

**Bijlage II**  
**Wetenschappelijke conclusies**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Varilrix is a gelyofiliseerd levend-virusvaccin dat als werkzame stof het verzwakte varicellazostervirus (VZV) van de Oka-stam bevat. Elke dosis bevat aan het einde van de houdbaarheidstermijn ten minste 103,3 pfu van het vaccinvirus.

Varilrix is goedgekeurd in 21 landen in de EU, alsook in IJsland, Noorwegen en het Verenigd Koninkrijk (VK (NI)) (er zij verwezen naar bijlage I) via louter nationale procedures.

Na analyse van de beschikbare Engelse vertalingen van de nationale PI's voor dit product stelde de vergunninghouder onderlinge afwijkingen vast en kwam hij tot de conclusie dat de PI betreffende het bovengenoemde geneesmiddel Varilrix (en verwante namen) niet in alle lidstaten van de EU/IJsland/Noorwegen/VK (NI), waar het middel is goedgekeurd, identiek was wat betreft indicatie, wijze van toediening, contra-indicaties, bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, interacties met andere geneesmiddelen, zwangerschap en borstvoeding, bijwerkingen en farmacodynamische eigenschappen.

Gezien deze afwijkingen met betrekking tot de verlening van vergunning voor het in de handel brengen van Varilrix en verwante namen heeft de vergunninghouder de zaak op 29 mei 2020 krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG voorgelegd aan het Europees Geneesmiddelenbureau met het oog op harmonisatie van de PI in de hele EU.

### **Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP**

Alleen de belangrijkste wijzigingen worden hieronder uitvoerig besproken. Alle rubrieken van de productinformatie zijn echter geharmoniseerd.

#### Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

##### *Actieve immunisatie van gezonde personen tegen varicella*

Ter onderbouwing van de indicatie vanaf 9 maanden werden immunogeniciteits- en veiligheidsgegevens overgelegd uit onderzoek MMRV-018, waarin Varilrix bij gezonde kinderen van 9-10 maanden werd gebruikt bij de eerste vaccinatie. In dit onderzoek kregen proefpersonen vanaf 9 maanden oud twee doses (met een tussenpoos van drie maanden) toegediend van ofwel Priorix-Tetra of Priorix in combinatie met Varilrix. Samengevat werd uit dit onderzoek geconcludeerd dat twee doses Varilrix bij 100% van voorheen seronegatieve proefpersonen een immuunrespons teweegbrachten; uit de veiligheidsresultaten bleek dat Varilrix bij zuigelingen vanaf 9 maanden goed werd verdragen en er werden geen veiligheidsproblemen vastgesteld.

Het CHMP beoordeelde alle beschikbare gegevens en was van oordeel dat kinderen vanaf 9 maanden kunnen worden gevaccineerd. De werkzaamheid van het vaccin tegen klinische ziekte is echter alleen aangetoond bij kinderen van 12-22 maanden, maar niet bij jongere kinderen. Voor kinderen van 9-11 maanden zijn alleen immunogeniciteitsstudies beschikbaar. Het wordt derhalve passender geacht om voor kinderen van 9-11 maanden alleen in uitzonderlijke omstandigheden vaccinatie te indiceren.

De werkzaamheidsgegevens voor Varilrix voor de andere leeftijdsgroepen, d.w.z. 12 maanden en ouder, zijn gebaseerd op het in meerdere landen uitgevoerde grootschalige gerandomiseerde onderzoek OKA-H-179 en de verlengingsonderzoeken OKA-H-180 EXT179 jaar 1, OKA-H-181 EXT179 jaar 2 en OKA-H-182 EXT179 jaren 4-10 bij gezonde kinderen die op het ogenblik van de eerste vaccinatie 12-22 maanden oud waren en die één dosis Varilrix, twee doses Priorix-Tetra of twee doses Priorix als actief controlemiddel toegediend kregen en tot 10 jaar na vaccinatie werden gevolgd.

De werkzaamheidsgegevens voor Varilrix zijn gebaseerd op gepubliceerde gegevens over schattingen van de werkzaamheid tegen respectievelijk alle vormen van varicellaziekte, matige varicellaziekte en

ernstige varicellaziekte na toediening van één of twee doses varicella bevattende vaccins in verschillende praktijksettings. Om het effect van varicellavaccinatie in de praktijk te kunnen schatten is de werkzaamheid van het varicellavaccin is beoordeeld in uitbraak-, case-control-, database-, model- en observationele onderzoeken, waarvan uitbraakonderzoeken het meest talrijk zijn.

Na beoordeling van alle beschikbare gegevens concludeerde het CHMP dat het gebruik van Varilrix bij actieve immunisatie tegen varicella bij gezonde personen gerechtvaardigd is en dat de indicatie aanvaardbaar wordt geacht.

#### *Indicatie voor profylaxe na blootstelling (PEP)*

Vaccinatie tegen varicella induceert een snelle immunreactie die profylaxe na blootstelling mogelijk maakt.

Het belangrijkste bewijs voor de werkzaamheid bij de bovenstaande indicatie is verkregen in een onderzoek waarin de werkzaamheid van vaccinatie met Varilrix na blootstelling werd onderzocht [Mor, 2004<sup>1</sup>]. Ter onderbouwing van de PEP-indicatie heeft de vergunninghouder een samenvatting van de gegevens van dit onderzoek ingediend.

Uit dit dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek bleek dat er sprake was van een significant verschil tussen de leeftijdsgroepen wat betreft de ernst van de ziekte bij de kinderen die varicella opliepen, waarbij Varilrix een 80% beschermend effect tegen matige/ernstige ziekte bood. Door toediening van Varilrix aan kinderen nadat ze waren blootgesteld aan broers of zussen met actieve varicella-infectie werd de ziekte echter niet voorkomen, aangezien 41% van de kinderen die binnen 72 uur na blootstelling Varilrix kregen, varicella opliep, een percentage dat vergelijkbaar is met dat in de placebogroep (45%).

De vergunninghouder verstreekte ook gegevens van 2 recentere onderzoeken, waarin Varilrix en andere vaccins met het varicellavirus van de Oka-stam worden gebruikt, als aanvullend bewijs dat Varilrix varicella kan voorkomen of de ernst van de ziekte kan verminderen [Brotons, 2010<sup>2</sup>, Pinochet, 2012<sup>3</sup>].

Aanvullend bewijs voor het gebruik van Varilrix voor PEP is ontleend aan de huidige aanbevelingen van verschillende regelgevende instanties (waaronder de WHO en het EMA) en instanties voor de volksgezondheid.

Op basis van de beoordeling van de ingediende gegevens en het ingediende bewijs concludeerde het CHMP dat het gebruik van Varilrix voor profylaxe na blootstelling gerechtvaardigd is en dat de indicatie aanvaardbaar wordt geacht.

#### *Indicatie bij patiënten met een hoog risico op ernstige varicella*

Klinische onderzoeken waarbij de formulering bewaard werd bij -20 °C en recentere onderzoeken met geherformuleerd Varilrix (bewaard bij 2-8 °C) wijzen erop dat Varilrix immunogeen is en goed wordt verdragen door personen met uiteenlopende chronische aandoeningen of die immuungecompromitteerd zijn als gevolg van een ziekte of omdat ze immunosuppressieve behandeling ondergaan, hoewel het seroconversiepercentage na vaccinatie in specifieke doelpopulaties mogelijk lager is dan dat bij gezonde personen. Deze waarneming maakte duidelijk dat bij bepaalde populaties met een hoog risico aanvullende doses nodig kunnen zijn [Levin, 2008]. In geen van de

<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. Spaans. doi: 10.4067/S0716-10182012000700008. PMID: 23412032.

onderzochte groepen waren er aanwijzingen dat vaccinatie met Varilrix een negatief effect had op het verloop van de onderliggende ziekte.

Op basis van de beoordeling van de ingediende gegevens en het ingediende bewijs concludeerde het CHMP dat het gebruik van Varilrix bij personen met een hoog risico op ernstige varicella afdoende is onderbouwd en dat de indicatie aanvaardbaar wordt geacht.

Het CHMP concludeerde echter dat de indicatie met betrekking tot deze populatie in rubriek 4.1 als volgt moet luiden:

“Bij personen met een hoog risico op ernstige varicella (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.1)”,

aangezien dit wordt beschouwd als een beter omschreven indicatie.

De rest van de voorgestelde tekst wordt verklarend van aard geacht en dient daarom te worden verplaatst naar andere rubrieken van de SPC.

#### Rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening

##### *Gezonde personen*

##### *Zuigelingen van 9-11 maanden*

De gegevens die de dosering voor zuigelingen van 9-11 maanden ondersteunen, zijn gebaseerd op onderzoek MMRV-018. Zoals hierboven besproken in rubriek 4.1, kregen proefpersonen vanaf 9 maanden oud in dit onderzoek 2 doses van het vaccin toegediend met een tussenpoos van 3 maanden.

Het CHMP beoordeelde de ingediende gegevens en concludeerde dat de aanbevolen dosering bij zuigelingen in de leeftijd van 9-11 maanden passend is en afdoende is onderbouwd.

Kinderen vanaf 12 maanden, adolescenten en volwassenen

De beschikbare immunogeniciteitsgegevens ter ondersteuning van de huidige aanbeveling voor 2 doses bij kinderen zijn gebaseerd op de onderzoeken OKA-H-186, MMRV-018, MMRV-046 en MMRV-047, waaruit bleek dat een enkelvoudige dosis Varilrix bij subcutane toediening aan gezonde zuigelingen en kinderen van 9 maanden tot 6 jaar oud immunogeen was, maar dat de omvang van de immuunrespons hoger was wanneer twee doses Varilrix werden gegeven.

De werkzaamheid van Varilrix in de praktijk werd aangetoond in verschillende niet-interventionele onderzoeken met verschillende onderzoeksopzetten (aanvang van epidemie, case-controlonderzoeken, observationele onderzoeken, databanken, modellen), die een hoger beschermingsniveau en een afname van de incidentie van varicella na twee doses Varilrix ten opzichte van een enkelvoudige dosis bevestigden.

Op basis van de bovenstaande gegevens concludeerde het CHMP dat een vaccinatieschema met twee doses bij zuigelingen en kinderen vanaf 9 maanden en voor adolescenten en volwassenen, om optimale bescherming tegen varicella te verkrijgen, afdoende is onderbouwd.

##### *Personen met een hoog risico op ernstige varicella*

De noodzaak om aanvullende doses toe te dienen aan personen met een hoog risico op ernstige varicella is gebaseerd op klinische onderzoeken met Varilrix bij personen met uiteenlopende chronische aandoeningen of die immuungecompromitteerd zijn als gevolg van een ziekte of immunosuppressieve behandeling. Uit de gegevens blijkt dat Varilrix bij deze populaties immunogeen is, hoewel het seroconversiepercentage na vaccinatie in specifieke doelpopulaties mogelijk lager is dan dat bij gezonde personen. Gegevens uit een door GSK ondersteund onderzoek onder kinderen met

eindstadium chronische leverziekte duiden erop dat de persistentie van antilichamen tegen varicella doorgaans verband hield met de ernst van de klinische ziekte [Nithichaiyo, 2001<sup>4</sup>]. Deze waarneming benadrukt dat bij bepaalde personen met een hoog risico op ernstige varicella aanvullende doses nodig kunnen zijn.

Het aantal aanvullende doses dat mogelijk moet worden toegediend kan niet worden gespecificeerd, aangezien dit afhankelijk is van de individuele immunologische respons van de betrokkene en per geval moet worden bepaald, waarbij echter een minimale tussenpoos van vier weken tussen opeenvolgende doses in acht moet worden genomen. Het aantal doses moet naar inzicht van de behandelend arts worden bepaald. Periodieke meting van antilichamen tegen varicella na immunisatie kan nuttig zijn om vast te stellen welke personen baat kunnen hebben bij hervaccinatie.

Het CHMP beoordeelde de ingediende gegevens en concludeerde dat de dosisaanbevelingen voor personen met een hoog risico op ernstige varicella passend zijn en afdoende zijn onderbouwd.

#### Overige rubrieken van de SPC

De gegevens ter ondersteuning van contra-indicaties die zijn opgenomen in rubriek 4.3 van de SPC werden door de vergunninghouders besproken en het CHMP kwam op basis van de aangevoerde redenen overeen deze gegevens in de SPC te handhaven voor personen met ernstige humorale of cellulaire (primaire of verworven) immunodeficiëntie; voor patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen of neomycine. Varilrix mag evenmin worden gebruikt tijdens de zwangerschap, en zwangerschap moet tot 1 maand na vaccinatie worden vermeden.

Rubriek 4.4 van de SPC (Waarschuwingen) is samengevat in de onderstaande hoofdcategorieën: patiënten die lijden aan acute ernstige febriele ziekte, incidentie van syncope, anafylactische reacties, gebruik van alcohol en andere desinfecterende middelen, profylaxe na blootstelling, beschermende immuunrespons, doorbraakgevallen, overdracht van het Oka-varicellavaccinavirus, huiduitslag bij gezonde contacten, personen met een hoog risico op ernstige varicella en verspreide varicella waarbij inwendige organen betrokken zijn.

Interacties met andere geneesmiddelen (rubriek 4.5 van de SPC) zijn samengevat in interacties met betrekking tot tuberculinetests, interacties bij personen die immunoglobulinen of een bloedtransfusie hebben gekregen, interactie met salicylaten en gebruik met andere vaccins.

Het CHMP kwam een gemeenschappelijke formulering overeen inzake vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding (rubriek 4.6 van de SPC). Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de vruchtbaarheid bij de mens.

Het CHMP kwam een geharmoniseerde versie van rubriek 4.8 van de SPC overeen met betrekking tot bijwerkingen.

Rubriek 4.7 (Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen), 4.9 (Overdosering), 5.1 (Farmacodynamische eigenschappen), 5.2 (Farmacokinetische eigenschappen) en 5.3 (Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek) werden eveneens geharmoniseerd.

De SPC werd ook bijgewerkt om deze in overeenstemming te brengen met het meest recente QRD-model.

#### Bijsluit

---

<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.

De bijsluiter werd overeenkomstig de in de SPC aangebrachte veranderingen gewijzigd.

### **Redenen voor het CHMP-advies**

Overwegende hetgeen volgt:

- Het CMHP heeft over de verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG beraadslaagd.
- Het Comité heeft de vastgestelde verschillen voor Varilrix en verwante namen met betrekking tot de indicaties, dosering en indicaties alsmede de overige rubrieken van de productinformatie onderzocht.
- Het Comité heeft alle gegevens beoordeeld die door de houder van de handelsvergunning zijn ingediend ter ondersteuning van de voorgestelde harmonisatie van de productinformatie.
- Het Comité is geharmoniseerde productinformatie voor Varilrix en verwante namen overeengekomen.

Het CHMP adviseerde de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen van Varilrix en verwante namen (zie bijlage I), waarvoor de productinformatie is weergegeven in bijlage III, te wijzigen.

Het CHMP concludeerde dienovereenkomstig dat de baten-risicoverhouding van Varilrix en verwante namen gunstig blijft, mits de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.