

**Anness II**  
**Konkluzjonijiet xjentifiċi**

## Konklużjonijiet xjentifiċi

Varilrix huwa vaċċin tal-virus ħaj li jifilizzat li fih bħala s-sustanza attiva r-razza Oka attenwata tal-Virus Varicella Zoster (VZV). Kull doża fiha mhux anqas minn 103.3 pfu tal-vaċċin tal-virus meta jiskadi.

Varilrix huwa awtorizzat f'wieħed u għoxrin pajjiż fl-UE, kif ukoll fl-Iżlanda, fin-Norveġja u fir-Renju Unit (UK(NI)) (issir referenza għall-Anness I) permezz ta' proċeduri purament nazzjonali.

Wara li analizza t-traduzzjonijiet disponibbli bl-Ingliż tal-PIs nazzjonali għal dan il-prodott, l-MAH identifika divergenzi u wasal għall-konklużjoni li l-prodott mediċinali msemmi hawn fuq Varilrix (u ismijiet assoċjati), ma għandux l-istess PIs madwar l-Istati Membri tal-UE kollha/l-Iżlanda/in-Norveġja/ir-Renju Unit (NI), fejn għe awtorizzat, fir-rigward tal-indikazzjoni, il-metodu ta' kif għandu jingħata, il-kontraindikazzjonijiet, it-twissijiet speċjali u l-prekawzzjonijiet għall-użu, l-interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra, it-tqala u t-treddiġh, l-effetti mhux mixtieqa u l-proprietajiet farmakodinamiċi.

Fid-dawl ta' dawn id-divergenzi dwar l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali msemmi hawn fuq, fid-29 ta' Mejju 2020, l-MAH għal Varilrix u ismijiet assoċjati, innotifika lill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini (EMA) b'talba għal riferiment skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE sabiex jarmonizza dawn id-divergenzi fl-UE kollha.

### Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mis-CHMP

Huma biss l-aktar bidliet ewlenin li huma diskussi fid-dettall hawn taħt. Madankollu, ġew armonizzati s-sezzjonijiet kollha tal-PI.

#### Sezzjoni 4.1 – Indikazzjonijiet Terapewtiċi

##### *Immunizzazzjoni attiva kontra l-varicella f'individwi b'saħħithom*

B'ix tiġi appoġġata l-indikazzjoni mill-età ta' 9 xhur, għet ipprovduta *data* dwar l-immunogeniċità u s-sigurtà mill-istudju MMRV-018 fejn Varilrix intuża fi tfal b'saħħithom ta' bejn 9 u 10 xhur fl-ewwel tilqima. F'dan l-istudju, l-individwi mill-età ta' 9 xhur ingħataw 2 dozi (bi 3 xhur bejn doża u oħra) ta' jew Priorix-Tetra, jew Priorix mogħti flimkien ma' Varilrix. Fil-qosor, minn dan l-istudju għe konkluż li 2 dozi ta' Varilrix wasslu għal rispons immuni f'100 % tal-individwi li qabel kienu seronegattivi; ir-riżultati tas-sigurtà wrew li Varilrix kien ittollerat tajjeb fit-trabi minn 9 xhur, u ma kien identifikat l-ebda tħassib dwar is-sigurtà.

Is-CHMP irveda d-*data* disponibbli kollha u kkunsidra li t-tfal mill-età ta' 9 xhur jistgħu jitlaqqmu. Madankollu, l-effikaċja tal-vaċċin kontra l-marda klinika ntweriet biss għal tfal ta' età ta' bejn 12-il xahar u 22 xahar, iżda mhux għal tfal iżgħar. Għal tfal ta' 9 xhur sa 11-il xahar huma disponibbli biss studji dwar l-immunogeniċità. Għalhekk, huwa meqjus aktar xieraq li t-tilqim minn 9 xhur sa 11-il xahar jiġi indikat biss f'ċirkostanzi speċjali.

Id-*data* dwar l-effikaċja ta' Varilrix, għall-gruppi tal-età l-oħrajn jiġifieri minn 12-il xahar 'il fuq, hija bbażata fuq l-istudju kbir randomizzat li sar f'diversi pajjiżi OKA-H-179 u l-istudji ta' estensjoni tiegħu OKA-H-180 EXT179 Sena 1, OKA-H-181 EXT179 Sena 2 u OKA-H-182 EXT179 Snin 4 sa 10 li saru fi tfal b'saħħithom li kellhom bejn 12-il xahar u 22 xahar fi żmien l-ewwel tilqima li rċewew doża 1 ta' Varilrix, 2 dozi ta' Priorix-Tetra jew 2 dozi ta' Priorix bħala kontroll attiv u li ġew segwiti sa 10 snin wara t-tilqima.

Id-*data* dwar l-effikaċja għal Varilrix hija bbażata fuq *data* ppubblikata dwar l-istimi tal-effikaċja kontra kwalunkwe marda tal-varicella moderata u severa wara l-għoti ta' doża 1 jew 2 dozi ta' vaċċini li fihom il-varicella f'ambjenti differenti tad-dinja reali. L-effikaċja tal-vaċċin tal-varicella għet ivvalutata fi studji ta' tifqigħat, kontroll tal-każ, bażi tad-*data*, ta' osservazzjoni u mmudellar, li

minnhom l-istudji ta' tifqigħat huma l-aktar numerużi biex jiġi stmat l-effett tat-tilqim tal-varicella f'ambjenti tad-dinja reali.

Is-CHMP, wara li vvaluta d-*data* kollha disponibbli, ikkonkluda li l-użu ta' Varilrix fl-immunizzazzjoni attiva kontra l-varicella f'individwi b'saħħithom huwa ġġustifikat u l-indikazzjoni hija meqjusa aċċettabbli.

#### *Indikazzjoni ta' profilassi ta' wara l-esponiment (PEP)*

It-tilqima kontra l-varicella tinduċi rispons immuni veloċi li bih tista' sseħħ profilassi ta' wara l-esponiment.

L-evidenza ewlenija li tappoġġa l-effikaċja fl-indikazzjoni ta' hawn fuq hija derivata minn studju li eżamina l-effikaċja ta' tilqim wara l-esponiment b'Varilrix [Mor, 2004<sup>1</sup>]. Biex jappoġġa l-indikazzjoni ta' PEP, l-MAH ipprova sommarju tad-*data* minn dan l-istudju.

Dan l-istudju double-blind u kkontrollat bi placebo wera li kien hemm differenza sinifikanti bejn il-gruppi, fis-severità tal-marda fost it-tfal li żviluppaw il-varicella, b'Varilrix li pprova effett protettiv ta' 80 % kontra mard moderat/sever. Madankollu, l-għoti ta' Varilrix lit-tfal wara l-esponiment tagħhom għal aħwa b'infazzjoni attiva tal-varicella ma ppreveniex il-marda minħabba li 41 % tat-tfal li rċevew Varilrix fi żmien 72 siegħa mill-esponiment kisbu l-varicella, rata simili għal dik fil-grupp tal-placebo (45%).

L-MAH ipprova wkoll *data* minn 2 studji aktar reċenti, fejn jintużaw Varilrix u vacċini ta' razez tal-varicella Oka oħrajn, bħala evidenza addizzjonali li Varilrix jista' jipprevjeni l-varicella jew inaqqas is-severità tal-marda [Brotons, 2010<sup>2</sup>, Pinochet, 2012<sup>3</sup>].

Evidenza addizzjonali għall-użu tal-PEP ta' Varilrix ġejja mir-rakkomandazzjonijiet attwali minn diversi Awtoritajiet Regolatorji (eż., WHO, EMA) u l-Aġenziji tas-Saħħa Pubblika.

Abbażi tal-valutazzjoni tad-*data* u tal-evidenza pprovduta, is-CHMP ikkonkluda li l-użu ta' Varilrix fil-profilassi ta' wara l-esponiment huwa ġġustifikat u l-indikazzjoni hija meqjusa aċċettabbli.

#### *Indikazzjoni f'pazjenti f'riskju għoli ta' varicella severa*

Studji kliniċi bil-formulazzjoni maħżuna f'temperatura ta' -20°C, u studji aktar reċenti b'Varilrix riformulat (maħżun f'temperatura ta' 2-8°C) jindikaw li Varilrix huwa immunoġeniku u ttollerat tajjeb f'individwi b'firxa ta' disturbi kroniċi jew li huma immunokompromessi minħabba marda jew minħabba li jinsabu fuq trattament immunosoppressiv, għalkemm ir-rata ta' serokonverżjoni wara t-tilqima tista' titnaqqas meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom f'popolazzjonijiet fil-mira speċifiċi. Din l-osservazzjoni enfasizzat li jistgħu jkunu meħtieġa dozi addizzjonali f'ċerti popolazzjonijiet b'riskju għoli [Levin, 2008]. Fil-gruppi kollha studjati, ma kien hemm ebda evidenza li tissuggerixxi li t-tilqim b'Varilrix affettwa b'mod avvers l-iżvilupp tal-marda sottostanti.

Abbażi tal-valutazzjoni tad-*data* u tal-evidenza pprovduta, is-CHMP ikkonkluda li l-użu ta' Varilrix f'individwi f'riskju għoli ta' varicella severa ġie ġġustifikat kif xieraq u l-indikazzjoni hija meqjusa aċċettabbli.

Madankollu, is-CHMP ikkonkluda li l-indikazzjoni, fir-rigward ta' din il-popolazzjoni, fis-sezzjoni 4.1 għandha taqra:

"F'individwi f'riskju għoli ta' varicella severa (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1)",

<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 Dic 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. Doi Spanjol: 10.4067/S0716-10182012000700008. PMID: 23412032.

billi din titqies bħala indikazzjoni definita aħjar.

Il-bqija tat-test propost qiegħed jitqies li huwa spjegatorju u bħala tali għandu jiġi mċaqlaq għal sezzjonijiet oħrajn tal-SmPC.

#### Sezzjoni 4.2 – Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

##### Individwi b'saħħithom

###### *Trabi minn 9xhur sa 11-il xahar*

Id-*data* li tappoġġa l-pożoloġija għat-trabi minn 9 xhur sa 11-il xahar hija bbażata fuq l-istudju MMRV-018. Kif diskuss fis-sezzjoni 4.1 hawn fuq, f'dan l-istudju l-individwi mill-età ta' 9 xhur irċewew 2 dozi tal-vaċċin, bi 3 xhur bejn doża u oħra.

Is-CHMP ivvaluta d-*data* ppreżentata u kkonkluda li l-pożoloġija rakkomandata fit-trabi minn 9 xhur sa 11-il xahar hija adegwata u ġiet iġġustifikata kif xieraq.

Tfal minn 12-il xahar, adoloxxenti u adulti

Id-*data* tal-immunoġenicità disponibbli li tappoġġa r-rakkomandazzjoni attwali ta' 2 dozi fit-tfal hija bbażata fuq l-istudji OKA-H-186, MMRV-018, MMRV-046 u MMRV-047, li fihom intwera li doża waħda ta' Varilrix kienet immunoġenika meta ngħatat taħt il-ġilda fi trabi u tfal b'saħħithom mill-età ta' 9 xhur sa 6 snin, iżda d-daqs tar-rispons immuni kien oghla meta ngħataw 2 dozi ta' Varilrix.

L-effikaċġa ta' Varilrix f'ambjenti tad-dinja reali ntweriet f'diversi studji mhux intervenzjonali b'disinni ta' studju differenti (bidu epidemiku, studji ta' kontroll tal-każ, studji ta' osservazzjoni, bażijiet tad-*data*, mudelli) u kkonfermat livell oghla ta' protezzjoni u tnaqqis fl-okkorrenza ta' każijiet ta' varicella wara 2 dozi ta' Varilrix meta mqabbel ma' doża waħda.

Abbażi tad-*data* ta' hawn fuq, is-CHMP ikkonkluda li skeda ta' 2 dozi fit-trabi u fit-tfal mill-età ta' 9 xhur kif ukoll għall-adoloxxenti u għall-adulti, sabiex tinkiseb l-aqwa protezzjoni kontra l-marda tal-varicella, ġiet iġġustifikata kif xieraq.

##### Individwi f'riskju għoli ta' varicella severa

Il-ħtieġa għal għoti ta' doża addizzjonali f'individwi f'riskju għoli ta' varicella severa hija bbażata fuq studji kliniċi b'Varilrix f'individwi b'firxa ta' disturbi kroniċi jew li huma immunokompromessi minħabba marda jew trattament immunosoppressiv. Id-*data* turi li Varilrix huwa immunoġeniku f'dawn il-popolazzjonijiet, għalkemm ir-rata ta' serokonverżjoni wara t-tilqim f'popolazzjonijiet speċifiċi fil-mira tista' titnaqqas meta mqabbla ma' dik f'individwi b'saħħithom. *Data* minn studju appoġġat mill-GSK fi tfal b'mard tal-fwied kroniku fl-aħħar stadju tindika li l-persistenza tal-antikorpi kontra l-varicella kellha tendenza li tkun relatata mas-severità tal-marda klinika [Nithichaiyo, 2001<sup>4</sup>]. Din l-osservazzjoni tenfasizza li jistgħu jkun meħtieġa dozi addizzjonali għal ċerti individwi f'riskju għoli ta' varicella severa.

Rigward in-numru ta' dozi addizzjonali li potenzjalment għandhom jingħataw, dawn ma jistgħux jiġu speċifikati, billi dan jiddependi mir-rispons immunoloġiku ta' kull individwu u għandu jkun definit fuq bażi ta' każ b'każ, filwaqt li jiġi rispettata l-intervall minimu ta' 4 ġimgħat bejn id-dozi sussegwenti. In-numru ta' dozi għandu jiġi definit għad-diskrezzjoni tat-tabib li jkun qed jipprova trattament. Il-kejl perġodiku tal-antikorpi tal-varicella wara l-immunizzazzjoni jista' jkun utli sabiex jiġu identifikati dawk l-individwi li jistgħu jibbenefikaw minn immunizzazzjoni mill-ġdid.

Is-CHMP ivvaluta d-*data* ppreżentata u kkonkluda li r-rakkomandazzjonijiet tal-pożoloġija għal individwi f'riskju għoli ta' varicella severa huma adegwati u ġew iġġustifikati kif xieraq.

---

<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 *Gun*;19(2):101-5. PMID: 11699716.

## Sezzjonijiet Oħrajn tal-SmPC

Id-*data* li tappoġġa l-kontraindikazzjonijiet inklużi fis-sezzjoni 4.3 tal-SmPC giet diskussa mill-MAHs u r-raġuni pprovduta biex jinżammu fl-SmPC giet maqbula mis-CHMP għal individwi b'immunodeficijenza umorali jew ċellulari (primarja jew akkwiziżta) severa; għal pazjenti bi storja medika ta' sensitività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti jew għal neomycin. Varilrix m'għandux jintuża wkoll waqt it-tqala u t-tqala għandha tiġi evitata għal xahar wara t-tilqim.

Sezzjoni 4.4 tal-SmPC (Twissijiet) giet imqassra biex tinkludi l-kategoriji ewlenin ta' hawn taħt: individwi li jbatu minn mard bid-deni akut u sever, l-okkorrenza ta' sinkope, reazzjonijiet anafilattici, użu ta' alkohol u aġenti diżinfettanti oħra, profilassi ta' wara l-esponiment, rispons immuni protettiv, każijiet f'daqqa, trażmissjoni tal-virus tal-vaċċin tal-variċella Oka, raxx f'kuntatti b'saħħithom, individwi f'riskju għoli ta' variċella severa u variċella mifruxa b'involverment tal-organi interni.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra (is-sezzjoni 4.5 tal-SmPC) ġew imqassra f'interazzjonijiet fir-rigward tal-ittejtjar tat-tuberkulina, interazzjonijiet f'individwi li rċevew immunoglobulini jew trasfużjoni tad-demem, interazzjoni ma' salicylates u użu ma' vaċċini oħra.

Is-CHMP qabel dwar formulazzjoni ta' kliem komuni, dwar il-fertilità, it-tqala u t-treddiġh (is-sezzjoni 4.6 tal-SmPC). M'hemmx *data* klinika disponibbli dwar il-fertilità fil-bnedmin.

Verżjoni armonizzata tas-sezzjoni 4.8 tal-SmPC dwar avvenimenti avversi giet maqbula mis-CHMP.

Is-sezzjonijiet 4.7 (effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni), 4.9 (doża eċċessiva), 5.1 (proprjetajiet farmakodinamici), 5.2 (tagħrif farmakokinetiku) u 5.3 (*data* ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà) ġew armonizzati wkoll.

L-SmPC ġie aġġornat ukoll sabiex ikun konformi mal-aħħar mudell tal-QRD.

## Fuljett ta' Tagħrif

Il-Fuljett ta' Tagħrif ġie emendat f'konformità mat-tibdil li sar fl-SmPC.

## **Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP**

Billi,

- Il-kumitat ikkunsidra r-riferiment skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE
- Il-kumitat ikkunsidra d-diverġenzi identifikati għal Varilrix u ismijiet assoċjati, għall-indikazzjonijiet, għall-pożoloġija u għall-interazzjonijiet, kif ukoll għall-bqija tas-sezzjonijiet tal-informazzjoni dwar il-prodott.
- Il-kumitat irreveđa t-totalità tad-*data* ppreżentata mill-MAH b'appoġġ għall-armonizzazzjoni proposta tal-informazzjoni dwar il-prodott.
- Il-kumitat qabel ma' informazzjoni armonizzata dwar il-prodott għal Varilrix u ismijiet assoċjati.

Is-CHMP irrakkomanda l-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq li għalihom l-informazzjoni dwar il-prodott hija stabbilita fl-Anness III għal Varilrix u ismijiet assoċjati (Ara Anness I).

Bħala konsegwenza, is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Varilrix u ismijiet assoċjati jibqa' favorevoli, soġġett għat-tibdil maqbul fl-informazzjoni dwar il-prodott.