

**II lisa**  
**Teaduslikud järeldused**

## **Teaduslikud järeldused**

Varilrix on lüofiliseeritud elusvaktsiin, mis sisaldab toimeainena nõrgestatud tuulerõugeviiruse Oka tüve. Iga annus sisaldab aegumiskuupäevaks vaktsiiniviirust vähemalt 103,3 PFU.

Varilrix on saanud müügiloa 21 ELi riigis ning Islandil, Norras ja Ühendkuningriigis (sh Põhja-Iirimaal) (vt I lisa) üksnes riiklike menetluste kaudu.

Selle vaktsiini olemasolevate riiklike ravimi infolehtede ingliskeelsete tõlgete analüüsimisel leidis müügiloa hoidja erinevusi ja järeldas, et eelmainitud vaktsiini Varilrix (ja sarnaste nimetuste) infolehtede teave ei ole kõigis ELi liikmesriikides / Islandil / Norras / Ühendkuningriigis (sh Põhja-Iirimaal), kus need on heaks kiidetud, näidustuste, manustamisviisi, vastunäidustuste, kasutamise erihoiatuste ja ettevaatusabinõude, teiste ravimitega koostoimete, raseduse ja imetamise, kõrvaltoimete ning farmakodünaamiliste omaduste osas sama.

Seoses nende erinevustega ülalnimetatud vaktsiini müügiloas tegi Varilrxi ja sarnaste nimetuste müügiloa hoidja 29. mail 2020 Euroopa Ravimiametile (EMA) direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohase esildise, et need erinevused kogu ELis ühtlustada.

### **Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte**

Allpool arutletakse üksnes suurimaid muudatusi. Kõik ravimiteabe lõigud on siiski ühtlustatud.

#### Lõik 4.1 – Näidustused

##### *Tuulerõugevastane aktiivne immuniseerimine tervetel isikutel*

Et toetada vähemalt 9 kuu vanuste imikute näidustust, esitati vaktsiini immunogeensuse ja ohutuse andmed uuringust MMRV-018, milles kasutati Varilrixit tervetel lastel, kes olid esimese vaktsineerimise ajal 9–10 kuu vanused. Selles uuringus said vähemalt 9 kuu vanused osalised 2 annust (3-kuuse vahega) kas Priorix-Tetrat või Priorixit koos Varilrixiga. Uuringu alusel järeldati, et 2 annust Varilrixit tekitas immuunvastuse 100%-l varasemalt seronegatiivsetest osalistest; ohutustulemused tõendasid, et vähemalt 9 kuu vanused imikud talusid Varilrxi hästi ja ei tuvastatud ohutusprobleeme.

Inimravimite komitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed ja leidis, et vaktsineerida tohib vähemalt 9 kuu vanuseid lapsi. Samas on vaktsiini efektiivsus kliinilise haiguse vastu tõendatud ainult 12–22-kuustel lastel, mitte noorematel. 9–11-kuuste laste kohta on kättesaadavad üksnes immunogeensuse uuringud. Seega peetakse asjakohasemaks, et 9–11-kuuste laste vaktsineerimine on näidustatud ainult erijuhtudel.

Varilrxi efektiivsusandmed teiste vanuserühmade kohta (alates 12 kuu vanusest) põhinevad suurel randomiseeritud mitme riigi uuringul OKA-H-179 ja selle jätku-uuringutes OKA-H-180 EXT179 Year 1, OKA-H-181 EXT181 Year 2 ja OKA-H-182 EXT179 Years 4 to 10, mis toimusid tervete lastega, kes olid esimese vaktsineerimise ajal 12–22-kuused, said 2 annust Priorix-Tetrat või aktiivses kontrollrühmas 2 annust Priorixit ning keda jälgiti pärast vaktsineerimist 10 aastat.

Varilrxi efektiivsusandmed põhinevad avaldatud andmetel hinnangulise efektiivsuse kohta mis tahes raskusega, mõõdukate ja raskete tuulerõugete eest kaitsmisel pärast tuulerõugeviirust sisaldava vaktsiini 1 või 2 annuse manustamist mitmesugustes reaalses tingimustes. Tuulerõugeviiruse vastase vaktsiini efektiivsust on hinnatud haiguspuhangute, juhtumi-kontrolli-, andmebaasi-, vaatlus- ja mudeluuringutes, millest kõige arvukamad on haiguspuhangute uuringud, et hinnata tuulerõugete vastu vaktsineerimise toimet reaalses tingimustes.

Inimravimite komitee hindas kõiki kättesaadavaid andmeid ja järeldas, et Varilrxi kasutamine tervete isikute aktiivsel immuniseerimisel tuulerõugete vastu on põhjendatud ja näidustust peetakse vastuvõetavaks.

### *Kokkupuutejärgse profülaktika näidustus*

Tuulerõugete vastu vaksineerimine tekitab kiire immuunvastuse, tänu millele on võimalik kokkupuutejärgne profülaktika.

Peamised tõendid, mis toetavad efektiivsust sel näidustusel, on saadud uuringust, milles uuriti Varilrixiga kokkupuutejärgse vaksineerimise efektiivsust [Mor, 2004<sup>1</sup>]. Kokkupuutejärgse profülaktika näidustuse toetamiseks esitas müügiloa hoidja selle uuringu andmete kokkuvõtte.

See kaksikpime platseebokontrolliga uuring tõendas, et haiguse raskus lastel, kellel tekkisid tuulerõuged, erines rühmiti oluliselt ja Varilixi kaitsetoime mõõduka/raske haiguse vastu oli 80%. Varilixi manustamine ei ennetanud haigust siiski lastel, kes olid juba kokku puutunud õe-vennaga, kellel oli aktiivne tuulerõugeinfektsioon: lastest, kes said Varilixit 72 tunni jooksul pärast kokkupuudet, tekkisid tuulerõuged 41%-l, mis sarnanes sagedusega platseeborühmas (45%).

Müügiloa hoidja esitas andmed ka 2 uuemast uuringust, kus kasutati Varilixit ja muid tuulerõugeviiruse Oka tüve sisaldavaid vaktsiine, täiendavate tõenditena, et Varilix võib tuulerõugeid ennetada või haiguse raskust vähendada [Brotons, 2010<sup>2</sup>, Pinochet, 2012<sup>3</sup>].

Lisatõendid Varilixi kasutamise kohta kokkupuutejärgseks profülaktikaks pärinevad mitme reguleeriva ametiasutuse (nt WHO, EMA) ja rahvaterviseameti uusimatest soovitudest.

Esitatud andmete ja tõendite hindamise alusel järeldas inimravimite komitee, et Varilixi kasutamine kokkupuutejärgseks profülaktikaks on põhjendatud ja näidustust peetakse vastuvõetavaks.

### *Näidustus patsientidele, kellel on raskete tuulerõugete tekke suur risk*

Kliinilised uuringud temperatuuril –20 °C säilitatud ravimvormiga ja uuemad uuringud muudetud ravimvormiga Varilrixiga (mida säilitati temperatuuril 2–8 °C) viitavad, et Varilrix on immunogeenne ja hästi talutav nii teatud krooniliste haigustega isikutel kui ka haiguse või immuunsupressiivse ravi tõttu immuunkomprimeeritud isikutel, kuigi serokonversiooni kiirus võib pärast vaksineerimist väheneda, võrreldes teatud sihtpopulatsioonide tervete uuringuosalistega. See tähelepanek tõstis ka esile asjaolu, et teatud suure riskiga populatsioonide korral võib olla vaja lisaannuseid [Levin, 2008]. Üheski uuritud rühmas ei leitud tõendeid, et vaksineerimine Varilrixiga oleks negatiivselt mõjutanud põhihaiguse kulgu.

Esitatud andmete ja tõendite hindamise alusel järeldas inimravimite komitee, et Varilixi kasutamine isikutel, kellel on raskete tuulerõugete tekke suur risk, on hästi põhjendatud ja näidustust peetakse vastuvõetavaks.

Inimravimite komitee leidis siiski, et lõigus 4.1 esitatud näidustus selle populatsiooni kohta peaks olema järgmine:

„Isikutel, kellel on raskete tuulerõugete tekke suur risk (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1)“,

sest seda peetakse paremini määratlevaks.

Ülejäänut kavandatavat teksti peetakse selgitavaks ja seepärast tuleb see tõsta ravimi omaduste kokkuvõtte muudesse lõikudesse.

### Lõik 4.2 – Annustamine ja manustamisviis

<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 antivariçela como profilaxis post exposici3n en ni1os 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.

## Terved isikud

### *Imikud vanuses 9–11 kuud*

Andmed, mis toetavad annustamist 9–11-kuutele imikutele, põhinevad uuringul MMRV-018. Nagu arutletakse ülal lõigus 4.1, said selles uuringus vähemalt 9 kuu vanused uuringuosaliselised 2 vaktsiiniannust 3-kuuse vahega.

Inimravimite komitee hindas esitatud andmeid ja järeldas, et soovitatav annustamisskeem 9–11 kuu vanustele imikutele on vastuvõetav ja asjakohaselt põhjendatud.

Vähemalt 12 kuu vanused lapsed, noorukid ja täiskasvanud

Olemasolevad immunogeensusandmed, mis toetavad praegust laste 2-annuselise skeemi soovitusi, põhinevad uuringutel OKA-H-186, MMRV-018, MMRV-046 ja MMRV-047, milles tõendati, et Varilixi ühekordne annus on immunogeenne, kui see manustatakse subkutaanselt vähemalt 9 kuu vanustele tervetele imikutele ja kuni 6-aastastele lastele, kuid immuunvastus oli tugevam pärast Varilixi 2 annuse manustamist.

Varilixi efektiivsust reaalses tingimustes tõendati mitmes eri ülesehitusega mittesekkuvas uuringus (epideemilise alguse, juhtumi-kontrolli-, vaatlus-, andmebaasi- ja mudeluuringud), milles kinnitati, et Varilixi 2 annuse manustamine andis suurema kaitsetaseme ja vähendas tuulerõugejuhtude arvu rohkem kui ainult ühe annuse manustamisel.

Nende andmete alusel järeldas inimravimite komitee, et 2-annuseline skeem vähemalt 9 kuu vanustele imikutele ja lastele ning noorukitele ja täiskasvanutele on tuulerõugete vastu optimaalse kaitse tagamiseks asjakohaselt põhjendatud.

### Isikud, kellel on raskete tuulerõugete tekke suur risk

Lisaannuse manustamise vajadus isikutele, kellel on raskete tuulerõugete tekke suur risk, põhineb Varilixi kliinilistel uuringutel nii teatud krooniliste haigustega isikutel kui ka haiguse või immuunsupressiivse ravi tõttu immuunkomprimeeritud isikutel. Andmed tõendavad, et Varilix on nendes populatsioonides immunogeenne, kuigi serokonversiooni kiirus võib pärast vaktsineerimist väheneda, võrreldes teatud sihtpopulatsioonide tervete uuringuosalistega. Andmed GSK toetatud uuringust lõppstaadiumi kroonilise maksahaigusega laste kohta viitavad, et tuulerõugeviiruse vastaste antikehade püsivus oli pigem seotud haiguse kliinilise raskusega [Nithichaiyo, 2001<sup>4</sup>]. See tähelepanek tõstis esile asjaolu, et teatud isikutel, kellel on raskete tuulerõugete suur risk, võib olla vaja lisaannuseid.

Potentsiaalselt manustatavate lisaannuste arvu ei saa öelda, sest see sõltub iga uuringuosalise immuunvastusest ja tuleb määrata iga kord eraldi, jättes siiski järjestikuste annuste vahele minimaalselt 4 nädalat. Annuste arv tuleb määrata raviarsti äranägemisel. Tuulerõugeviiruse vastaste antikehade regulaarne hindamine pärast immuniseerimist võib aidata leida isikuid, kellele võiks olla kordusimmuniseerimine kasulik.

Inimravimite komitee hindas esitatud andmeid ja järeldas, et soovitatav annustamisskeem raskete tuulerõugete suure riskiga isikutele on vastuvõetav ning asjakohaselt põhjendatud.

### Ravimi omaduste kokkuvõtte muud lõigud

Müügiloa hoidjad arutasid ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.3 loetletud vastunäidustusi toetavaid andmeid ja inimravimite komitee nõustus põhjendustega, miks on need vaja säilitada ravimi omaduste kokkuvõttes isikute jaoks, kellel on raske humoraalne või tsellulaarne (primaarne või omandatud) immuunpuudulikkus või anamneesis ülitundlikkus toimeaine või mis tahes abiaine

---

<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.

või neomütsiini suhtes. Lisaks ei tohi Varilrixit kasutada raseduse ajal ja rasedumist tuleb vältida 1 kuu jooksul pärast vaktsineerimist.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.4 („Hoiatused“) on nüüd kokkuvõtte järgmistest põhikategooriatest: ägeda raske febrilise haigusega isikud, süngoobi esinemine, anafülaktilised reaktsioonid, alkoholi ja teiste desinfektantide kasutamine, kokkupuutejärgne profülaktika, kaitsev immuunvastus, läbilöögijuhud, tuulerõugeviiruse Oka tüve ülekandumine, tervetel kontaktisikutel tekkiv lööve, raskete tuulerõugete suure riskiga isikut ja dissemineerunud tuulerõuged koos siseelundite haaratusega.

Lõigus „Koostoimed teiste ravimitega“ (ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.5) on nüüd kokkuvõtte tuberkuliinitestiga seotud koostoimetest, koostoimetest immunoglobuliine või vereülekannet saanud isikutel, koostoimetest salitsülaatidega ja kasutamisest koos muude vaktsiinidega.

Inimravimite komitee leppis kokku ühtse sõnastuse fertiilsuse, raseduse ja imetamise kohta (ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.6). Kliinilised andmed fertiilsuse kohta inimestel puuduvad.

Inimravimite komitee kiitis heaks ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.8 (kõrvaltoimed) ühtlustatud versiooni.

Ühtlustati ka lõigud 4.7 (toime reaktsioonikiirusele), 4.9 (üleannustamine), 5.1 (farmakodünaamilised omadused), 5.2 (farmakokineetilised omadused) ja 5.3 (prekliinilised ohutusandmed).

Samuti uuendati ravimi omaduste kokkuvõtet, et see oleks kooskõlas dokumentide kvaliteedi läbivaatamise uusima vormiga.

#### Pakendi infoleht

Pakendi infolehte muudeti kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõtte muudatustega.

#### **Inimravimite komitee arvamuse alused**

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohast esildist;
- komitee arutas leitud erinevusi Varilrixi ja sarnaste nimetuste ravimi omaduste kokkuvõtte näidustuste, annustamise ja manustamisviisi ning koostoimete lõikudes, samuti ravimi omaduste kokkuvõtte muudes lõikudes;
- komitee vaatas läbi kõik müügiloo hoidja esitatud andmed kavandatava ravimiteabe ühtlustamise toetuseks,
- komitee leppis kokku Varilrixi ja sarnaste nimetuste ühtlustatud ravimiteabe,

inimravimite komitee soovitas muuta nimetatud ravimite müügilubade tingimusi, milleks on III lisas esitatud ravimiteabe Varilrixi ja sarnaste nimetuste kohta (vt I lisa).

Seepärast järeltas inimravimite komitee, et Varilrixi ja sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused.