

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Varilrix ist ein lyophilisierter Lebendvirus-Impfstoff, der als aktiven Bestandteil den attenuierten Oka-Stamm des Varicella-Zoster-Virus (VZV) enthält. Jede Dosis enthält am Verfalldatum mindestens 103,3 pfu Impfvirus.

Varilrix ist in 21 Ländern der EU sowie in Island, Norwegen und dem Vereinigten Königreich (UK (NI)) (siehe Anhang I) nach rein nationalen Verfahren zugelassen.

Nach Analyse der verfügbaren englischen Übersetzungen der nationalen Produktinformation (PI) für dieses Arzneimittel stellte der Zulassungsinhaber Abweichungen fest und gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformation für das oben genannte Arzneimittel Varilrix (und zugehörige Bezeichnungen) hinsichtlich Indikation, Art der Anwendung, Gegenanzeigen, besonderer Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und pharmakodynamischer Eigenschaften nicht in allen EU-Mitgliedstaaten/Island/Norwegen/UK (NI), in denen das Arzneimittel zugelassen ist, übereinstimmt.

In Anbetracht dieser Unterschiede in Bezug auf die Zulassung des oben genannten Arzneimittels stellte der Zulassungsinhaber von Varilrix und zugehörigen Bezeichnungen am 29. Mai 2020 bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) einen Antrag auf ein Referral-Verfahren gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG, um diese Unterschiede in der EU zu harmonisieren.

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP)

In den nachstehenden Ausführungen werden nur die wichtigsten Änderungen erörtert. Es wurden jedoch alle Abschnitte der Produktinformation harmonisiert.

Abschnitt 4.1 – Anwendungsgebiete

Aktive Immunisierung gesunder Personen gegen Varicella

Zur Absicherung der Indikation ab einem Alter von 9 Monaten wurden Immunogenitäts- und Unbedenklichkeitsdaten aus der Studie MMRV-018 vorgelegt, in der Varilrix bei Kindern angewendet wurde, die bei der ersten Impfung 9 bis 10 Monate alt waren. In dieser Studie erhielten Teilnehmende im Alter ab 9 Monaten 2 Dosen (im Abstand von 3 Monaten) Priorix-Tetra oder Priorix, die zusammen mit Varilrix gegeben wurden. In dieser Studie wurde insgesamt festgestellt, dass bei 100 % der zuvor seronegativen Teilnehmenden 2 Dosen Varilrix eine Immunantwort auslösten. Die Unbedenklichkeitsergebnisse zeigten, dass Varilrix bei Säuglingen ab 9 Monaten gut verträglich war, und es kamen keine Sicherheitsbedenken auf.

Der CHMP überprüfte alle verfügbaren Daten und gelangte zu dem Schluss, dass Kinder ab 9 Monaten geimpft werden können. Die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen eine klinische Erkrankung wurde jedoch nur bei Kindern im Alter von 12 bis 22 Monaten gezeigt, nicht aber bei jüngeren Kindern. Für Kinder zwischen 9 und 11 Monaten sind nur Immunogenitätsstudien verfügbar. Daher wird es als angemessener erachtet, eine Impfung bei Kindern im Alter von 9 bis 11 Monaten nur unter besonderen Umständen zuzulassen.

Die Wirksamkeitsdaten für Varilrix in den anderen Altersgruppen, d. h. ab 12 Monaten, basieren auf der großen randomisierten, in mehreren Ländern durchgeführten Studie OKA-H-179 und deren Erweiterungsstudien OKA-H-180 EXT179 Year 1, OKA-H-181 EXT179 Year 2 und OKA-H-182 EXT179 Years 4 to 10 bei gesunden Kindern, die zum Zeitpunkt der ersten Impfung 12 bis 22 Monate alt waren und 1 Dosis Varilrix, 2 Dosen Priorix-Tetra oder 2 Dosen Priorix als aktive Kontrolle erhalten hatten und nach der Impfung bis zu 10 Jahre nachbeobachtet wurden.

Die Wirksamkeitsdaten für Varilrix basieren auf veröffentlichten Daten zu Schätzungen der Wirksamkeit gegen jegliche, mittelschwere und schwere Varicella-Erkrankungen nach Gabe von 1 oder 2 Dosen Varicella-haltiger Impfstoffe in verschiedenen realen Settings. Die Wirksamkeit des Varicella-Impfstoffs wurde in Studien zu Krankheitsausbrüchen sowie in Fallkontroll-, Datenbank-, Beobachtungs- und Modellierungsstudien beurteilt, wobei Studien zu Krankheitsausbrüchen die am häufigsten beurteilten Studien zur Einschätzung der Wirkung von Varicella-Impfungen im realen Setting waren.

Der CHMP gelangte nach der Prüfung aller verfügbaren Daten zu dem Schluss, dass die Anwendung von Varilrix bei der aktiven Immunisierung gegen Varicella bei gesunden Personen gerechtfertigt ist und die Indikation als akzeptabel erachtet wird.

Anwendung zur postexpositionellen Prophylaxe (PEP)

Die Varicella-Impfung induziert eine rasche Immunantwort, die eine postexpositionelle Prophylaxe ermöglicht.

Die Evidenz für die Wirksamkeit in der oben genannten Indikation stammt hauptsächlich aus einer Studie, in der die Wirksamkeit einer postexpositionellen Impfung mit Varilrix untersucht wurde [Mor, 2004¹]. Zur Untermauerung der PEP-Indikation legte der Zulassungsinhaber eine Zusammenfassung der Daten aus dieser Studie vor.

Diese placebokontrollierte Doppelblindstudie zeigte, dass es bei den Kindern, die Varicella entwickelt haben, einen signifikanten Gruppenunterschied gab, wobei Varilrix zu 80 % vor einer mittelschweren/schweren Erkrankung schützte. Die Gabe von Varilrix an Kinder nach deren Exposition gegenüber Geschwistern mit aktiver Varicella-Infektion verhinderte die Krankheit jedoch nicht, da 41 % der Kinder, die Varilrix erhielten, innerhalb von 72 Stunden nach der Exposition an Varicella erkrankten. Diese Häufigkeit war mit der in der Placebo-Gruppe (45 %) vergleichbar.

Als zusätzlichen Nachweis dafür, dass Varilrix Varicella verhindern oder den Schweregrad der Erkrankung abmildern kann, legte der Zulassungsinhaber außerdem Daten aus 2 neueren Studien vor, in denen Varilrix und andere Impfstoffe mit dem Varicella-Stamm Oka verwendet werden [Brotons, 2010², Pinochet, 2012³].

Weitere Belege für die PEP-Anwendung von Varilrix stammen aus aktuellen Empfehlungen mehrerer Regulierungsbehörden (z. B. WHO, EMA) und Gesundheitsbehörden.

Auf der Grundlage der Beurteilung der vorgelegten Daten und Nachweise gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass die Anwendung von Varilrix zur postexpositionellen Prophylaxe gerechtfertigt ist und die Indikation als akzeptabel erachtet wird.

Anwendung bei Patienten mit hohem Risiko einer schweren Varicella-Erkrankung

Klinische Studien mit der bei -20 °C gelagerten Formulierung und neuere Studien mit dem neu formulierten Varilrix (Lagerung bei 2-8 °C) deuten darauf hin, dass Varilrix bei Personen mit einer Reihe chronischer Beschwerden und solchen, die aufgrund einer Erkrankung oder einer immunsuppressiven Behandlung immungeschwächt sind, immunogen und gut verträglich ist, wenngleich die Serokonversionsrate nach der Impfung im Vergleich zu gesunden Probanden in bestimmten Zielpopulationen unter Umständen verringert ist. Dieser Beobachtung zufolge könnten in bestimmten Hochrisikopopulationen zusätzliche Dosen erforderlich sein [Levin, 2008]. In keiner

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 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 antivariola 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. Spanisch. doi: 10.4067/S0716-10182012000700008. PMID: 23412032.

der untersuchten Gruppen gab es Anhaltspunkte dafür, dass eine Impfung mit Varilrix den Verlauf der Grunderkrankung beeinträchtigt hätte.

Auf der Grundlage der Bewertung der Daten und der vorgelegten Nachweise gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass die Anwendung von Varilrix bei Personen mit hohem Risiko für eine schwere Varicella-Erkrankung angemessen begründet wurde und die Indikation als akzeptabel erachtet wird.

Der CHMP gelangte jedoch zu dem Schluss, dass die Indikation für diese Population in Abschnitt 4.1 wie folgt lauten sollte:

„Bei Personen mit hohem Risiko für eine schwere Varicella-Erkrankung (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1)“,

da diese Formulierung als besser definierte Indikation erachtet wird.

Der Rest des vorgeschlagenen Textes wird als erläuternd betrachtet und sollte daher in andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels verschoben werden.

Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung

Gesunde Personen

Säuglinge im Alter von 9 bis 11 Monaten

Die Belegdaten für die Dosierung bei Säuglingen zwischen 9 und 11 Monaten beruhen auf der Studie MMRV-018. Wie in Abschnitt 4.1 oben erläutert ist, erhielten die Teilnehmenden dieser Studie im Alter ab 9 Monaten 2 Impfdosen im Abstand von 3 Monaten.

Der CHMP bewertete die vorgelegten Daten und gelangte zu dem Schluss, dass die empfohlene Dosierung bei Säuglingen im Alter von 9 bis 11 Monaten geeignet ist und angemessen begründet wurde.

Kinder ab 12 Monaten, Jugendliche und Erwachsene

Die verfügbaren Immunogenitätsdaten, auf denen die derzeitige Empfehlung zur Anwendung von 2 Dosen bei Kindern beruht, stammen aus den Studien OKA-H-186, MMRV-018, MMRV-046 und MMRV-047. Darin war eine einzelne, subkutan verabreichte Dosis Varilrix bei gesunden Säuglingen und Kindern im Alter von 9 Monaten bis 6 Jahren immunogen, wobei die Stärke der Immunreaktion jedoch höher war, wenn 2 Varilrix-Dosen gegeben wurden.

Die Wirksamkeit von Varilrix im realen Setting wurde in mehreren nicht-interventionellen Studien mit unterschiedlichen Studiendesigns (epidemisches Auftreten, Fallkontrollstudien, Beobachtungsstudien, Datenbanken, Modelle) gezeigt und bestätigte einen stärkeren Schutz und einen Rückgang des Auftretens von Varicella-Fällen nach 2 Dosen Varilrix im Vergleich zu einer Einzeldosis.

Auf der Grundlage der vorstehenden Daten gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass die Gabe von 2 Dosen bei Säuglingen und Kindern ab 9 Monaten sowie bei Jugendlichen und Erwachsenen zur Erzielung eines optimalen Schutzes vor einer Varicella-Erkrankung angemessen begründet wurde.

Personen mit hohem Risiko für schwere Varicella-Erkrankungen

Die Erforderlichkeit einer zusätzlichen Dosisgabe bei Personen mit hohem Risiko für schwere Varicella-Erkrankungen beruht auf klinischen Studien mit Varilrix bei Teilnehmenden mit einer Reihe chronischer Erkrankungen oder Immunsupprimierung aufgrund einer Krankheit oder einer immunsuppressiven Behandlung. Die Daten zeigen, dass Varilrix bei diesen Populationen immunogen ist, obwohl die Serokonversionsrate nach der Impfung in bestimmten Zielpopulationen im Vergleich zu gesunden Personen möglicherweise geringer ist. Daten aus einer von GSK geförderten Studie bei Kindern mit chronischer Lebererkrankung im Endstadium deuten darauf hin,

dass es einen tendenziellen Zusammenhang zwischen der Persistenz von Antikörpern gegen Varicella und der Schwere der klinischen Erkrankung gab [Nithichaiyo, 2001⁴]. Diese Feststellung unterstreicht, dass bei bestimmten Personen mit hohem Risiko für schwere Varicella-Erkrankungen möglicherweise zusätzliche Dosen erforderlich sind.

Die Anzahl der gegebenenfalls zu zusätzlichen gegebenen Dosen lässt sich nicht genau angeben, da sie von der immunologischen Reaktion der einzelnen Personen abhängt und von Fall zu Fall festgelegt werden sollte, wobei ein Mindestabstand von 4 Wochen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Dosen einzuhalten ist. Die Anzahl der Dosen sollte nach Ermessen des behandelnden Arztes bzw. der behandelnden Ärztin festgelegt werden. Die regelmäßige Messung von Varicella-Antikörpern nach der Immunisierung kann hilfreich sein, um diejenigen Personen zu identifizieren, bei denen eine erneute Immunisierung sinnvoll wäre.

Der CHMP bewertete die vorgelegten Daten und gelangte zu dem Schluss, dass die Dosierungsempfehlungen für Personen mit hohem Risiko für schwere Varicella-Erkrankungen angemessen sind und ausreichend begründet wurden.

Andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Die Daten über Gegenanzeigen in Abschnitt 4.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurden von den Zulassungsinhabern erörtert, und der CHMP stimmte der Begründung zu, diese Daten in Bezug auf Personen mit schwerer humoraler oder zellulärer (primärer oder erworbener) Immunschwäche sowie Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, einem der Hilfsstoffe oder Neomycin in der Vorgeschichte in diesem Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu belassen. Varilrix sollte ferner nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, und nach der Impfung sollte 1 Monat lang eine Schwangerschaft vermieden werden.

Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Warnhinweise) wurde zusammengefasst und umfasst folgende Hauptkategorien: Patienten mit akuter schwerer febriler Erkrankung, Auftreten von Synkopen, anaphylaktische Reaktionen, Verwendung von Alkohol und anderer Desinfektionsmittel, postexpositionelle Prophylaxe, schützende Immunreaktion, Durchbruchfälle, Übertragung des Oka-Varicella-Impfvirus, Hautausschlag bei gesunden Kontaktpersonen, Personen mit hohem Risiko für schwere Varicella-Erkrankungen und disseminierte Varicella-Infektion mit Beteiligung innerer Organe.

Die Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) wurden zusammengefasst zu Wechselwirkungen bei Tuberkulin-Tests, Wechselwirkungen bei Personen, die Immunglobuline oder eine Bluttransfusion erhalten haben, Wechselwirkung mit Salicylaten und Anwendung zusammen mit anderen Impfstoffen.

Der CHMP einigte sich auf einen gemeinsamen Wortlaut zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität beim Menschen vor.

Der CHMP einigte sich auf eine harmonisierte Fassung von Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in Bezug auf Nebenwirkungen.

Die Abschnitte 4.7 (Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen), 4.9 (Überdosierung), 5.1 (pharmakodynamische Eigenschaften), 5.2 (pharmakokinetische Eigenschaften) und 5.3 (präklinische Daten zur Sicherheit) wurden ebenfalls harmonisiert.

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.

Darüber hinaus wurde die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels dem neuesten QRD-Template entsprechend aktualisiert.

Packungsbeilage

Die Packungsbeilage wurde in Einklang mit den Änderungen an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert.

Begründung für das Gutachten des CHMP

In Erwägung folgender Gründe:

- Der Ausschuss befasste sich mit dem Referral-Verfahren gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss prüfte die festgestellten Abweichungen für Varilrix und zugehörige Bezeichnungen in Bezug auf Indikationen, Dosierung und Wechselwirkungen sowie die übrigen Abschnitte der Produktinformation.
- Der Ausschuss prüfte die Gesamtheit der vom Zulassungsinhaber eingereichten Daten zur Unterstützung der vorgeschlagenen Harmonisierung der Produktinformation.
- Der Ausschuss vereinbarte eine harmonisierte Produktinformation für Varilrix und zugehörige Bezeichnungen.

Der CHMP empfahl die Änderung der Zulassungsbedingungen, für die die Produktinformationen für Varilrix und zugehörige Bezeichnungen in Anhang III enthalten sind (siehe Anhang I).

Daher gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Varilrix und zugehörigen Bezeichnungen, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformation, weiterhin positiv ist.