť ochorenia [Brotons, 2010², Pinochet, 2012³].

Ďalšie dôkazy o použití očkovacej látky Varilrix pri PEP pochádzajú z aktuálnych odporúčaní niekoľkých regulačných orgánov (napr. WHO, EMA) a agentúr v oblasti verejného zdravia.

Na základe posúdenia údajov a predložených dôkazov dospel výbor CHMP k záveru, že použitie očkovacej látky Varilrix pri postexpozíčnej profylaxii je odôvodnené a indikácia sa považuje za prijateľnú.

Indikácia u pacientov s vysokým rizikom závažného ochorenia ovčimi kiahňami

Z klinických štúdií prípravku uchovávaného pri teplote -20 ° C a z novších štúdií s preformulovanou očkovacou látkou Varilrix (uchovávanou pri teplote 2 – 8 ° C) vyplýva, že očkovacia látka Varilrix je imunogénna a dobre tolerovaná u osôb s rôznymi chronickými poruchami alebo u osôb s oslabenou imunitou z dôvodu ochorenia alebo v dôsledku imunosupresívnej liečby, aj keď miera sérokonverzie po očkovaní môže byť v porovnaní so zdravými osobami v špecifických cieľových populáciách znížená. Toto pozorovanie upozornilo na skutočnosť, že v určitých vysokorizikových populáciách môžu byť potrebné ďalšie dávky [Levin, 2008]. V žiadnej z hodnotených skupín neexistoval žiadny dôkaz, ktorý by naznačoval, že očkovanie očkovacou látkou Varilrix nepriaznivo ovplyvňuje priebeh základného ochorenia.

¹ Mor M., Harel L., Kahan E., Amir J., Efficacy of postexposure immunization with live attenuated varicella vaccine in the household setting--pilotná štúdia. *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 antivariela como profilaxis post exposición en niños chilenos [Effectiveness of varicella vaccine as post exposure prophylaxis in Chilean children]. *Rev Chilena Infectol*. 2012 Dec; 29(6): 635-40. Spanish. doi: 10.4067/S0716-10182012000700008. PMID: 23412032.

Na základe vyhodnotenia údajov a predložených dôkazov dospel výbor CHMP k záveru, že použitie očkovacej látky Varilrix u osôb s vysokým rizikom rozvoja závažného ochorenia ovčích kiahní bolo náležite odôvodnené a indikácia sa považuje za prijateľnú.

Výbor CHMP však dospel k záveru, že pokiaľ ide o túto populáciu, znenie indikácie v časti 4.1 má znieť takto:

„U osôb s vysokým rizikom závažného ochorenia ovčích kiahní (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1)“, pretože toto znenie sa považuje za lepšie definovanú indikáciu.

Zvyšok navrhovaného textu sa považuje za vysvetlenie, a preto by sa mal presunúť do iných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Časť 4.2 – Dávkovanie a spôsob podávania

Zdraví jedinci

Dojčatá vo veku od 9 mesiacov do 11 mesiacov

Údaje podporujúce dávkovanie u dojčiat vo veku od 9 mesiacov do 11 mesiacov sú založené na štúdií MMRV-018. Ako je uvedené v časti 4.1, v tejto štúdií dostali osoby vo veku od 9 mesiacov dve dávky očkovacej látky s odstupom 3 mesiacov.

Výbor CHMP vyhodnotil predložené údaje a dospel k záveru, že odporúčané dávkovanie u dojčiat vo veku od 9 mesiacov do 11 mesiacov je primerané a dostatočne odôvodnené.

Deti vo veku od 12 mesiacov, adolescenti a dospelí

Dostupné údaje o imunogenite podporujúce súčasné odporúčanie dvoch dávok u detí vychádzajú zo štúdií OKA-H-186, MMRV-018, MMRV-046 a MMRV-047, v ktorých sa preukázala imunogenita jednej dávky očkovacej látky Varilrix pri subkutánnom podaní u zdravých dojčiat a detí vo veku od 9 mesiacov do 6 rokov, ale rozsah imunitnej odpovede bol väčší, keď sa podali dve dávky očkovacej látky Varilrix.

Účinnosť očkovacej látky Varilrix v reálnych podmienkach sa preukázala v niekoľkých neintervenčných štúdiách s rôznym rozvrhom štúdií (nástup epidémie, prípadové kontrolné štúdie, pozorovacie štúdie, databázy, modely) a potvrdila sa vyššia úroveň ochrany a pokles výskytu prípadov ovčích kiahní po dvoch dávkach očkovacej látky Varilrix v porovnaní s jednou dávkou.

Na základe vyššie uvedených údajov dospel výbor CHMP k záveru, že dvojdávková očkovačia schéma pre dojčatá a deti vo veku od 9 mesiacov, ako aj pre adolescentov a dospelých, s cieľom dosiahnuť optimálnu ochranu pred ochorením ovčích kiahní, je dostatočne odôvodnená.

Osoby s vysokým rizikom závažného ochorenia ovčích kiahní

Potreba podania ďalšej dávky u osôb s vysokým rizikom rozvoja závažného ochorenia ovčích kiahní je založená na klinických štúdiách s očkovačou látkou Varilrix u osôb s rôznymi chronickými poruchami alebo s oslabenou imunitou z dôvodu ochorenia alebo v dôsledku imunosupresívnej liečby. Z údajov vyplýva, že očkovačia látka Varilrix je v týchto populáciách imunogénna, aj keď miera sérokonverzie po očkovaní u špecifických cieľových populácií môže byť v porovnaní s mierou u zdravých jedincov znížená. Údaje zo štúdie podporovanej spoločnosťou GSK u detí s konečným štádiom chronického ochorenia pečene naznačujú, že pretrvávajúce protilátok proti vírusu ovčích kiahní zvyčajne súviselo s

klinickou závažnosťou ochorenia [Nithichaiyo, 2001⁴]. Toto pozorovanie upozornilo na skutočnosť, že u určitých jedincov s vysokým rizikom rozvoja závažného ochorenia ovčích kiahní môžu byť potrebné ďalšie dávky.

Pokiaľ ide o počet ďalších dávok, ktoré sa majú potenciálne podať, nie je ich možné určiť, pretože to závisí od imunitnej odpovede každej osoby a majú byť definované v závislosti od prípadu, pričom sa musí dodržať minimálny interval 4 týždne medzi nasledujúcimi dávkami. Počet dávok sa má stanoviť podľa uváženia ošetrojúceho lekára. Pravidelné meranie protilátok proti vírusu ovčích kiahní po imunizácii môže byť užitočné na identifikáciu osôb, pre ktoré môže byť opätovná imunizácia prínosom.

Výbor CHMP vyhodnotil predložené údaje a dospel k záveru, že odporúčania pre dávkovanie v prípade jedincov s vysokým rizikom závažného ochorenia ovčích kiahní sú primerané a dostatočne odôvodnené.

Ďalšie časti súhrnu charakteristických vlastností lieku

Držiteľ rozhodnutia o registrácii diskutovali o údajoch podporujúcich kontraindikácie uvedené v časti 4.3 súhrnu charakteristických vlastností lieku a výbor CHMP schválil odôvodnenie ich zachovania v súhrne charakteristických vlastností lieku v prípade jedincov so závažnou humorálnou alebo bunkovou (primárnou alebo získanou) imunodeficienciou a v prípade pacientov s anamnézou precitlivenosti na liečivo, na ktorúkoľvek z pomocných látok alebo na neomycín. Očkovacia látka Varilrix sa okrem toho nemá používať počas tehotenstva a počas jedného mesiaca po očkovaní je potrebné zabrániť tehotenstvu.

Časť 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku (Upozornenia) bola zhrnutá a zahŕňa nasledujúce hlavné kategórie: osoby s akútnym závažným febrilným ochorením, výskytom synkopy, anafylatickými reakciami, užívanie alkoholu a iných dezinfekčných prostriedkov, postexpozičná profylaxia, ochranná imunitná odpoveď, ohniskové prípady, prenos kmeňa Oka vírusu ovčích kiahní z očkovacej látky, vyrážka u zdravých kontaktovaných osôb, osoby s vysokým rizikom závažného ochorenia ovčích kiahní a rozšírené ovčie kiahne s postihnutím vnútorných orgánov.

Liekové interakcie (časť 4.5 súhrnu charakteristických vlastností lieku) boli zhrnuté v interakciách týkajúcich sa tuberkulínového testu, interakcií u osôb, ktoré dostali imunoglobulíny alebo transfúziu krvi, interakcií so salicylátmi a použitím s inými očkovacími látkami.

Výbor CHMP schválil spoločné znenie týkajúce sa fertility, gravidity a laktácie (časť 4.6 súhrnu charakteristických vlastností lieku). Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o fertilitate u ľudí.

Výbor CHMP schválil harmonizovanú verziu časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku týkajúcu sa nežiaducich udalostí.

Harmonizované boli aj časti 4.7 (účinky na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje), 4.9 (predávkovanie), 5.1 (farmakodynamické vlastnosti), 5.2 (farmakokinetické vlastnosti) a 5.3 (predklinické údaje o bezpečnosti).

Súhrn charakteristických vlastností lieku bol takisto aktualizovaný, aby bol v súlade s najnovším vzorovým dokumentom QRD.

Písomná informácia pre používateľa

Písomná informácia pre používateľa bola zmenená a doplnená v súlade so zmenami v súhrne charakteristických vlastností lieku.

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.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Kedže

- výbor vzal na vedomie postúpenie veci podľa článku 30 smernice 2001/83/ES,
- výbor vzal na vedomie zistené rozdiely pre očkovaciu látku Varilrix a súvisiace názvy, pokiaľ ide o indikácie, dávkovanie a interakcie, ako aj zvyšné časti informácií o lieku,
- výbor preskúmal celkové údaje, ktoré predložil držiteľ rozhodnutia o registrácii na podporu navrhutej harmonizácie informácií o lieku,
- výbor schválil harmonizované informácie o lieku pre očkovaciu látku Varilrix a súvisiace názvy.

Výbor CHMP odporučil zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre očkovaciu látku Varilrix a súvisiace názvy (pozri prílohu I), pričom informácie o lieku sú uvedené v prílohe III.

Výbor CHMP preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre očkovaciu látku Varilrix a súvisiace názvy ostáva priaznivý s podmienkou schválených zmien v informáciách o lieku.