

**Priloga II**  
**Znanstveni zaključki**

## Znanstveni zaključki

Varilrix je liofilizirano živo virusno cepivo, ki kot učinkovino vsebuje oslavljen virus varicella zoster (VZV), sev Oka. En odmerek vsebuje najmanj 103,3 PFU virusnega cepiva ob izteku roka uporabnosti.

Cepivo Varilrix je odobreno v 21 državah EU ter na Islandiji, Norveškem in v Združenem kraljestvu (UK (NI)) (sklic na Prilogo I) izključno po nacionalnih postopkih.

Po analizi razpoložljivih angleških prevodov nacionalnih informacij o zdravilu za to zdravilo je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ugotovil razhajanja in prišel do zaključka, da za zgoraj navedeno zdravilo Varilrix (in povezana imena) informacije o njem niso enake v vseh državah članicah EU/na Islandiji/Norveškem/v UK (NI), v katerih je odobreno, in sicer kar zadeva indikacijo, način uporabe, kontraindikacije, posebna opozorila in previdnostne ukrepe, medsebojno delovanje z drugimi zdravili, nosečnost in dojenje, neželene učinke in farmakodinamične lastnosti.

Glede na ta razhajanja v zvezi z dovoljenjem za promet za zgoraj navedeno zdravilo je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Varilrix in povezana imena 29. maja 2020 obvestil Evropsko agencijo za zdravila (EMA) o zahtevi za napotitev v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES za usklajitev teh razhajanj po vsej EU.

### Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora CHMP

Spodaj so podrobno obravnavane le najpomembnejše spremembe, usklajena pa so bila vsa poglavja informacij o zdravilu.

#### Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

##### *Aktivna imunizacija proti noricam pri zdravih posameznikih*

V podporo indikaciji od starosti 9 mesecev dalje so bili predloženi podatki o imunogenosti in varnosti iz študije MMRV-018, v kateri se je cepivo Varilrix uporabljalo pri zdravih otrocih, ki so bili ob prvem cepljenju stari 9–10 mesecev. V tej študiji so preiskovanci od 9. meseca starosti dalje prejeli dva odmerka (tri mesece narazen) cepiva Priorix-Tetra ali cepiva Priorix sočasno s cepivom Varilrix. Kratek zaključek iz te študije je, da sta dva odmerka cepiva Varilrix sprožila imunski odziv pri 100 % predhodno seronegativnih preiskovancev; rezultati varnosti so pokazali, da so cepivo Varilrix dojenčki od 9. meseca starosti dalje dobro prenašali, novih pomislekov o varnosti pa niso prepoznali.

Odbor CHMP je pregledal vse razpoložljive podatke in ocenil, da se otroke od 9. meseca starosti dalje lahko cepi. Učinkovitost cepiva proti klinični bolezni pa je bila dokazana samo za otroke, stare od 12 do 22 mesecev, in ne za mlajše otroke. Za otroke, stare od 9 do 11 mesecev, so na voljo samo študije imunogenosti. Zato je bilo ocenjeno, da je primerneje navesti indikacijo za cepljenje med 9. in 11. mesecem samo v posebnih okoliščinah.

Podatki o učinkovitosti cepiva Varilrix za druge starostne skupine, tj. 12 mesecev in več, temeljijo na veliki randomizirani študiji v več državah, OKA-H-179, in podaljšanih študijah OKA-H-180 EXT179 1. leto, OKA-H-181 EXT179 2. leto in OKA-H-182 EXT179 4. do 10. leto, opravljenih pri zdravih otrocih, ob prvem cepljenju starih od 12 do 22 mesecev, ki so prejeli en odmerek cepiva Varilrix, dva odmerka cepiva Priorix-Tetra ali dva odmerka cepiva Priorix kot aktivno kontrolo in so jih spremljali do 10 let po cepljenju.

Podatki o učinkovitosti cepiva Varilrix temeljijo na objavljenih podatkih o ocenah učinkovitosti proti vsaki, zmerni in hudi obliki noric, po dajanju enega ali dveh odmerkov cepiv, ki vsebujejo virus noric, v različnih dejanskih okoljih. Učinkovitost cepiva proti noricam so ocenili v študijah izbruhov, nadzorovanih študijah primerov, študijah zbirk podatkov, opazovalnih študijah in študijah

modeliranja, od katerih so bile študije izbruhov najštevilčnejše, za oceno učinka cepljenja proti noricam v dejanskem okolju.

Odbor CHMP je po oceni vseh razpoložljivih podatkov zaključil, da je uporaba cepiva Varilrix pri aktivni imunizaciji proti noricam pri zdravih posameznikih utemeljena in da je indikacija sprejemljiva.

#### *Indikacija za profilakso po izpostavitvi (PEP)*

Cepljenje proti noricam sproži hiter imunski odziv, kar omogoča profilakso po izpostavitvi.

Glavni dokaz, ki podpira učinkovitost pri zgornji indikaciji, je izpeljan iz študije, v kateri so proučevali učinkovitost cepljenja s cepivom Varilrix po izpostavitvi [Mor, 2004<sup>1</sup>]. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v podporo indikaciji PEP predložil povzetke podatkov iz te študije.

S to dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo so dokazali, da je bila med skupinama pomembna razlika v resnosti bolezni pri otrocih, pri katerih so se pojavile norice, pri čemer je cepivo Varilrix zagotovilo 80-odstoten zaščitni učinek pred zmerno/hudo boleznijo. Vendar dajanje cepiva Varilrix otrokom po izpostavitvi sorojencem z aktivno okužbo z noricami ni preprečilo bolezni, saj je 41 % otrok, ki so prejeli cepivo Varilrix v 72 h po izpostavitvi, dobilo norice, kar je podobna stopnja kot v skupini s placebom (45 %).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil tudi podatke dveh novejših študij, v katerih je bilo uporabljeno cepivo Varilrix in druga cepiva s sevom noric Oka, kot dodatni dokaz, da cepivo Varilrix lahko prepreči norice in zmanjša resnost bolezni [Brotons, 2010<sup>2</sup>, Pinochet, 2012<sup>3</sup>].

Dodatni dokazi za uporabo cepiva Varilrix pri PEP izhajajo iz trenutnih priporočil več regulativnih organov (npr. WHO, EMA) in agencij za javno zdravje.

Odbor CHMP je na podlagi ocene predloženih podatkov in dokazov zaključil, da je uporaba cepiva Varilrix za profilakso po izpostavitvi utemeljena in da je indikacija sprejemljiva.

#### *Indikacija pri bolnikih z velikim tveganjem za hudo obliko noric*

Klinične študije s formulacijo, shranjeno pri -20 °C, in novejša študije z novo formulacijo cepiva Varilrix (ki se shranjuje pri 2-8 °C), kažejo, da je cepivo Varilrix imunogeno in ga posamezniki z različnimi kroničnimi boleznimi ali imunsko oslabeleostjo zaradi bolezni ali zaradi imunosupresivnega zdravljenja dobro prenašajo, čeprav je stopnja serokonverzije po cepljenju v specifičnih ciljnih populacijah lahko nižja v primerjavi z zdravimi preiskovanci. S to ugotovitvijo so poudarili, da so v določenih populacijah z večjim tveganjem morda potrebni dodatni odmerki [Levin, 2008]. V nobeni preučevani skupini ni bilo dokazov, ki bi kazali, da cepljenje s cepivom Varilrix negativno vpliva na potek osnovne bolezni.

Odbor CHMP je na podlagi ocene predloženih podatkov in dokazov zaključil, da je uporaba cepiva Varilrix pri posameznikih z velikim tveganjem za hudo obliko noric ustrezno utemeljena in da je indikacija sprejemljiva.

Vendar pa je zaključil, da se mora indikacija v zvezi s to populacijo v poglavju 4.1 glasiti:

„pri posameznikih z velikim tveganjem za resno obliko noric (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1)“,

saj je indikacija tako boljše opredeljena.

<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. *Vaccine*. 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. *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 antivariela como profilaxis post exposición en niños chilenos. *Rev Chilena Infectol*. 2012 Dec;29(6):635-40. doi: 10.4067/S0716-10182012000700008. PMID: 23412032.

Preostanek predlaganega besedila velja za pojasnjevalnega in ga je treba premakniti v druga poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila.

#### Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe

##### Zdravi posamezniki

###### *Dojenčki, stari od 9 mesecev do 11 mesecev*

Podatki, ki podpirajo odmerjanje pri dojenčkih, starih od 9 mesecev do 11 mesecev, temeljijo na študiji MMRV-018. Kot je obravnavano v zgornjem poglavju 4.1, so v tej študiji preiskovanci, stari 9 mesecev in več, prejeli dva odmerka cepiva s trimesečnim razmikom.

Odbor CHMP je ocenil predložene podatke in zaključil, da je priporočeno odmerjanje pri dojenčkih, starih od 9 mesecev do 11 mesecev, primerno in da je ustrezno utemeljeno.

Otroci, stari 12 mesecev in več, mladostniki in odrasli

Razpoložljivi podatki o imunogenosti, ki podpirajo trenutno priporočilo za dva odmerka pri otrocih, temeljijo na študijah OKA-H-186, MMRV-018, MMRV-046 in MMRV-047, pri katerih so dokazali, da je en sam odmerek cepiva Varilrix imunogen, kadar se daje subkutano zdravim dojenčkom in otrokom, starim od 9 mesecev do 6 let, vendar je bil imunski odziv večji, kadar so dali dva odmerka cepiva Varilrix.

Učinkovitost cepiva Varilrix v dejanskem okolju so dokazali v več neintervencijskih študijah z različnimi zasnovami (nadzorovane študije primerov ob pojavu epidemije, opazovalne študije, zbirke podatkov, modeli) in potrdili višjo stopnjo zaščite in zmanjšanje pojavnosti primerov noric po dveh odmerkih cepiva Varilrix v primerjavi z enim odmerkom.

Odbor CHMP je na podlagi zgornjih podatkov zaključil, da je shema z dvema odmerkoma pri dojenčkih in otrocih, starih 9 mesecev in več, ter pri mladostnikih in odraslih za pridobitev optimalne zaščite pred noricami ustrezno utemeljena.

##### Posamezniki z velikim tveganjem za hudo obliko noric

Potreba po dodatnem odmerku pri posameznikih z velikim tveganjem za hudo obliko noric temelji na kliničnih študijah s cepivom Varilrix pri preiskovancih z različnimi kroničnimi boleznimi ali imunsko oslabiljenostjo zaradi bolezni ali zaradi imunosupresivnega zdravljenja. Podatki kažejo, da je cepivo Varilrix pri teh populacijah imunogeno, čeprav je stopnja serokonverzije po cepljenju v posebnih ciljnih populacijah lahko manjša v primerjavi s stopnjo pri zdravih preiskovancih. Podatki iz študije, ki jo je podprlo podjetje GSK, pri otrocih s kronično boleznijo jeter v zadnjem stadiju kažejo, da je vztrajanje protiteles proti virusu noric povezano z resnostjo klinične bolezni [Nithichaiyo, 2001<sup>4</sup>]. S to ugotovitvijo poudarjajo, da so za določene posameznike z velikim tveganjem za hudo obliko noric morda potrebni dodatni odmerki.

Števila dodatnih odmerkov, ki bi jih bilo morda treba dati, ni mogoče natančno določiti, saj je odvisno od imunskega odziva posameznega preiskovanca in ga je treba določiti za vsak primer posebej, ob upoštevanju najkrajšega razmika 4 tedne med nadaljnjimi odmerki. Število odmerkov mora določiti lečeči zdravnik. Redno merjenje protiteles proti virusu noric po imunizaciji je lahko koristno pri identifikaciji posameznikov, ki bi jim ponovna imunizacija lahko koristila.

Odbor CHMP je ocenil predložene podatke in zaključil, da so priporočila za odmerjanje pri posameznikih z velikim tveganjem za hudo obliko noric primerna in da so ustrezno utemeljena.

#### Druge poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila

<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. Asian Pac J Allergy Immunol. 2001 Jun;19(2):101-5. PMID: 11699716.

Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom so razpravljali o podatkih, ki podpirajo kontraindikacije, vključene v poglavje 4.3 povzetka glavnih značilnosti zdravila, in odbor CHMP se je strinjal z utemeljitvijo, da se ohranijo v povzetku glavnih značilnosti zdravila za posameznike s humoralno ali celično (primarno ali pridobljeno) imunsko pomanjkljivostjo, za bolnike s preobčutljivostjo na učinkovino, katero koli pomožno snov ali na neomicin. Cepivo Varilrix se prav tako ne sme uporabljati med nosečnostjo, ženska pa ne sme zanositi še vsaj en mesec po cepljenju.

Poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila (Opozorila) je bilo povzeto tako, da vključuje spodnje glavne kategorije: preiskovanci z akutno hudo febrilno boleznijo, pojav sinkope, anafilaktičnih reakcij, uporaba alkohola in drugih razkužil, profilaksa po izpostavitvi, zaščitni imunski odziv, primeri izbruha, prenos virusa noric v cepivu Oka, izpuščaj pri zdravih kontaktih, posamezniki z velikim tveganjem za hudo obliko noric in diseminirane norice s prizadetostjo notranjih organov.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili (poglavje 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila) je povzeto med interakcijami v zvezi s tuberkulinskim testom, interakcijami pri posameznikih, ki so prejeli imunoglobuline ali transfuzijo krvi, interakcije s salicilati in uporaba skupaj z drugimi cepivi.

Odbor CHMP se je strinjal s skupnim besedilom glede plodnosti, nosečnosti in dojenja (poglavje 4.6 povzetka glavnih značilnosti zdravila). Pri ljudeh ni kliničnih podatkov o plodnosti.

Usklajena različica poglavja 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila o neželenih dogodkih je bila dogovorjena z odborom CHMP.

Usklajena so bila tudi poglavja 4.7 (Učinki na sposobnost vožnje in upravljanja strojev), 4.9 (Preveliko odmerjanje), 5.1 (Farmakodinamične lastnosti), 5.2 (Farmakokinetične lastnosti) in 5.3 (Predklinični podatki o varnosti).

Tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila je bil posodobljen v skladu z najnovejšo predlogo QRD.

#### Navodilo za uporabo

Navodilo za uporabo je bilo spremenjeno skladno s spremembami v povzetku glavnih značilnosti zdravila.

#### **Podlaga za mnenje odbora CHMP**

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES;
- odbor je upošteval ugotovljena razhajanja za cepivo Varilrix in povezana imena za indikacije, odmerjanje in medsebojno delovanje ter preostala poglavja informacij o zdravilu;
- odbor je pregledal vse podatke, ki jih je v podporo predlagani uskladitvi informacij o zdravilu predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom;
- odbor se je strinjal z usklajenimi informacijami o cepivu Varilrix in povezanih imenih.

Odbor CHMP je priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet s cepivom Varilrix in povezana imena, za katera so v Prilogi III navedene informacije o zdravilu (glejte Prilogo I).

Posledično je odbor CHMP zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi cepiva Varilrix in povezana imena še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.