

**Bilaga II**  
**Vetenskapliga slutsatser**

## Vetenskapliga slutsatser

Varilrix är ett frystorkat virusvaccin med levande, försvagat varicella zoster-virus (VZV), Oka-stam, som den aktiva substansen. Varje dos innehåller minst 103,3 pfu vaccinvirus vid utgångsdatumet.

Varilrix är godkänt i 21 länder i EU, samt i Island, Norge och Storbritannien (Nordirland), (hänvisning görs till bilaga I) genom rent nationella förfaranden.

Efter att ha analyserat tillgängliga engelska översättningar av nationella produktinformationer för detta läkemedel, identifierade innehavaren av godkännande för försäljning skillnader och drog slutsatsen att ovanstående läkemedel Varilrix (och associerade namn) inte har samma produktinformationer i alla EU:s medlemsstater/Island/Norge/Storbritannien (Nordirland), där det har godkänts, när det gäller indikationer, administrerings sätt, kontraindikationer, varningar och försiktighetsåtgärder vid användning, interaktioner med andra läkemedel, graviditet och amning, biverkningar och farmakodynamiska egenskaper.

På grund av dessa skillnader i godkännandet av ovan nämnda läkemedel, underrättade innehavaren av godkännandet för försäljning av Varilrix och associerade namn den 29 maj 2020 Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) om en begäran om hänskjutning enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG för att harmonisera dessa skillnader inom EU.

### Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

Endast de största ändringarna diskuteras ingående nedan. Alla avsnitt i produktinformationen har dock harmoniserats.

#### Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

##### *Aktiv immunisering mot varicella hos friska individer*

Till stöd för indikationen från 9 månaders ålder, tillhandahölls immunogenicitets- och säkerhetsdata från studien MMRV-018 där Varilrix användes till friska barn i åldern 9–10 månader vid den första vaccinationen. I denna studie fick försökspersoner från 9 månaders ålder 2 doser (med 3 månaders mellanrum) av antingen Priorix-Tetra eller Priorix administrerat samtidigt med Varilrix.

Sammanfattningsvis drogs slutsatsen från denna studie att 2 doser Varilrix gav ett immunsvaret hos 100 procent av de tidigare seronegativa försökspersonerna. Säkerhetsresultaten visade att Varilrix tolererades väl hos spädbarn från 9 månaders ålder, och inga säkerhetsproblem identifierades.

CHMP granskade alla tillgängliga data och fann att barn från 9 månaders ålder kan vaccineras. Vaccineffekt mot klinisk sjukdom har dock visats endast för barn i åldern 12–22 månader, men inte för yngre barn. För barn i åldern 9–11 månader finns endast immunogenicitetsstudier. Det anses därför lämpligare att ange vaccination mellan 9 och 11 månader endast under särskilda omständigheter.

Effektdata för Varilrix för de andra åldersgrupperna, dvs. 12 månader och äldre, baseras på den stora randomiserade studien med flera länder OKA-H-179 och dess förlängningsstudier OKA-H-180 EXT179 år 1, OKA-H-181 EXT179 år 2 och OKA-H-182 EXT179 år 4–10 utförda på friska barn i åldrarna 12–22 månader vid tidpunkten för den första vaccinationen, vilka fick 1 dos av Varilrix, 2 doser av Priorix-Tetra eller 2 doser av Priorix som aktiv kontroll och följdes upp under 10 år efter vaccineringen.

Effektivitetsdata för Varilrix bygger på publicerade data om effektivitetsuppskattningar mot eventuell, måttlig och svår varicellasjukdom efter administrering av 1 eller 2 doser varicellainnehållande vaccin i olika verkliga miljöer. Varicellavaccinets effektivitet har utvärderats i utbrotts-, fallkontroll-, databas-, observations- och modellstudier, av vilka utbrottsstudierna är flest till antal, för att uppskatta effekten av varicellavaccination i en verklig miljö.

Efter att ha bedömt alla tillgängliga data fann CHMP att användningen av Varilrix för aktiv immunisering mot varicella hos friska personer är motiverad och att indikationen anses godtagbar.

#### *Indikation för postexponeringsprofylax*

Vaccination mot varicella medför ett snabbt immunsvår som gör postexponeringsprofylax möjligt.

De viktigaste beläggen till stöd för effekten vid ovanstående indikation kommer från en studie där effekten av vaccination med Varilrix efter exponering undersöktes (Mor, 2004<sup>1</sup>). Till stöd för indikationen för postexponeringsprofylax lämnade innehavaren av godkännande för försäljning in en sammanfattning av data från denna studie.

Denna dubbelblinda, placebokontrollerade studie visade att det fanns en signifikant skillnad mellan grupperna i hur allvarlig sjukdomen var bland barn som utvecklade varicella, där Varilrix gav 80 procent skydd mot måttlig/svår sjukdom. Administrering av Varilrix till barn efter att de exponerats för syskon med aktiv varicellainfektion förhindrade emellertid inte sjukdomen eftersom 41 procent av de barn som fick Varilrix inom 72 timmar efter exponering fick varicella, en frekvens som liknade den i placebogruppen (45 procent).

Innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahöll även uppgifter från två senare studier, där Varilrix och andra Oka varicellavacciner användes, som ytterligare belägg för att Varilrix kan förebygga varicella eller minska sjukdomens svårighetsgrad (Brotons, 2010<sup>2</sup>, Pinochet, 2012<sup>3</sup>).

Ytterligare belägg för användning av Varilrix som postexponeringsprofylax kommer från aktuella rekommendationer från flera tillsynsmyndigheter (t.ex. WHO och EMA) och folkhälsomyndigheter.

Baserat på bedömningen av de uppgifter och de belägg som lagts fram, fann CHMP att användningen av Varilrix som postexponeringsprofylax är motiverad och att indikationen anses godtagbar.

#### *Indikation för patienter med hög risk för svår varicella*

Kliniska studier med beredningen förvarad vid -20 °C, och senare studier med det omformulerade Varilrix (förvarad vid 2–8 °C), visar att Varilrix är immunogent och väl tolererat hos personer med en rad kroniska sjukdomar eller med nedsatt immunförsvar på grund av en sjukdom eller för att de genomgår immunsuppressiv behandling, även om serokonversionsfrekvensen efter vaccination kan sänkas jämfört med friska försökspersoner hos specifika målpopulationer. Denna iakttagelse betonade att ytterligare doser kan behövas för vissa högriskpopulationer (Levin, 2008). I alla de undersökta grupperna fanns det inga belägg som tydde på att vaccination med Varilrix påverkade den underliggande sjukdomens förlopp på ett negativt sätt.

Baserat på bedömningen av de inlämnade uppgifterna och de belägg som lagts fram, fann CHMP att användningen av Varilrix hos personer med hög risk för svår varicella har motiverats på lämpligt sätt och att indikationen anses godtagbar.

CHMP drog dock slutsatsen att indikationen för denna population i avsnitt 4.1 bör ha följande lydelse:

“För personer med hög risk för svår varicella (se avsnitten 4.3, 4.4 och 5.1)”,

eftersom detta anses vara en bättre definierad indikation.

---

<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, 22 dec., 23(3): s. 325-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2004.06.004. PMID: 15530676

<sup>2</sup> Brotons M., Campins M., Méndez L., Juste C., Rodrigo J.A., Martínez X., Hermosilla E., Pinós L., Vaqué J. Effectiveness of varicella vaccines as postexposure prophylaxis. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 jan, 29(1): s. 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): s. 635-40. Spanish. doi: 10.4067/S0716-10182012000700008. PMID: 23412032.

Resten av den föreslagna texten anses vara förklarande och ska som sådan flyttas till andra avsnitt i produktresumén.

#### Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringssätt

##### Friska personer

###### *Spädbarn i åldern 9–11 månader*

Uppgifter till stöd för doseringen för spädbarn i åldern 9–11 månader bygger på studien MMRV-018. Som diskuterats i avsnitt 4.1 ovan, fick i denna studie försökspersoner från 9 månaders ålder 2 doser vaccin med 3 månaders mellanrum.

CHMP bedömde de framlagda uppgifterna och fann att den rekommenderade doseringen för spädbarn i åldern 9–11 månader är adekvat och har motiverats på lämpligt sätt.

###### *Barn från 12 månader, ungdomar och vuxna*

De tillgängliga immunogenicitetsuppgifterna till stöd för den aktuella tvådosrekommendationen för barn baseras på studierna OKA-H-186, MMRV-018, MMRV-046 och MMRV-047, där en engångsdos av Varilrix visade sig vara immunogen vid subkutan administrering till friska spädbarn och barn från 9 månaders ålder upp till 6 års ålder, men immunsvarets omfattning var högre när två doser av Varilrix gavs.

Varilrix effekt i verklig miljö visades i flera observationsstudier med olika studieutformning (epidemisk debut, fallkontrollstudier, observationsstudier, databaser, modeller) och bekräftade en högre skyddsnivå och en minskad förekomst av varicellafall efter två doser av Varilrix jämfört med en engångsdos.

Baserat på ovanstående uppgifter fann CHMP att ett tvådosschema för spädbarn och barn från 9 månaders ålder samt för ungdomar och vuxna, för att få optimalt skydd mot varicellasjukdom, har motiverats på lämpligt sätt.

##### Individer i riskzonen för svår varicella

Behovet av ytterligare dosadministrering till personer som löper hög risk för svår varicella bygger på kliniska studier med Varilrix på försökspersoner med en rad kroniska sjukdomar eller med nedsatt immunförsvar till följd av en sjukdom eller immunsuppressiv behandling. Uppgifterna visar att Varilrix är immunogent i dessa populationer, även om serokonversionstalen efter vaccination hos specifika målpopulationer kan vara lägre jämfört med hos friska försökspersoner. Data från en studie utförd av GSK på barn med kronisk leversjukdom i slutstadiet visar att fortsatt förekomst av antikroppar mot varicella tenderade att höra samman med den kliniska sjukdomens svårighetsgrad (Nitichaiyo, 2001<sup>4</sup>). Denna iakttagelse understryker att ytterligare doser kan behövas för vissa personer som löper hög risk att drabbas av svår varicella.

När det gäller antalet ytterligare doser som eventuellt ska administreras, kan dessa inte specificeras eftersom det beror på patientens immunologiska svar och bör fastställas från fall till fall, samtidigt som det minsta intervallet på 4 veckor mellan efterföljande doser uppnås. Antalet doser ska fastställas efter bedömning av den behandlande läkaren. Regelbundna mätningar av varicellaantikroppar efter immunisering kan vara till hjälp för att identifiera de personer som kan dra nytta av omvaccinering.

---

<sup>4</sup> Nitichaiyo C., Chongsrisawat V., Hutagalung Y., Bock H.L., 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): s. 101-5. PMID: 11699716.

CHMP bedömde de inlämnade uppgifterna och drog slutsatsen att doseringsrekommendationerna för personer som löper hög risk att drabbas av svår varicella är adekvata och har motiverats på lämpligt sätt.

#### Övriga avsnitt av produktresumén

Uppgifterna till stöd för kontraindikationerna i avsnitt 4.3 i produktresumén diskuterades av innehavarna av godkännandet för försäljning, och den motivering som tillhandahållits för att behålla dem i produktresumén godkändes av CHMP för personer med svår humoral eller cellulär (primär eller förvärvad) immunbrist och för patienter med en historia av överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något av innehållsämnen eller mot neomycin. Varilrix ska inte heller användas under graviditet, och graviditet ska undvikas i en månad efter vaccinationen.

Avsnitt 4.4 i produktresumén (Varningar och försiktighet) ska sammanfattningsvis inkludera följande huvudkategorier: personer som lider av akut, allvarlig febersjukdom, förekomst av svimning, anafylaktiska reaktioner, användning av alkohol och andra desinfektionsmedel, postexponeringsprofylax, skyddande immunsvär, genombrottsfall, överföring av vaccinviruset Oka varicella, utslag hos friska kontakter, personer med hög risk för svår varicella och disseminerad varicella med inre organengagemang.

Interaktioner med andra läkemedel (avsnitt 4.5 i produktresumén) har sammanfattats i interaktioner avseende tuberkulintest, interaktioner hos personer som har fått immunglobuliner eller en blodtransfusion, interaktion med salicylater och användning med andra vacciner.

CHMP enades om en gemensam ordalydelse avseende fertilitet, graviditet och amning (avsnitt 4.6 av produktresumén). Det finns inga kliniska data om fertilitet hos människa.

CHMP har enats om en harmoniserad version av avsnitt 4.8 i produktresumén avseende biverkningar.

Även avsnitt 4.7 (effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner), 4.9 (överdosering), 5.1 (farmakodynamiska egenskaper), 5.2 (farmakokinetiska egenskaper) och 5.3 (prekliniska säkerhetsuppgifter) harmoniserades.

Produktresumén uppdaterades också för att överensstämja med den senaste QRD-mallen.

#### Bipacksedel

Bipacksedeln ändrades i enlighet med de ändringar som gjorts i produktresumén.

#### **Skäl till CHMP:s yttrande**

Skälen är som följer:

- Kommittén har beaktat hänskjutningen enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén har beaktat de identifierade skillnaderna för Varilrix och associerade namn vad gäller indikationer, dosering och interaktioner, samt de återstående avsnitten i produktinformationen.
- Kommittén granskade samtliga uppgifter som lämnats in av innehavaren av godkännande för försäljning till stöd för den föreslagna harmoniseringen av produktinformationen.
- Kommittén beslutade om en harmoniserad produktinformation för Varilrix och associerade namn.

CHMP rekommenderade ändring av villkoren för godkännandena för försäljning för vilka produktinformationen återfinns i bilaga III för Varilrix och associerade namn (se bilaga I).

Till följd av detta drog CHMP slutsatsen att nytta-riskförhållandet för Varilrix och associerade namn är fortsatt gynnsamt, förutsatt att de överenskomna ändringarna införs i produktinformationen.