

**Liite II**  
**Tieteelliset päätelmät**

## Tieteelliset päätelmät

Varilrix on elävää virusta sisältävä kylmäkuivattu rokote, jonka vaikuttava aine on heikennetyn Varicella zoster -viruksen Oka-kanta. Jokainen annos sisältää vähintään 103,3 plakkia muodostavaa yksikköä (PFU) rokotetta käyttöajan päättyessä.

Varilrix on hyväksytty yksinomaan kansallisten menettelyjen perusteella 21:ssä EU:n jäsenvaltiossa sekä Islannissa, Norjassa ja Yhdistyneessä kuningaskunnassa (UK(NI) (liitteen I mukaisesti).

Myyntiluvan haltija on analysoinut saatavilla olevat englanninkieliset käännökset tämän valmisteen kansallisista valmistetiedoista ja todennut, että niissä on eroja. Tämän perusteella myyntiluvan haltija katsoo, että edellä mainitun lääkevalmisteen, Varilrixin (ja sen muiden kaupanimien), valmistetiedot kaikissa EU:n jäsenvaltioissa / Islannissa / Norjassa / Yhdistyneessä kuningaskunnassa, joissa sillä on myyntilupa, eroavat toisistaan sisällöllisesti seuraavien kohtien osalta: käyttöaihe, antotapa, vasta-aiheet, varoitukset ja varotoimet, yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa, raskaus ja imetys, haittavaikutukset ja farmakodynamiikka.

Näiden edellä mainitun lääkevalmisteen myyntilupaa koskevien erojen takia Varilrixin ja sen muiden kaupanimien myyntiluvan haltija ilmoitti 29. toukokuuta 2020 Euroopan lääkevirastolle direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaista lausunnotmenettelyä koskevasta pyynnöstä. Menettelyn tarkoituksena on yhdenmukaistaa EU:n alueen myyntiluvat poistamalla edellä mainitut erot.

### Tiivistelmä lääkevalmistekomitean tieteellisestä arvioinnista

Jäljempänä käsitellään tarkemmin vain tärkeimpiä muutoksia. Kaikki valmisteyhteenvedon kohdat on kuitenkin yhdenmukaistettu.

#### Kohta 4.1: Käyttöaiheet

##### *Terveiden henkilöiden aktiivinen immunisointi vesirokkoa vastaan*

Vähintään 9 kuukauden ikäisiä vauvoja koskevan käyttöaiheen tukemiseksi myyntiluvan haltija toimitti immunogeenisuutta ja turvallisuutta koskevia tietoja tutkimuksesta MMRV-018, jossa Varilrixia annettiin 9–10 kuukauden ikäisille terveille vauvoille ensimmäisellä rokotuskerralla. Tässä tutkimuksessa vähintään 9 kuukauden ikäiset tutkimuspotilaat saivat kaksi annosta (kolmen kuukauden välein) joko Priorix-Tetraa tai Priorixia ja Varilrixia samanaikaisesti. Yhteenvedona tästä tutkimuksesta voidaan todeta, että kahdella annoksella Varilrixia saatiin aikaan immuunivaste 100 prosentilla tutkimuspotilaita, jotka olivat olleet aiemmin seronegatiivisia. Turvallisuutta koskevat tiedot osoittivat, että Varilrix oli vauvoilla hyvin siedetty 9 kuukauden iästä alkaen, eikä turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita havaittu.

Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot ja totesi, että vähintään 9 kuukauden ikäiset lapset voidaan rokottaa. Rokotteen teho kliinistä tautia vastaan on kuitenkin osoitettu vain 12–22 kuukauden ikäisillä lapsilla, ei siis tätä nuoremmilla lapsilla. Lapsista, joiden ikä on 9–11 kuukautta, saatavilla on ainoastaan immunogeenisuustutkimuksia. Näin ollen on syytä todeta, että 9–11 kuukauden ikäisten rokottaminen on tarkoituksenmukaista vain erityisolosuhteissa.

Muiden ikäryhmien (vähintään 12 kuukauden ikäiset ja sitä vanhemmat lapset) osalta Varilrixin tehokkuutta koskevat tiedot perustuvat laajaan, satunnaistettuun ja monessa maassa tehtyyn tutkimukseen OKA-H-179 ja sen jatkotutkimuksiin OKA-H-180 EXT179 Year 1, OKA-H-181 EXT179 Year 2 ja OKA-H-182 EXT179 Years 4 to 10. Nämä tutkimukset on tehty terveillä 12–22 kuukauden ikäisillä lapsilla ensimmäisen rokotuksen yhteydessä, ja lapset saivat yhden annoksen Varilrixia, kaksi annosta Priorix-Tetraa tai kaksi annosta Priorixia aktiivisena kontrollina. Lapsia seurattiin enintään 10 vuoden ajan rokotuksesta.

Varilrixin tehoa koskevat tiedot perustuvat julkaistuihin tietoihin arvioidusta tehosta vaikeusasteeltaan mitä tahansa, keskivaikeaa ja vaikeaa vesirokkoa vastaan sen jälkeen, kun lapsille oli annettu yksi tai kaksi annosta vesirokkovirusta sisältäviä rokotteita erityyppisissä todellisissa tilanteissa. Vesirokkorokotteen tehoa on arvioitu epidemiatutkimuksissa, tapaus-verrokkitutkimuksissa, tietokantoihin liittyvissä tutkimuksissa sekä havainnointi- ja mallintamistutkimuksissa. Eniten on tehty epidemiatutkimuksia, joissa on arvioitu vesirokkorokotteen tehoa todellisissa tilanteissa.

Arvioituaan kaikki saatavilla olevat tiedot lääkevalmistekomitea katsoi, että Varilrixin käyttö terveiden henkilöiden aktiivisessa immunisoinnissa vesirokkoa vastaan on perusteltua ja että käyttöaihe on hyväksyttävä.

#### *Altistuksen jälkeinen profylaksi -käyttöaihe*

Vesirokkorokote saa aikaan nopean immuunivasteen, jonka vuoksi altistuksen jälkeinen profylaksi on mahdollinen.

Keskeinen näyttö, joka tukee tehoa edellä mainitussa käyttöaiheessa, perustuu tutkimukseen, jossa tarkasteltiin altistuksen jälkeen annetun Varilrix-rokotteen tehoa [Mor, 2004<sup>1</sup>]. Altistuksen jälkeinen profylaksi -käyttöaiheen tueksi myyntiluvan haltija toimitti tiivistelmän tästä tutkimuksesta saaduista tuloksista.

Tässä kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa osoitettiin, että taudin vakavuudessa oli merkitsevä ryhmienvälinen ero niillä lapsilla, joille puhkesi vesirokko: Varilrix suojaasi keskivaikealta tai vaikealta tautimuodolta 80-prosenttisesti. Varilrix ei kuitenkaan ehkäissyt tautia, kun sitä annettiin lapsille näiden altistuttua sisaruksilla olevalle aktiiviselle vesirokkoinfektiolle, sillä 41 prosentille lapsista, jotka saivat Varilrix-rokotteen 72 tunnin kuluessa altistuksesta, ilmaantui vesirokko. Tämä luku on samaa suuruusluokkaa kuin lumelääkeryhmässä (45 prosenttia).

Myyntiluvan haltija toimitti tietoa myös kahdesta uudemmasta tutkimuksesta, joissa käytettiin Varilrixia ja muita vesirokkoviruksen Oka-kantaa sisältäviä rokotteita, lisänäytöksi siitä, että Varilrix voi ehkäistä vesirokkoa tai lieventää taudin vakavuutta [Brotons, 2010<sup>2</sup>, Pinochet, 2012<sup>3</sup>].

Muuta lisänäyttöä Varilrixin käytöstä altistuksen jälkeisessä profylaksissa on saatu useiden sääntelyviranomaisten (esim. WHO:n ja EMAn) sekä terveystieteiden nykyisistä suosituksista.

Toimitettujen tutkimustulosten ja näytön arvioinnin perusteella lääkevalmistekomitea päätti, että Varilrixin käyttö altistuksen jälkeisessä profylaksissa on perusteltua ja että käyttöaihetta pidetään hyväksyttävänä.

#### *Potilaat, joilla on suuri riski saada vaikea-asteinen vesirokko -käyttöaihe*

Kliiniset tutkimukset, jotka on tehty -20 °C:ssa säilytettävällä valmisteella, ja uudemmat tutkimukset, jotka on tehty koostumukseltaan muutetulla Varilrix-valmisteella (säilytys 2–8 °C:ssa), osoittavat, että Varilrix on immunogeeninen henkilöillä, joilla on erilaisia pitkäaikaissairauksia tai jotka ovat immuunipuutteisia sairauden vuoksi tai immunosuppressiivisen hoidon vuoksi. Näiden tutkimusten mukaan nämä henkilöt myös sietävät Varilrixia hyvin, vaikka tietyissä kohdepopulaatioissa serokonversionsnopeus voi pienentyä rokotuksen jälkeen terveisiin potilaisiin verrattuna. Havainto osoitti, että tietyissä suuririskisissä populaatioissa lisäannokset

<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 antivariola 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.

voivat olla tarpeen [Levin, 2008]. Yhdestäkään tutkitusta ryhmästä ei saatu näyttöä siitä, että Varilrixilla rokottaminen olisi vaikuttanut perussairauden kulkuun kielteisesti.

Toimitettujen tutkimustulosten ja näytön arvioinnin perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että Varilrixin käyttö henkilöillä, joilla on suuri riski saada vaikea-asteinen vesirokko, on perusteltua ja että käyttöaihetta pidetään hyväksyttävänä.

Lääkevalmistekomitea kuitenkin totesi, että tämän kohderyhmän osalta kohdan 4.1 sanamuodon on oltava seuraava:

”Henkilöt, joilla on suuri riski saada vaikea-asteinen vesirokko (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1)”,

koska tätä pidetään paremmin määritettynä käyttöaiheena.

Muita ehdotetun tekstin osia pidetään selittävinä, ja ne on siksi siirrettävä muihin valmisteyhteenvedon kohtiin.

#### Kohta 4.2: Annostus ja antotapa

##### *Terveet henkilöt*

###### *9–11 kuukauden ikäiset vauvat*

Tiedot, jotka tukevat 9–11 kuukauden ikäisten vauvojen annostusta, perustuvat tutkimukseen MMRV-018. Kuten edellä kohdassa 4.1 on mainittu, tässä tutkimuksessa vähintään 9 kuukauden ikäiset tutkimuspotilaat saivat kaksi annosta rokotetta kolmen kuukauden välein.

Lääkevalmistekomitea arvioi esitetyt tiedot ja totesi, että 9–11 kuukauden ikäisille vauvoille suositeltu annostus on asianmukainen ja riittävästi perusteltu.

Vähintään 12 kuukauden ikäiset lapset, nuoret ja aikuiset

Saatavilla olevat immunogeenisuustiedot, jotka tukevat nykyistä lapsille tarkoitettua kahden annoksen annostusta koskevaa suositusta, perustuvat tutkimuksiin OKA-H-186, MMRV-018, MMRV-046 ja MMRV-047. Näissä tutkimuksissa Varilrixin kerta-annoksen osoitettiin olevan immunogeeninen, kun se annettiin vähintään 9 kuukauden ja enintään 6 vuoden ikäisille terveille vauvoille ja lapsille, mutta immuunivaste oli suurempi, kun lapsille annettiin kaksi Varilrix-annosta.

Varilrixin teho todellisissa tilanteissa osoitettiin useissa non-interventiotutkimuksissa ja rakenteeltaan erilaisissa tutkimuksissa (epidemian puhkeamista tarkastelevat tutkimukset, tapaus-verrokkitutkimukset, havainnoivat tutkimukset sekä tietokantoihin ja malleihin liittyvät tutkimukset), ja niissä vahvistettiin parempi suoja ja vesirokkotapausten esiintyvyyden pieneneminen, kun Varilrixia annettiin kaksi annosta verrattuna siihen, että sitä annettiin kerta-annos.

Edellä esitettyjen tietojen perusteella lääkevalmistekomitea päätti, että vähintään 9 kuukauden ikäisille vauvoille sekä lapsille, nuorille ja aikuisille tarkoitettu kahden annoksen rokotusohjelma on asianmukaisesti perusteltu, kun tavoitteena on saada ihanteellinen suoja vesirokkoa vastaan.

##### *Henkilöt, joilla on suuri riski saada vaikea-asteinen vesirokko*

Se, että henkilöt, joilla on suuri riski saada vaikea-asteinen vesirokko, tarvitsevat lisäännoksen, perustuu kliinisiin tutkimuksiin, joissa Varilrixia annettiin potilaille, joilla on erilaisia pitkäaikaissairauksia tai jotka ovat immuunipuutteisia jonkin sairauden tai immunosuppressiivisen hoidon takia. Tiedot osoittavat, että Varilrix on immunogeeninen näissä populaatioissa, vaikka tietyissä kohdepopulaatioissa serokonversionopeus saattaa pienentyä terveisiin henkilöihin nähden. GSK:n rahoittamasta tutkimuksesta, joka tehtiin loppuvaiheen kroonista maksasairautta sairastavilla lapsilla, saadut tiedot osoittavat, että vesirokkovasta-aineiden pysyvyys vaikutti

liittyvän kliinisen sairauden vakavuuteen [Nithichaiyo, 2001<sup>4</sup>]. Tämä havainto osoitti, että tietyille henkilöille, joilla on suuri riski saada vaikea-asteinen vesirokko, lisäannokset voivat olla tarpeen.

Sitä, montako lisäannosta on mahdollisesti annettava, ei kuitenkaan voida sanoa tarkasti, koska se määräytyy kunkin potilaan immunologisen vasteen mukaan ja on siksi määritettävä tapauskohtaisesti. Peräkkäisten annosten välillä on oltava aina kuitenkin vähintään neljä viikkoa aikaa. Annosten määrä on päätettävä hoitavan lääkärin harkinnan perusteella. Vesirokkovasta-aineiden mittaaminen säännöllisin väliajoin rokottamisen jälkeen voi auttaa yksilöimään ne henkilöt, joille uudelleenrokottamisesta voi olla hyötyä.

Lääkevalmistekomitea arvioi esitetyt tiedot ja päätti, että niitä henkilöitä koskevat annostussuosituksen, joilla on suuri riski saada vaikea-asteinen vesirokko, ovat asianmukaiset ja riittävästi perustellut.

#### Muut valmisteyhteenvedon kohdat

Myyntiluvan haltijat keskustelivat valmisteyhteenvedon kohdassa 4.3 olevia vasta-aiheita tukevista tiedoista. Lääkevalmistekomitea hyväksyi niiden säilyttämistä valmisteyhteenvedossa koskevat perustelut niiden henkilöiden osalta, joilla on vaikea humoraalinen tai soluvälitteinen (primaarinen tai hankittu) immuunipuutos ja/tai jotka ovat aiemmin saaneet yliherkkyysoireita vaikuttavasta aineesta, jostakin valmisteen apuaineesta tai neomysiinistä. Varilrixia ei saa käyttää myöskään raskauden aikana, ja raskaaksi tulemista on vältettävä kuukauden ajan rokotuksen jälkeen.

Valmisteyhteenvedon kohdassa 4.4 (varoitukset) on yhteenveto seuraavista pääkategorioista: henkilöt, joilla on akuutti vaikea kuumesairaus; pyörtymisen esiintyvyys; anafylaktiset reaktiot; alkoholin ja muiden desinfioivien aineiden käyttö; altistuksen jälkeinen profylaksi; suojaava immuunivaste; läpilyöntitapaukset; vesirokkoviruksen Oka-kannan leviäminen; terveille kontakteille ilmaantuva ihottuma; henkilöt, joilla on suuri riski saada vaikea-asteinen vesirokko ja disseminoitunut sisäelimiin levinnyt vesirokko.

Valmisteyhteenvedon kohdassa 4.5 (Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa) on yhteenveto seuraavista seikoista: tuberkuloositautaus, yhteisvaikutukset immunoglobuliineja tai verensiirron saaneilla potilailla sekä salisylaatteihin ja muiden rokotteiden käyttöön liittyvä yhteisvaikutus.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi yhteisen sanamuodon hedelmällisyyden, raskauden ja imetyksen osalta (kohta 4.6). Ihmisiä koskevia kliinisiä tietoja hedelmällisyydestä ei ole saatavilla.

Lääkevalmistekomitea on hyväksynyt yhdenmukaistetun version valmisteyhteenvedon kohdasta 4.8, joka koskee haittavaikutuksia.

Myös kohdat 4.7 (Vaikutukset ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn), 4.9 (Yliannostus), 5.1 (Farmakodynamiikka), 5.2 (Farmakokinetiikka) ja 5.3 (Prekliiniset tiedot turvallisuudesta) on yhdenmukaistettu.

Lisäksi valmisteyhteenvedoa päivitettiin siten, että se on nyt uusimman QRD-mallipohjan mukainen.

#### Pakkausseloste

Pakkausselostetta muutettiin valmisteyhteenvedoon tehtyjen muutosten mukaisesti.

---

<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.

## **Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea toteutti direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen menettelyn.
- Komitea tarkasteli Varilrixin ja sen muiden kauppanimien osalta havaittuja eroja, joita oli käyttöaiheissa, annostuksessa ja yhteisvaikutuksissa, sekä valmistetietojen muita kohtia.
- Komitea arvioi kaikki tiedot, jotka myyntiluvan haltija oli toimittanut valmistetietojen ehdotetun yhdenmukaistamisen tueksi.
- Komitea hyväksyi Varilrixin ja sen muiden kauppanimien yhdenmukaistetut valmistetiedot.

Lääkevalmistekomitea suositteli Varilrixin ja sen muiden kauppanimien myyntiluvan ehtojen muuttamista. Niitä koskevat valmistetiedot esitetään liitteessä III (ks. liite I).

Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että Varilrixin ja sen muiden kauppanimien hyöty-riskisuhde on yhä suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään edellä hyväksytyt muutokset.