

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Varilrix è un vaccino a virus vivo liofilizzato che contiene come principio attivo il virus Varicella zoster (VZV), ceppo Oka, attenuato. Alla scadenza, ogni dose contiene non meno di 103,3 pfu di virus vaccinico.

Varilrix è autorizzato in ventuno paesi dell'UE, nonché in Islanda, Norvegia e Regno Unito [UK(NI)] (si rimanda all'allegato I) secondo procedure meramente nazionali.

Dopo aver esaminato le traduzioni in inglese disponibili delle informazioni nazionali sul prodotto relative al vaccino in questione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha individuato delle differenze ed è giunto alla conclusione che il suddetto medicinale Varilrix (e denominazioni associate), non dispone delle stesse informazioni sul prodotto in tutti gli Stati membri dell'UE/Islanda/Norvegia/Regno Unito (NI), dove è stato autorizzato, per quanto riguarda indicazioni, modo di somministrazione, controindicazioni, avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, interazioni con altri medicinali, gravidanza e allattamento, effetti indesiderati e proprietà farmacodinamiche.

Alla luce di tali differenze relative all'autorizzazione del suddetto medicinale, il 29 maggio 2020 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Varilrix e denominazioni associate ha notificato all'Agenzia europea per i medicinali (EMA) una richiesta di deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE al fine di armonizzare tali differenze nell'UE.

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

Di seguito sono trattate dettagliatamente solo le modifiche più sostanziali. Tuttavia, tutti i paragrafi delle informazioni sul prodotto sono stati armonizzati.

Paragrafo 4.1 – Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva contro la varicella in soggetti sani

A sostegno dell'indicazione a partire dai 9 mesi di età, sono stati forniti i dati di immunogenicità e sulla sicurezza derivanti dallo studio MMRV-018 in cui Varilrix è stato usato in bambini sani di 9-10 mesi di età alla prima vaccinazione. In questo studio, i soggetti a partire dai 9 mesi di età hanno ricevuto 2 dosi (a distanza di 3 mesi) di Priorix-Tetra o Priorix co-somministrato con Varilrix. In sintesi, da questo studio si è concluso che 2 dosi di Varilrix hanno generato una risposta immunitaria nel 100 % dei soggetti precedentemente sieronegativi; i risultati sulla sicurezza hanno mostrato che Varilrix è stato ben tollerato nei lattanti a partire dai 9 mesi e non sono state individuate preoccupazioni in termini di sicurezza.

Il CHMP ha esaminato tutti i dati disponibili e ha ritenuto che i bambini a partire dai 9 mesi di età possono essere vaccinati. Tuttavia, l'efficacia del vaccino contro la malattia clinica è stata dimostrata esclusivamente per i bambini di 12-22 mesi di età, ma non per i bambini più piccoli. Per i bambini di 9-11 mesi sono disponibili solo studi di immunogenicità. Pertanto, si ritiene più appropriato indicare la vaccinazione a partire da 9-11 mesi esclusivamente in circostanze particolari.

I dati sull'efficacia di Varilrix per le altre fasce di età, ovvero per età pari o superiore a 12 mesi, si basano sull'ampio studio randomizzato plurinazionale OKA-H-179 e sui relativi studi di estensione OKA-H-180 EXT179 anno 1, OKA-H-181 EXT179 anno 2 e OKA-H-182 EXT179 anni 4-10 condotti su bambini sani di età compresa tra 12 e 22 mesi al momento della prima vaccinazione che hanno ricevuto 1 dose di Varilrix, 2 dosi di Priorix-Tetra o 2 dosi di Priorix come controllo attivo e sono stati seguiti fino a 10 anni dopo la vaccinazione.

I dati sull'efficacia relativi a Varilrix si basano su dati pubblicati sulle stime di efficacia contro qualsiasi tipo di varicella, da moderata a grave, a seguito della somministrazione di 1 o 2 dosi di

vaccini contenenti varicella in contesti reali diversi. L'efficacia del vaccino contro la varicella è stata valutata in studi su focolai, casi-controllo, basati su analisi di banche dati, osservazionali e di modellizzazione, di cui gli studi sui focolai sono i più numerosi per stimare l'effetto della vaccinazione contro la varicella in contesti reali.

Avendo valutato tutti i dati disponibili, il CHMP ha concluso che l'uso di Varilrix nell'immunizzazione attiva contro la varicella in soggetti sani è giustificato e l'indicazione è considerata accettabile.

Indicazione relativa alla profilassi post-esposizione (PEP)

La vaccinazione contro la varicella induce una risposta immunitaria rapida consentendo una profilassi post-esposizione.

La prova principale a sostegno dell'efficacia nella suddetta indicazione è derivata da uno studio che ha esaminato l'efficacia della vaccinazione post-esposizione con Varilrix [Mor, 2004¹]. Al fine di avvalorare l'indicazione relativa alla profilassi post-esposizione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito una sintesi dei dati derivanti da detto studio.

Questo studio in doppio cieco, controllato con placebo, ha dimostrato la sussistenza di una differenza significativa tra i gruppi, nella gravità della malattia tra i bambini che avevano sviluppato la varicella, grazie a un effetto protettivo dell'80 % determinato da Varilrix contro la malattia moderata/grave. Tuttavia, la somministrazione di Varilrix ai bambini dopo la loro esposizione a fratelli o sorelle con infezione attiva da varicella non ha prevenuto la malattia, in quanto il 41 % dei bambini che hanno ricevuto Varilrix entro 72 ore dall'esposizione ha contratto la varicella, percentuale analoga a quella del gruppo placebo (45 %).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha anche fornito i dati derivanti da 2 studi più recenti, nei quali vengono utilizzati Varilrix e altri vaccini contenenti il ceppo Oka della varicella, quale ulteriore prova che Varilrix può prevenire la varicella o ridurre la gravità della malattia [Brotons, 2010², Pinochet, 2012³].

Ulteriori prove per l'uso di Varilrix nella profilassi post-esposizione provengono dalle attuali raccomandazioni di numerose autorità di regolamentazione (per es., OMS, EMA) e agenzie di sanità pubblica.

Sulla base della valutazione dei dati e delle prove fornite, il CHMP ha concluso che l'uso di Varilrix nella profilassi post-esposizione è giustificato e l'indicazione è considerata accettabile.

Indicazione in pazienti ad alto rischio di varicella grave

Studi clinici con la formulazione conservata a -20 °C e studi più recenti con Varilrix riformulato (conservato a 2-8 °C) indicano che questo medicinale è immunogeno e ben tollerato in soggetti che presentano una serie di disturbi cronici o che sono immunocompromessi a causa di una malattia o perché sono in trattamento con immunosoppressori, sebbene la percentuale di sierconversione dopo la vaccinazione potrebbe risultare ridotta rispetto ai soggetti sani in specifiche popolazioni bersaglio. Questa osservazione ha evidenziato che in alcune popolazioni ad alto rischio potrebbero essere necessarie dosi aggiuntive [Levin, 2008]. In tutti i gruppi studiati, non sono emerse prove che suggeriscano che la vaccinazione con Varilrix abbia influenzato negativamente il decorso della malattia preesistente.

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 [Efficacia dell'immunizzazione post-esposizione con vaccino contro la varicella vivo attenuato in ambito familiare: uno studio pilota]. *Vaccine*. 2 dicembre 2004; 23(3):325-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2004.06.004 PMID: 15530676

² Brotons M., Campins M., Méndez L., Juste C., Rodrigo J.A., Martínez X., Hermsilla E., Pinós L., Vaqué J. Effectiveness of varicella vaccines as postexposure prophylaxis [Efficacia dei vaccini contro la varicella come profilassi post-esposizione]. *Pediatr Infect Dis J*. Gennaio 2010; 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 [Efficacia del vaccino contro la varicella come profilassi post-esposizione nei bambini cileni]. *Rev Chilena Infectol*. Dicembre 2012; 29(6):635-40. Spagnolo. doi: 10.4067/S0716-10182012000700008 PMID: 23412032.

Sulla base della valutazione dei dati e delle prove fornite, il CHMP ha concluso che l'uso di Varilrix in soggetti ad alto rischio di varicella grave è stato debitamente giustificato e l'indicazione è considerata accettabile.

Tuttavia, il CHMP ha concluso che l'indicazione, riguardante questa popolazione, nel paragrafo 4.1 deve essere riformulata come segue:

"In individui ad alto rischio di varicella grave (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1)",

in quanto questa definizione dell'indicazione è ritenuta migliore.

La restante formulazione proposta è ritenuta esplicativa e come tale deve essere spostata in altri paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Paragrafo 4.2 – Posologia e modo di somministrazione

Soggetti sani

Lattanti di età compresa tra 9 e 11 mesi

I dati a sostegno della posologia per i lattanti di età compresa tra 9 e 11 mesi si basano sullo studio MMRV-018. Come illustrato sopra nel paragrafo 4.1, in questo studio i soggetti a partire dai 9 mesi di età hanno ricevuto 2 dosi di vaccino, a distanza di 3 mesi.

Il CHMP ha valutato i dati presentati e ha concluso che la posologia raccomandata nei lattanti di età compresa tra 9 e 11 mesi è adeguata ed è stata opportunamente giustificata.

Bambini dai 12 mesi, adolescenti e adulti

I dati di immunogenicità disponibili a sostegno dell'attuale raccomandazione di 2 dosi nei bambini si basano sugli studi OKA-H-186, MMRV-018, MMRV-046 e MMRV-047, in cui una dose singola di Varilrix ha dimostrato di essere immunogena se somministrata per via sottocutanea a lattanti e bambini sani dai 9 mesi fino ai 6 anni di età, ma l'entità della risposta immunitaria è risultata maggiore quando venivano somministrate 2 dosi di Varilrix.

L'efficacia di Varilrix in contesti reali è stata dimostrata in numerosi studi non interventistici con diversi disegni di studio (insorgenza epidemica, studi caso-controllo, studi osservazionali, basati su analisi di banche dati, su modelli) e sono stati confermati un livello maggiore di protezione e una diminuzione nella comparsa dei casi di varicella dopo 2 dosi di Varilrix rispetto a una dose singola.

Sulla base dei dati di cui sopra, il CHMP ha concluso che un programma a 2 dosi è stato opportunamente giustificato nei lattanti e nei bambini a partire dall'età di 9 mesi, nonché per gli adolescenti e gli adulti, al fine di ottenere una protezione ottimale contro la varicella.

Soggetti ad alto rischio di varicella grave

La necessità di somministrare una dose supplementare in soggetti ad alto rischio di varicella grave si basa su studi clinici con Varilrix condotti su soggetti con una serie di disturbi cronici o che sono immunocompromessi a causa di una malattia o di un trattamento con immunosoppressori. I dati mostrano che Varilrix è immunogeno in queste popolazioni, sebbene la percentuale di sieroconversione dopo la vaccinazione in specifiche popolazioni bersaglio potrebbe risultare ridotta rispetto a quella nei soggetti sani. I dati derivanti da uno studio finanziato da GSK condotto su bambini con malattia epatica cronica allo stadio terminale indicano che la persistenza degli anticorpi anti-varicella tendeva a essere correlata alla gravità clinica della malattia [Nithichaiyo, 2001⁴]. Questa osservazione evidenzia che in alcuni soggetti ad alto rischio di varicella grave potrebbero essere necessarie dosi aggiuntive [Levin, 2008].

⁴ Nithichaiyo C., Chongsrisawat V., Hutagalung Y., Bock H.L., Poovorawa Y. Immunogenicity and adverse effects of live attenuated varicella vaccine (Oka-strain) in children with chronic liver disease [Immunogenicità ed effetti avversi del vaccino

Per quanto riguarda il numero di dosi aggiuntive eventualmente da somministrare, non è possibile specificarlo in quanto dipende dalla risposta immunologica di ogni soggetto e deve essere definito caso per caso, rispettando l'intervallo minimo di 4 settimane tra le dosi successive. La determinazione del numero di dosi è a discrezione del medico curante. A seguito dell'immunizzazione, può rivelarsi utile una misurazione periodica degli anticorpi contro la varicella per individuare i soggetti che possono trarre beneficio da una nuova immunizzazione.

Il CHMP ha valutato i dati presentati e ha concluso che le raccomandazioni posologiche per i soggetti ad alto rischio di varicella grave sono adeguate e sono state opportunamente giustificate.

Altri paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto

I dati a sostegno delle controindicazioni incluse nel paragrafo 4.3 del riassunto delle caratteristiche del prodotto sono stati illustrati dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio ed è stata fornita la motivazione per mantenerle nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, approvata dal CHMP per i soggetti con grave immunodeficienza umorale o cellulare (primaria o acquisita), per i pazienti con un'anamnesi di ipersensibilità al principio attivo, a uno qualsiasi degli eccipienti o a neomicina. Inoltre, Varilrix non deve essere usato durante la gravidanza e la gravidanza deve essere evitata per 1 mese dopo la vaccinazione.

Il paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto (Avvertenze) è stato riassunto per includere le seguenti categorie principali: soggetti affetti da malattia febbrile acuta grave, comparsa di sincope, reazioni anafilattiche, uso di alcol e altri agenti disinfettanti, profilassi post-esposizione, risposta immunitaria protettiva, casi di breakthrough, trasmissione del virus del vaccino contro la varicella Oka, eruzione cutanea tra i contatti sani, soggetti ad alto rischio di varicella grave e varicella diffusa con coinvolgimento degli organi interni.

Le interazioni con altri medicinali (paragrafo 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto) sono state sintetizzate in interazioni riguardanti il test alla tubercolina, interazioni in soggetti sottoposti a immunoglobuline o a una trasfusione di sangue, interazione con salicilati e uso con altri vaccini.

Il CHMP ha concordato una formulazione comune su fertilità, gravidanza e allattamento (paragrafo 4.6 del riassunto delle caratteristiche del prodotto). Non sono disponibili dati clinici sulla fertilità nell'uomo.

Una versione armonizzata del paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto relativa agli eventi avversi è stata approvata dal CHMP.

Sono stati armonizzati anche i paragrafi 4.7 (Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari), 5.2 (Proprietà farmacocinetiche) e 5.3 (Dati preclinici di sicurezza).

È stato altresì aggiornato il riassunto delle caratteristiche del prodotto per essere conforme all'ultimo formato QRD.

Foglio illustrativo

Il foglio illustrativo è stato aggiornato in accordo con le modifiche apportate al riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Motivi del parere del CHMP

Considerando che:

- il comitato ha preso in esame il deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE;

contro la varicella vivo attenuato (ceppo Oka) in bambini con malattia epatica cronica]. Asian Pac J Allergy Immunol. Giugno 2001; 19(2):101-5. PMID: 11699716.

- il comitato ha esaminato le differenze individuate per Varilrix e denominazioni associate, relative a indicazioni, posologia e interazioni, nonché agli altri paragrafi delle informazioni sul prodotto;
- il comitato ha esaminato la totalità dei dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a sostegno della proposta di armonizzazione delle informazioni sul prodotto;
- il comitato ha approvato le informazioni sul prodotto armonizzate per Varilrix e denominazioni associate.

Il comitato ha raccomandato la variazione ai termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali vengono riportate nell'allegato III le informazioni sul prodotto per Varilrix e denominazioni associate (vedere allegato I).

Di conseguenza, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici di Varilrix e denominazioni associate rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.