

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Varilrix to liofilizowana, wirusowa szczepionka żywa, zawierająca jako składnik czynny atenuowanego wirusa ospy wietrznej i półpaśca (VZV) szczepu Oka. Każda dawka zawiera w momencie upływu terminu ważności nie mniej niż 103,3 pfu wirusa szczepionkowego.

Szczepionka Varilrix została dopuszczona do stosowania w 21 państwach UE, a także na Islandii, w Norwegii i Zjednoczonym Królestwie (UK(NI)) (patrz aneks I) wyłącznie w drodze procedur krajowych.

Po przeanalizowaniu dostępnych tłumaczeń na język angielski krajowych wersji druków informacyjnych podmiot odpowiedzialny zidentyfikował rozbieżności i stwierdził, że w przypadku wymienionego powyżej produktu leczniczego Varilrix (i nazw produktów związanych) druki informacyjne różnią się w poszczególnych państwach członkowskich UE, na Islandii, w Norwegii oraz UK(NI), gdzie produkt został dopuszczony do stosowania. Różnice występują w zapisach dotyczących wskazań do stosowania, sposobu podawania, przeciwwskazań, specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania, interakcji z innymi produktami leczniczymi, wpływu na ciążę i laktację, działań niepożądanych oraz właściwości farmakodynamicznych.

W świetle tych różnic, wpływających na dopuszczenie powyższego produktu leczniczego do obrotu, w dniu 29 maja 2020 r. podmiot odpowiedzialny za produkt Varilrix i nazwy produktów związanych powiadomił Europejską Agencję Leków (EMA) o złożeniu wniosku dotyczącego procedury na mocy art. 30 dyrektywy 2001/83/WE w celu zharmonizowania różnic w drukach stosowanych w UE.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP

Poniżej omówiono szczegółowo tylko najważniejsze zmiany. Ujednolicone zostały jednak wszystkie części druków informacyjnych.

Punkt 4.1 – Wskazania do stosowania

Aktywna immunizacja przeciwko ospie wietrznej u osób zdrowych

Na poparcie wskazania do stosowania od 9. miesiąca życia przedstawiono dane dotyczące immunogenności i bezpieczeństwa stosowania z badania MMRV-018, w którym szczepionkę Varilrix podawano zdrowym dzieciom w wieku 9–10 miesięcy w momencie pierwszego szczepienia. W badaniu tym uczestnicy od 9. miesiąca życia otrzymywali 2 dawki (w odstępie 3 miesięcy) produktów Priorix-Tetra albo Priorix podawanych jednocześnie ze szczepionką Varilrix. W skrócie na podstawie badania wywnioskowano, że 2 dawki szczepionki Varilrix pozwalały uzyskać odpowiedź immunologiczną u 100% wcześniej seronegatywnych uczestników. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania wykazały, że szczepionka Varilrix była dobrze tolerowana u niemowląt w wieku 9 miesięcy. Nie zidentyfikowano też żadnych wątpliwości związanych z bezpieczeństwem.

CHMP dokonał przeglądu dostępnych danych i stwierdził, że szczepione mogą być dzieci od 9. miesiąca życia. Niemniej jednak skuteczność szczepionki w kontekście choroby klinicznej wykazano tylko w przypadku dzieci w wieku 12–22 miesięcy, a nie dzieci młodszych. W przypadku dzieci w wieku 9–11 miesięcy dostępne są jedynie badania dotyczące immunogenności. W związku z tym bardziej zasadne jest zalecanie szczepień u dzieci w wieku 9–11 miesięcy tylko w szczególnych okolicznościach.

Dane na temat skuteczności szczepionki Varilrix w innych grupach wiekowych, tj. od 12. miesiąca życia, pochodzą z dużego, randomizowanego, wielonarodowego badania OKA-H-179 i jego przedłużeń: OKA-H-180 EXT179 1. rok, OKA-H-181 EXT179 2. rok oraz OKA-H-182 EXT179 4.–10. rok, które prowadzono z udziałem zdrowych dzieci w wieku 12–22 miesięcy w momencie pierwszego szczepienia – w badaniu podawano 1 dawkę szczepionki Varilrix, 2 dawki produktu

Priorix-Tetra albo 2 dawki produktu Priorix (aktywna kontrola) i prowadzono obserwację kontrolną przez 10 lat od zaszczepienia.

Dane dotyczące skuteczności szczepionki Varilrix bazują na opublikowanych danych o szacunkowej skuteczności przeciwko ospie wietrznej o dowolnym, umiarkowanym i dużym nasileniu po podaniu 1 albo 2 dawek szczepionki zawierającej wirusa ospy wietrznej w różnych warunkach rzeczywistych. Skuteczność szczepionki przeciwko ospie wietrznej oceniano też w badaniach w ogniskach choroby, kliniczno-kontrolnych, bazodanowych, obserwacyjnych i z modelowaniem, spośród których najliczniejsze do oszacowania skutków podania szczepionki przeciwko ospie wietrznej są badania w ogniskach choroby.

Po przeprowadzeniu oceny całości dostępnych danych CHMP stwierdził, że zastosowanie szczepionki Varilrix w ramach aktywnej immunizacji przeciwko ospie wietrznej u osób zdrowych jest zasadne, a takie wskazanie jest uznawane za akceptowalne.

Wskazanie do stosowania w ramach profilaktyki poekspozycyjnej (PEP)

Szczepionka przeciwko ospie wietrznej powoduje szybkie uzyskanie odpowiedzi immunologicznej, umożliwiające prowadzenie profilaktyki poekspozycyjnej.

Główne dowody potwierdzające skuteczność w tym wskazaniu pochodzą z badania, w którym testowano skuteczność poekspozycyjnego szczepienia szczepionką Varilrix (Mor, 2004¹). Na poparcie wskazania do stosowania w ramach PEP podmiot odpowiedzialny przedstawił podsumowanie danych z tego badania.

W tym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo wykazano znaczną międzygrupową różnicę stopnia nasilenia choroby między dziećmi, u których rozwinęła się ospa wietrzna – szczepionka Varilrix dawała 80% ochrony przed wystąpieniem choroby o nasileniu umiarkowanym bądź ciężkim. Jednak podanie szczepionki Varilrix dzieciom po kontakcie z rodzeństwem z aktywnym zakażeniem ospą wietrzną nie zapobiegało wystąpieniu choroby u 41% dzieci, które otrzymały szczepionkę Varilrix w ciągu 72 godz. od zakażenia ospą wietrzną przez kontakt z osobą chorą – odsetek ten był zbliżony do zaobserwowanego w grupie placebo (45%).

Podmiot odpowiedzialny przedstawił też dane z 2 niedawnych badań, w których stosowano szczepionkę Varilrix i inne szczepionki przeciwko ospie wietrznej szczepu Oka, na poparcie faktu, że szczepionka Varilrix może zapobiegać ospie wietrznej lub zmniejszać nasilenie choroby (Brotons, 2010², Pinochet, 2012³).

Dodatkowe dowody dotyczące zastosowania szczepionki Varilrix w ramach PEP pochodzą z aktualnych zaleceń niektórych organów regulacyjnych (np. WHO, EMA) i agencji ds. zdrowia publicznego.

Po przeprowadzeniu oceny przedstawionych danych i dowodów CHMP stwierdził, że zastosowanie szczepionki Varilrix w ramach profilaktyki poekspozycyjnej jest zasadne, a takie wskazanie jest uznawane za akceptowalne.

Wskazanie do stosowania u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia ciężkiej postaci ospy wietrznej

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 J.A., 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.

Badania kliniczne przeprowadzone z postacią użytkową przechowywaną w -20°C i nowsze badania ze szczepionką Varilrix w innej postaci (przechowywanej w 2–8°C) wskazują, że szczepionka Varilrix jest immunogenna i dobrze tolerowana u osób z szeregiem chorób przewlekłych lub upośledzeniem odporności na skutek choroby bądź stosowania leków immunosupresyjnych, choć odsetek serokonwersji po zaszczepieniu może być u nich niższy niż u osób zdrowych w danej populacji docelowej. Obserwacja ta podkreśla ewentualną konieczność zastosowania dodatkowych dawek w populacjach wysokiego ryzyka (Levin, 2008). W żadnej z badanych grup nie stwierdzono przesłanek sugerujących, że szczepienie produktem Varilrix ma negatywny wpływ na przebieg choroby podstawowej.

Po przeprowadzeniu oceny przedstawionych danych i dowodów CHMP stwierdził, że zastosowanie szczepionki Varilrix u osób z wysokim ryzykiem wystąpienia ciężkiej postaci ospy wietrznej jest właściwie uzasadnione, a takie wskazanie jest uznawane za akceptowalne.

CHMP stwierdził jednak, że wskazanie dotyczące takiej populacji, podane w punkcie 4.1, powinno mieć następujące brzmienie:

„U osób z wysokim ryzykiem wystąpienia ciężkiej postaci ospy wietrznej (patrz punkty 4.3, 4.4 oraz 5.1)”,

ponieważ taki zapis lepiej definiuje wskazanie.

Uznaje się, że pozostała część proponowanych zapisów ma charakter wyjaśniający – i jako taka powinna być przeniesiona do innych punktów ChPL.

Punkt 4.2 – Dawkowanie i sposób podawania

Osoby zdrowe

Niemowlęta od 9. do 11. miesiąca życia

Dane na poparcie dawkowania u niemowląt od 9. do 11. miesiąca życia pochodzą z badania MMRV-018. Jak omówiono powyżej w kontekście punktu 4.1, w tym badaniu uczestnicy od 9. miesiąca życia otrzymywali 2 dawki szczepionki w odstępie 3 miesięcy.

CHMP ocenił przedstawione dane i stwierdził, że zalecane dawkowanie u niemowląt od 9. do 11. miesiąca życia jest odpowiednie i zostało właściwie uzasadnione.

Dzieci od 12. miesiąca życia, młodzież i dorośli

Dostępne dane o immunogenności, potwierdzające zalecany obecnie u dzieci schemat z 2 dawkami, pochodzą z badań OKA-H-186, MMRV-018, MMRV-046 i MMRV-047, w których wykazano, że pojedyncza dawka szczepionki Varilrix jest immunogenna po podaniu podskórnym zdrowym niemowlętom i dzieciom od 9. miesiąca do 6. roku życia, ale wielkość odpowiedzi immunologicznej była wyższa po podaniu 2 dawek szczepionki Varilrix.

Skuteczność szczepionki Varilrix w warunkach rzeczywistych wykazano na podstawie kilku badań nieinterwencyjnych o różnych metodologiach (warunki epidemiczne, badania kliniczno-kontrolne, obserwacyjne, bazodanowe, z modelowaniem), które potwierdziły wyższy poziom ochrony i spadek liczby przypadków ospy wietrznej po podaniu 2 dawek szczepionki Varilrix w porównaniu z podaniem pojedynczej dawki.

Na podstawie powyższych danych CHMP stwierdził, że 2-dawkowy schemat stosowania u niemowląt i dzieci od 9. miesiąca życia, a także u młodzieży i dorosłych, pozwalający uzyskać optymalny poziom ochrony przeciwko ospie wietrznej, został właściwie uzasadniony.

Osoby z wysokim ryzykiem wystąpienia ciężkiej postaci ospy wietrznej

Konieczność podania dodatkowej dawki osobom z wysokim ryzykiem wystąpienia ciężkiej postaci ospy wietrznej stwierdzono na podstawie badań klinicznych szczepionki Varilrix z udziałem osób z

szeregiem chorób przewlekłych lub upośledzeniem odporności na skutek choroby bądź stosowania leków immunosupresyjnych. Dane wskazują, że szczepionka Varilrix jest immunogenna w tych populacjach, choć odsetek serokonwersji po zaszczepieniu danej populacji docelowej może być niższy niż u osób zdrowych. Dane z badania wspieranego przez GSK, prowadzonego u dzieci ze schyłkową przewlekłą chorobą wątroby, wskazują, że utrzymywanie się przeciwciał przeciwko ospie wietrznej jest zależne od stopnia ciężkości choroby klinicznej (Nithichaiyo, 2001⁴). Obserwacja ta podkreśla ewentualną konieczność zastosowania dodatkowych dawek u niektórych osób z wysokim ryzykiem wystąpienia ciężkiej postaci ospy wietrznej.

W odniesieniu do liczby ewentualnie podawanych dodatkowych dawek – jest ona niemożliwa do sprecyzowania, ponieważ zależy od odpowiedzi immunologicznej u każdej z osób i powinna być określana indywidualnie, z zachowaniem minimalnego 4-tygodniowego odstępu między kolejnymi dawkami. Liczba dawek powinna być ustalana według uznania lekarza prowadzącego. Okresowe oznaczanie miana przeciwciał przeciwko ospie wietrznej po zaszczepieniu może być pomocne w identyfikowaniu osób, u których kolejna immunizacja może przynieść korzyści.

CHMP ocenił przedstawione dane i stwierdził, że zalecenia dotyczące dawkowania u osób z wysokim ryzykiem wystąpienia ciężkiej postaci ospy wietrznej są odpowiednie i zostały właściwie uzasadnione.

Inne punkty ChPL

Dane na poparcie przeciwwskazań wymienionych w punkcie 4.3 ChPL zostały omówione przez podmiot odpowiedzialny, a CHMP zgodził się z uzasadnieniem pozostawienia przeciwwskazań w ChPL w przypadku osób z niedoborem odporności humoralnej lub komórkowej (pierwotnym bądź nabytym) oraz w przypadku pacjentów z wywiadem obciążonym nadwrażliwością na substancję czynną, dowolną z substancji pomocniczych i neomycynę. Szczepionki Varilrix nie należy też stosować w czasie ciąży i należy unikać zajścia w ciążę w ciągu miesiąca od zaszczepienia.

Punkt 4.4 ChPL (ostrzeżenia) podsumowano w celu ujęcia w nim następujących głównych kategorii: osoby z ostrą, ciężką chorobą gorączkową, występowanie omdlenia, reakcje anafilaktyczne, stosowanie alkoholu i innych środków dezynfekujących, profilaktyka poekspozycyjna, ochronna odpowiedź immunologiczna, przypadki przełomowe, przenoszenie wirusa szczepionkowego ospy wietrznej szczepu Oka, wysypka u osób zdrowych po kontakcie z czynnikiem zakaźnym, osoby z wysokim ryzykiem wystąpienia ciężkiej postaci ospy wietrznej oraz rozsiana postać ospy wietrznej z zajęciem narządów wewnętrznych.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi (punkt 4.5 ChPL) podsumowano z wyłonieniem interakcji dotyczących badań w kierunku gruźlicy, interakcji u osób przyjmujących immunoglobuliny lub przetoczenia krwi, interakcji z salicylanami oraz stosowania z innymi szczepionkami.

CHMP uzgodnił wspólne zapisy dotyczące płodności, ciąży i laktacji (punkt 4.6 ChPL). Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące wpływu na płodność u ludzi.

CHMP uzgodnił jednolite brzmienie punktu 4.8 ChPL w zakresie zdarzeń niepożądanych.

Ujednolicono też punkty 4.7 (wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn), 4.9 (przedawkowanie), 5.1 (właściwości farmakodynamiczne), 5.2 (właściwości farmakokinetyczne) oraz 5.3 (przedkliniczne dane o bezpieczeństwie).

Zaktualizowano również ChPL zgodnie z najnowszą wersją wzorca QRD.

Ulotka dołączona do opakowania

⁴ Nithichaiyo C., Chongsrisawat V., Hutagalung Y., Bock H.L., Poovorawa Y. Immunogenicity and adverse effects of live attenuated varicella vaccine (Ok strain) in children with chronic liver disease. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2001 Jun;19(2):101–5. PMID: 11699716.

Ulotka dla pacjenta została zmieniona zgodnie ze zmianami w ChPL.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet rozpatrzył procedurę na mocy art. 30 dyrektywy 2001/83/WE.
- Komitet rozważył zidentyfikowane rozbieżności dotyczące szczepionki Varilrix i nazw produktów związanych w zakresie wskazań, dawkowania i interakcji, a także pozostałych punktów druków informacyjnych.
- Komitet przeanalizował całość danych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny, uzasadniających zaproponowane ujednoczenie druków informacyjnych.
- Komitet zaakceptował ujednoczoną wersję druków informacyjnych szczepionki Varilrix i nazw produktów związanych.

CHMP zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu szczepionki Varilrix i nazw produktów związanych (patrz aneks I), których druki informacyjne przedstawiono w aneksie III.

W rezultacie CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku szczepionki Varilrix i nazw produktów związanych pozostaje dodatni pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian do druków informacyjnych.