

**Bilag II**  
**Videnskabelige konklusioner**

## Videnskabelige konklusioner

Varilrix er en frysetørret levende virusvaccine, der som aktivt stof indeholder svækket varicella-zostervirus (Oka-stamme). Hver dosis indeholder mindst 103,3 PFU af vaccinevirusset ved udløb.

Varilrix er godkendt i 21 EU-lande samt i Island, Norge og Det Forenede Kongerige (se bilag I) gennem rent nationale procedurer.

Efter at have gennemgået engelske oversættelser af de nationale produktinformationer for dette produkt har indehaveren af markedsføringstilladelse konstateret en række forskelle og er af den opfattelse, at Varilrix (og relaterede navne) ikke har samme produktinformation i alle EU-medlemsstater, Island, Norge og Det Forenede Kongerige, hvor det er godkendt, hvad angår indikation, administration, kontraindikationer, særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen, interaktioner med andre lægemidler, graviditet og amning, bivirkninger og farmakodynamiske egenskaber.

I lyset af forskellene vedrørende godkendelsen af det førnævnte produkt indsendte indehaveren af markedsføringstilladelsen for Varilrix og relaterede navne den 29. maj 2020 en anmodning om en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF til Det Europæiske Lægemiddelagentur med henblik på at harmonisere disse forskelle i EU.

### Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

I det følgende er kun de vigtigste ændringer beskrevet i detaljer. Alle punkter i produktinformationen er dog blevet harmoniseret.

#### Punkt 4.1 – Terapeutiske indikationer

##### *Aktiv immunisering mod skoldkopper hos raske personer*

For at understøtte indikationen hos børn på 9 måneder og opad blev der fremlagt immunogenicitets- og sikkerhedsdata fra studiet MMRV-018, hvor Varilrix blev anvendt hos raske børn, der var 9-10 måneder gamle ved første vaccination. I dette studie fik forsøgspersoner i alderen 9 måneder og opad to doser (med tre måneders mellemrum) af enten Priorix-Tetra eller Priorix samtidig med Varilrix. På grundlag af studiet blev det konkluderet, at 2 doser Varilrix medførte et immunsvar hos 100 % af de tidligere seronegative forsøgspersoner. Sikkerhedsdataene viste, at Varilrix var veltolereret hos spædbørn fra 9 måneder, og der blev ikke konstateret nogen sikkerhedsproblemer.

CHMP gennemgik alle tilgængelige data og vurderede, at børn på 9 måneder og opad kan vaccineres. Vaccinens effekt mod klinisk sygdom er dog kun påvist hos børn i alderen 12-22 måneder og ikke hos yngre børn. For børn i alderen 9-11 måneder foreligger der kun immunogenicitetsstudier. Det anses derfor for mere hensigtsmæssigt kun at indicere vaccination fra 9-11 måneder under særlige omstændigheder.

Effektdata for Varilrix i de andre aldersgrupper, dvs. fra 12 måneder, er baseret på det store randomiserede OKA-H-179-studie, der blev gennemført i flere lande, og dets forlængelsesstudier OKA-H-180 EXT179 År 1, OKA-H-181 EXT179 År 2 og OKA-H-182 EXT179 År 4-10. I studierne deltog raske børn i alderen 12-22 måneder på tidspunktet for første vaccination, og de fik 1 dosis Varilrix, 2 doser Priorix-Tetra eller 2 doser Priorix som aktiv kontrol og blev fulgt frem til 10 år efter vaccinationen.

Effektdata for Varilrix er baseret på offentliggjorte data for estimater for virkning mod milde, moderate og alvorlige tilfælde af skoldkopper efter administration af 1 eller 2 doser varicellaholdige vacciner i forskellige situationer i daglig praksis. Effekten af varicellavaccinen er blevet vurderet i

udbrudsstudier, *case control*-studier, databasestudier, observationsstudier og modelstudier, hvor udbrudsstudier udgjorde størstedelen af grundlaget for at vurdere effekten af varicellavaccination i daglig praksis.

Efter at have vurderet de foreliggende data konkluderede CHMP, at brugen af Varilrix til aktiv immunisering mod skoldkopper hos raske personer er berettiget, og indikationen vurderes at være acceptabel.

#### *Indikationen profylakse efter eksponering*

Varicellavaccination inducerer et hurtigt immunrespons, der gør profylaktisk behandling efter eksponering mulig.

Den primære evidens, der understøtter virkningen i denne indikation, er udledt fra et studie, hvori forskerne undersøgte virkningen af Varilrix ved vaccination efter eksponering [Mor, 2004<sup>1</sup>]. Til understøttelse af indikationen fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelsen et resumé af dataene fra studiet.

Dette dobbeltblindede, placebokontrollerede studie viste, at der var en signifikant forskel mellem grupperne i sværhedsgraden af sygdom blandt de børn, der udviklede skoldkopper. Varilrix medførte en beskyttelse på 80 % mod moderat/svær sygdom. Administration af Varilrix hos børn efter, at de blev eksponeret for søskende med aktiv skoldkoppeinfektion, forebyggede imidlertid ikke sygdommen, idet 41 % af de børn, der fik Varilrix inden for 72 timer efter eksponering, fik skoldkopper, hvilket svarer til resultatet i placebogruppen (45 %).

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde også data fra 2 nyere studier, hvor Varilrix og andre Oka-varicellavacciner blev anvendt, som yderligere evidens for, at Varilrix kan forebygge skoldkopper eller mindske sygdommens sværhedsgrad [Brotons, 2010<sup>2</sup>, Pinochet, 2012<sup>3</sup>].

Yderligere evidens for brug af Varilrix som profylakse efter eksponering kan findes i de aktuelle anbefalinger fra adskillige lægemiddel- og sundhedsmyndigheder (f.eks. WHO og EMA).

På grundlag af vurderingen af dataene og den fremlagte evidens konkluderede CHMP, at brug af Varilrix som profylakse efter eksponering er begrundet, og at indikationen anses som acceptabel.

#### *Indikation hos patienter med høj risiko for alvorlig skoldkoppeinfektion*

Data fra kliniske studier, hvor formuleringen blev opbevaret ved -20 °C, og nyere studier med den reformulerede Varilrix (opbevaret ved 2-8 °C) tyder på, at Varilrix er immunogen og veltolereret hos personer med en række kroniske sygdomme, eller som er immunsvækkede på grund af sygdom eller fordi de er i immunsupprimerende behandling, selvom serokonversionsraten efter vaccination kan være mindre sammenholdt med raske forsøgspersoner i specifikke målpopulationer. Denne observation understregede, at yderligere doser kan være nødvendige i visse højrisiko-populationer [Levin, 2008]. Der blev ikke fundet evidens i nogen af de undersøgte grupper for, at vaccination med Varilrix påvirkede forløbet af den underliggende sygdom negativt.

På grundlag af vurderingen af dataene og den fremlagte evidens konkluderede CHMP, at brugen af Varilrix hos personer med høj risiko for alvorlig skoldkoppeinfektion er tilstrækkeligt begrundet, og at indikationen anses som acceptabel.

<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 [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.

CHMP konkluderede dog, at indikationen i forhold til denne population i pkt. 4.1 bør lyde:

"Hos personer med høj risiko for alvorlig skoldkoppeinfektion (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1)",

da dette anses som en bedre defineret indikation.

Resten af den foreslåede tekst anses som forklarende tekst og bør derfor flyttes til andre dele af produktresuméet.

#### Punkt 4.2 – Dosering og administration

##### Raske personer

###### *Spædbørn i alderen 9-11 måneder*

Dataene til understøttelse af doseringen hos spædbørn i alderen 9-11 måneder er baseret på MMRV-018-studiet. Som nævnt i pkt. 4.1 ovenfor fik forsøgspersoner fra 9 måneder i dette studie 2 doser vaccine med 3 måneders mellemrum.

CHMP vurderede de fremlagte data og konkluderede, at den anbefalede dosering hos spædbørn i alderen 9-11 måneder er passende og tilstrækkeligt begrundet.

Børn fra 12 måneder, unge og voksne

De foreliggende data for immunogenicitet, der understøtter den aktuelle anbefaling om 2 doser hos børn, er baseret på studierne OKA-H-186, MMRV-018, MMRV-046 og MMRV-047, hvori det blev påvist, at en enkelt dosis Varilrix var immunogen ved subkutan administration hos raske spædbørn og børn fra 9 måneder op til 6 år, men immunresponset var højere, når der blev givet 2 doser Varilrix.

Virkingen af Varilrix i den daglige praksis blev påvist i flere ikke-interventionelle studier med forskellige studiedesign (epidemisk debut, *case control*-studier, observationsstudier, databaser, modeller) og bekræftede et højere beskyttelsesniveau og et fald i forekomsten af skoldkoppeinfektion efter 2 doser Varilrix sammenholdt med en enkelt dosis.

På grundlag af ovenstående data konkluderede CHMP, at administration af 2 doser hos spædbørn og børn fra 9 måneder samt hos unge og voksne med henblik på at opnå optimal beskyttelse mod skoldkopper er tilstrækkeligt begrundet.

##### Personer med høj risiko for alvorlig skoldkoppeinfektion

Behovet for yderligere dosering hos personer med høj risiko for alvorlig skoldkoppeinfektion er baseret på kliniske studier med Varilrix hos forsøgspersoner, der havde forskellige kroniske sygdomme, eller som var immunsvækkede på grund af sygdom eller immunsupprimerende behandling. Dataene viser, at Varilrix er immunogen hos disse populationer, selvom serokonversionsraten efter vaccination hos specifikke målpopulationer kan være reduceret sammenholdt med serokonversionsraten hos raske forsøgspersoner. Data fra et studie (støttet af GlaxoSmithKline) hos børn med terminal kronisk leversygdom tyder på, at persistensen af antistoffer mod skoldkopper typisk er relateret til sværhedsgraden af den kliniske sygdom [Nithichaiyo, 2001<sup>4</sup>]. Denne observation understreger, at yderligere doser kan være nødvendige hos nogle personer med høj risiko for alvorlig skoldkoppeinfektion.

Hvad angår antallet af eventuelle yderligere doser, kan disse ikke angives nærmere, da det afhænger af den enkelte persons immunrespons. Derfor bør dette bestemmes i hvert enkelt

---

<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.

tilfælde, idet der bør sikres et interval på mindst 4 uger mellem efterfølgende doser. Antallet af doser bør bestemmes af den behandlende læge. Regelmæssig måling af antistoffer mod skoldkopper efter immunisering kan være nyttigt til at identificere de personer, som kan have gavn af reimmunisering.

CHMP vurderede de fremlagte data og konkluderede, at doseringsanbefalingerne for personer med høj risiko for alvorlig skoldkoppeinfektion er hensigtsmæssige og tilstrækkeligt begrundet.

#### Andre punkter i produktresuméet

De data, der understøtter kontraindikationerne i pkt. 4.3 i produktresuméet, blev drøftet af indehaverne af markedsføringstilladelse, og der var enighed i CHMP om grundlaget for at beholde dem i produktresuméet for personer med alvorlig humoral eller cellulær (primær eller erhvervet) immundefekt og for patienter med tidligere overfølsomhed over for det aktive stof, et eller flere af hjælpestofferne eller neomycin. Varilrix bør ikke anvendes under graviditet, og graviditet bør undgås i 1 måned efter vaccination.

Pkt. 4.4 i produktresuméet (advarsler) er blevet opsummeret, så det indeholder følgende hovedkategorier: patienter med akut alvorlig febril sygdom, besvimelse, anafylaktiske reaktioner, brug af alkohol og andre desinficerende midler, profylakse efter eksponering, beskyttende immunrespons, gennembrudstilfælde, smitte med Oka-varicellavaccine-virus, udslæt hos raske kontakter, personer med høj risiko for alvorlig skoldkoppeinfektion og dissemineret varicella med involvering af indre organer.

Interaktioner med andre lægemidler (pkt. 4.5 i produktresuméet) er blevet opsummeret i interaktioner vedrørende tuberkulintest, interaktioner hos personer, der har fået immunglobuliner eller blodtransfusion, interaktion med salicylater og samtidig brug af andre vacciner.

CHMP enedes om en fælles ordlyd vedrørende fertilitet, graviditet og amning (pkt. 4.6). Der foreligger ingen kliniske data vedrørende fertilitet hos mennesker.

Der var ligeledes enighed i CHMP om en harmonisering af pkt. 4.8 i produktresuméet vedrørende bivirkninger.

Pkt. 4.7 (virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner), 4.9 (overdosering), 5.1 (farmakodynamiske egenskaber), 5.2 (farmakokinetiske egenskaber) og 5.3 (non-kliniske sikkerhedsdata) blev også harmoniseret.

Produktresuméet blev også opdateret i overensstemmelse med den seneste QRD-skabelon.

#### Indlægsseddel

Indlægssedlen blev ændret i overensstemmelse med ændringerne af produktresuméet.

#### **Begrundelse for CHMP's udtalelse**

Udtalelsen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i medfør af artikel 30 i direktiv 2001/83/EF.
- Udvalget vurderede de konstaterede forskelle for Varilrix og relaterede navne med hensyn til indikationer, dosering og interaktioner samt de øvrige punkter i produktinformationen.
- Udvalget gennemgik alle de data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde fremlagt til støtte for den foreslåede harmonisering af produktinformationen.
- Udvalget vedtog en harmoniseret produktinformation for Varilrix og relaterede navne.

CHMP anbefalede en ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse for de lægemidler, hvis produktinformation fremgår af bilag III, for Varilrix og relaterede navne (se bilag I).

På grundlag af ovenstående vurderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for Varilrix og relaterede navne fortsat er positivt under forudsætning af, at de vedtagne ændringer indføres i produktinformationen.