

**II. melléklet**  
**Tudományos következtetések**

## Tudományos következtetések

A Varilrix egy liofilizált élővírus-vakcina, amely hatóanyagként a legyengített Varicella Zoster vírus (VZV) Oka törzsét tartalmazza. Minden adag legalább 103,3 PFE vakcina vírust tartalmaz a lejárat időpontjában.

A Varilrix-et az EU 21 tagállamában, valamint Izlandon, Norvégiában és az Egyesült Királyságban (hivatkozás az I. mellékletre) engedélyezték kizárólag nemzeti szintű eljárásokon keresztül.

A termék nemzeti kísérőirataiból készített angol fordítások elemzését követően a forgalombahozatali engedély jogosultja eltéréseket azonosított, és arra a következtetésre jutott, hogy a fent említett gyógyszer, a Varilrix (és kapcsolódó nevek) kísérőiratai nem azonosak az összes EU tagállamban/Izlandon/Norvégiában/az Egyesült Királyságban, ahol engedélyezték. Az eltérések a következő pontokban fedezhetők fel: javallat, az alkalmazás módja, ellenjavallatok, különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések, más gyógyszerekkel való kölcsönhatások, terhesség és szoptatás, nemkívánatos hatások, valamint a farmakodinámiás tulajdonságok.

Tekintettel a fenti gyógyszer engedélyezésére vonatkozóan említett eltérésekre, 2020. május 29-én a Varilrix és kapcsolódó nevek forgalombahozatali engedélyének jogosultja értesítette az Európai Gyógyszerügynökséget (EMA) a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerinti betérjesztési kérelemről, melynek célja ezen eltérések EU-n belüli harmonizálása.

### A CHMP általi tudományos értékelés átfogó összegzése

Csak a legjelentősebb változások részletezése szerepel az alábbiakban. Ugyanakkor a kísérőiratok összes pontjának harmonizációja megtörtént.

#### 4.1 pont – Terápiás javallatok

##### *Egészséges személyek varicella elleni aktív immunizálása*

A javallat 9 hónapos kortól való alkalmazhatóságának alátámasztására benyújtották az MMRV-018 vizsgálat immunogenitási és biztonságossági adatait; ezen vizsgálatban a Varilrix-et egészséges gyermekeknél alkalmazták, akik az első oltás beadásának idején 9–10 hónaposak voltak. A vizsgálat során a legalább 9 hónapos alanyok 2 adagot kaptak (3 hónap különbséggel) a Priorix-Tetra vakcinából, vagy a Priorix és a Varilrix kombinációból. Röviden összefoglalva: ebből a vizsgálatból azt a következtetést lehetett levonni, hogy 2 adag Varilrix immunválaszt idézett elő a korábban szeronegatív alanyok 100%-ánál; a biztonságossági eredmények pedig azt mutatták, hogy a Varilrix vakcinát jól tolerálták a csecsemők 9 hónapos kortól; biztonságossági aggályt nem azonosítottak.

A CHMP áttekintette az összes rendelkezésre álló adatot, és arra az álláspontja jutott, hogy a gyermekek 9 hónapos életkortól kezdve olthatók. Ugyanakkor a vakcinának a klinikai betegség elleni hatásosságát csak 12–22 hónapos korú gyermekeknél mutatták ki, fiatalabbaknál nem. A 9–11 hónapos korú gyermekekre vonatkozóan csak immunogenitási vizsgálatok állnak rendelkezésre. Ezért 9–11 hónapos korú gyermekek számára helyénvalóbb a vakcinázást csak kivételes körülmények esetén javasolni.

A többi korcsoportra, vagyis a 12 hónapos és idősebb személyekre vonatkozóan a Varilrix hatásossági adatai a nagy, véletlen besorolásos, több országra kiterjedő OKA-H-179 vizsgálaton (illetve ennek a vizsgálatnak a kiterjesztett vizsgálaton: OKA-H-180 EXT179 1 éves, OKA-H-181 EXT179 2 éves, valamint OKA-H-182 EXT179 4–10 éves) alapulnak; a vizsgálatban egészséges gyermekek vettek részt, akik az első oltás idején 12–22 hónapos korúak voltak, és 1 adag Varilrix-et vagy 2 adag Priorix-Tetra-t vagy 2 adag Priorix-et kaptak aktív kontrollként, és a vakcinázástól számított 10 évig megfigyelés alatt tartották őket.

A Varilrix hatékonysági adatai a bármely, közepesen súlyos vagy súlyos varicella-betegség elleni hatékonysági becslésekre vonatkozóan publikált adatokon alapulnak, 1 vagy 2 adag varicella-tartalmú vakcina különféle valós helyzetekben történő beadása után. A Varilrix vakcina hatékonyságát különböző helyzetekben (járványkitörési, esetkontroll-, adatbázis-, megfigyelési és modellezési vizsgálatokban) értékelték, amelyek közül a járványvizsgálatok a legnagyobb számúak a varicella elleni vakcina valós körülmények közötti hatásának becsléséhez.

A rendelkezésre álló adatok értékelését követően a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Varilrix alkalmazása egészséges személyek varicella elleni aktív immunizálására indokolt, és a javallat elfogadhatónak tekinthető.

#### *Poszt-expozíciós profilaxisra (PEP) vonatkozó javallat*

A varicella oltás gyors immunválaszt vált ki, ami lehetővé teszi a poszt-expozíciós profilaxist.

A fenti javallatban a hatásosságot alátámasztó legfontosabb bizonyítékok egy olyan vizsgálatból származnak, amely a Varilrix vakcina poszt-expozíciós hatásosságát értékelte [Mor, 2004<sup>1</sup>]. A PEP javallat alátámasztására a forgalombahozatali engedély jogosultja benyújtotta az említett vizsgálatból származó adatok összefoglalását.

Ez a kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat azt igazolta, hogy az egyes csoportok között szignifikáns különbség volt a betegség súlyosságában azon gyermekek körében, akiknél kialakult a varicella: a Varilrix 80%-os védőhatást biztosított a közepesen súlyos, illetve a súlyos betegséglefolyás ellen. A Varilrix poszt-expozíciós alkalmazása azonban nem akadályozta meg a betegség kialakulását, amikor olyan gyermekeknek adták be, akik aktív varicella-fertőzésben szenvedő testvérükkel érintkeztek, ugyanis az expozíció után 72 órán belül beoltott gyermekek 41%-ánál kialakult a betegség, ami hasonló a placebo-csoportban megfigyelt arányhoz (45%).

További bizonyítékként arra nézve, hogy a Varilrix megakadályozhatja a varicella kialakulását, illetve csökkentheti a betegség súlyosságát, a forgalombahozatali engedély jogosultja 2 újabb vizsgálatból származó adatokat is benyújtott, amelyekben Varilrix-et, valamint más Oka varicella törzseket tartalmazó vakcinákat alkalmaztak [Brotons, 2010<sup>2</sup>, Pinochet, 2012<sup>3</sup>].

A Varilrix vakcina PEP célú alkalmazására vonatkozó további bizonyítékok számos szabályozó hatóság (pl. WHO, EMA) és közegészségügyi ügynökség jelenlegi ajánlásaiból származnak.

A benyújtott adatok és bizonyítékok értékelése alapján a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Varilrix alkalmazása poszt-expozíciós profilaxis céljára indokolt, és a javallat elfogadhatónak tekinthető.

#### *Javallat a súlyos varicella fokozott kockázatának kitett betegek esetében*

A -20°C-on tárolt gyógyszerformával végzett klinikai vizsgálatok, valamint a (2°C – 8°C-on tárolt) módosított gyógyszerformával végzett újabb vizsgálatok arra utalnak, hogy a Varilrix immunogén és jól tolerált a különféle krónikus betegségekben szenvedő, továbbá a betegség vagy immunuszuppresszív kezelés miatt legyengült immunrendszerű személyek által, bár a vakcinázást követően egyes célpopulációkban a szerokonverziós arány alacsonyabb lehet az egészséges alanyoknál megfigyelnél. Ez a megfigyelés rámutatott, hogy bizonyos magas kockázatú populációk esetében további adagokra

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

lehet szükség [Levin, 2008]. Egyetlen vizsgált csoportban sem volt olyan adat, amely arra utalt volna, hogy a Varilrix-szel végzett oltás hátrányosan befolyásolta volna az alapbetegség alakulását.

A benyújtott adatok és bizonyítékok értékelése alapján a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Varilrix alkalmazása a súlyos varicella fokozott kockázatának kitett személyek esetében megfelelően indokolt, és a javallat elfogadhatónak tekinthető.

A CHMP azonban azt is megállapította, hogy erre a populációra vonatkozóan a 4.1 pontban a javallatnak az alábbi szövegezést kell kapnia:

„A súlyos varicella fokozott kockázatának kitett személyek (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont)”,

mivel ez pontosabban meghatározott javallatnak tekinthető.

A javasolt szöveg többi része magyarázó jellegű, ezért azokat az alkalmazási előírás egyéb pontjaiba kell áthelyezni.

#### 4.2 pont – Adagolás és alkalmazás

##### Egészséges személyek

##### *9– 11 hónapos életkorú csecsemők*

A 9–11 hónapos korú csecsemők számára javasolt adagolást alátámasztó adatok az MMRV-018 vizsgálaton alapulnak. Ahogy a fenti 4.1 pontban is szerepel, ebben a vizsgálatban az alanyok 9 hónapos kortól kezdve 2 adag vakcinát kaptak, 3 hónap különbséggel.

A CHMP értékelte a benyújtott adatokat, és arra a következtetésre jutott, hogy a 9–11 hónapos korú csecsemők számára javasolt adagolás helyénvaló és megfelelően indokolt.

12 hónapos kort betöltött gyermekek, serdülők és felnőttek

Gyermekeknél a 2 adagos jelenlegi ajánlást alátámasztó, rendelkezésre álló immunogenitási adatok az OKA-H-186, MMRV-018, MMRV-046 és MMRV-047 vizsgálatokon alapulnak, melyekben a Varilrix egyszeri dózisa sub cutan beadva immunogénnek mutatkozott 9 hónap és 6 év közötti életkorú egészséges csecsemőknél, illetve gyermekeknél, de az immunválasz mértéke nagyobb volt, amikor 2 Varilrix adagot alkalmaztak.

A Varilrix valós körülmények közötti hatékonyságát számos különböző vizsgálati elrendezéssel végzett, beavatkozással nem járó vizsgálatban igazolták (járványkitörési, esetkontrollos, megfigyeléses, adatbázis- és modellezési vizsgálatok); és megerősítették, hogy 2 adag Varilrix alkalmazását követően magasabb szintű a védelem és csökken a varicellás esetek előfordulási gyakorisága, mint egyetlen adag alkalmazásakor.

A fenti adatok alapján a CHMP megállapította, hogy a varicella-betegség elleni optimális védelem biztosítása érdekében 9 hónapos kortól kezdve a csecsemők és a gyermekek, valamint a serdülők és a felnőttek esetében a 2 adagos séma megfelelően igazolt.

##### A súlyos varicella fokozott kockázatának kitett személyek

A súlyos varicella fokozott kockázatának kitett személyeknél a további dózis alkalmazásának szükségessége a Varilrix azon klinikai vizsgálatainak alapul, amelyeket különféle krónikus betegségekben szenvedő, illetve betegség vagy immunszuppresszív kezelés miatt legyengült immunrendszerű betegekkel végeztek. Az adatok azt mutatják, hogy a Varilrix ezekben a populációkban immunogén, bár a vakcinázás után a szerokonverziós arány egyes célcsoportokban alacsonyabb lehet az egészséges alanyoknál tapasztaltnál. Egy, a GSK által támogatott, végstádiumú krónikus májbetegségben szenvedő gyermekekkel végzett vizsgálatból származó adatok arra utalnak, hogy az anti-varicella antitestek perzisztenciája általában a klinikai betegség súlyosságával korrelál

[Nithichaiyo, 2001<sup>4</sup>]. Ez a megfigyelés rámutat arra, hogy a súlyos varicella fokozott kockázatának kitett bizonyos személyek esetében további adagokra lehet szükség.

Az esetlegesen beadandó további adagok száma nem határozható meg, mivel az függ az egyes alanyok immunválaszától, tehát személyre szabva kell meghatározni, de mindenképpen ki kell várni az adagok beadása között a minimum 4 hetet. Az adagok számát a kezelőorvos döntése alapján kell meghatározni. Az immunizálás után a varicella elleni antitestek rendszeres mérése hasznos lehet azon személyek azonosítására, akik számára kedvező lehet az újbóli immunizálás.

A CHMP értékelte a benyújtott adatokat, és arra a következtetésre jutott, hogy a súlyos varicella fokozott kockázatának kitett személyekre vonatkozó adagolási ajánlások helyénvalóak és megfelelően indokoltak.

#### Az alkalmazási előírás egyéb pontjai

A forgalombahozatali engedélyek jogosultjai megvitatták az alkalmazási előírás 4.3 pontjában szereplő ellenjavallatok alátámasztására szolgáló adatokat, és a CHMP egyetértett azzal, hogy az alkalmazási előírásban meg kell tartani azokat a súlyos humorális vagy celluláris (primer vagy szerzett) immunhiányos betegségben szenvedő betegek, illetve azon betegek számára, akiknek a kórelőzményében előfordult már túlérzékenység a hatóanyaggal, a vakcina bármely segédanyagával vagy neomicinnel szemben. Ezenkívül a Varilrix nem alkalmazható terhesség alatt, és az oltás után 1 hónapig kerülni kell a teherbe esést.

Az alkalmazási előírás 4.4 pontja (Figyelmeztetések) összefoglalásra került, hogy szerepeljenek benne a következő fő kategóriák: akut, súlyos lázas betegségben szenvedő betegek, ájulás, anafilaxiás reakciók, alkohol és egyéb fertőtlenítőszer használata, poszt-expozíciós profilaxis, protektív immunválasz, áttöréssel járó esetek, az Oka varicella vakcina vírus átvitele, kiütések egészséges személyeknél, a súlyos varicella fokozott kockázatának kitett személyek, valamint disszeminált varicella belső szervek érintettségével.

A más gyógyszerekkel való kölcsönhatások (Alkalmazási előírás, 4.5 pont) összefoglalásra kerültek a következők szerint: kölcsönhatás a tuberkulinpróbával, kölcsönhatások olyan személyeknél, akiket immunglobulinokkal vagy vértranszfúzióval kezeltek, kölcsönhatás szalicilátokkal, valamint alkalmazás más vakcinákkal együttesen.

A CHMP elfogadta a termékenységre, a terhességre és a szoptatásra vonatkozó információk (Alkalmazási előírás, 4.6 pont) egységes szövegét. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a humán termékenységre vonatkozóan.

A CHMP jóváhagyta az alkalmazási előírás nemkívánatos eseményekre vonatkozó 4.8 pontjának harmonizált változatát.

Szintén harmonizálták a következő pontokat: 4.7 (A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre), 4.9 (Túladozások), 5.1 (Farmakodinámiás tulajdonságok), 5.2 (Farmakokinetikai tulajdonságok) és 5.3 (A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei).

Ezenkívül az alkalmazási előírást a legfrissebb QRD templátnak megfelelően is módosították.

#### Betegtájékoztató

A betegtájékoztató az alkalmazási előírás változásainak megfelelően módosításra került.

---

<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.

## **A CHMP véleményének indoklása**

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerint indított betérjesztést.
- A bizottság megvizsgálta a Varilrix-re és kapcsolódó nevekre vonatkozóan azonosított eltéréseket a javallatokban, az adagolásban, a kölcsönhatásokban, valamint a kísérőiratok egyéb pontjaiban.
- A bizottság áttekintette a forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott, a kísérőiratok javasolt harmonizációját alátámasztó adatok összességét.
- A bizottság jóváhagyta a Varilrix-re és kapcsolódó nevekre vonatkozó harmonizált kísérőiratokat.

A CHMP javasolta a Varilrix és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalombahozatali engedélyeinek módosítását, amelyekhez a kísérőiratok a III. mellékletben szerepelnek.

Ennek megfelelően a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Varilrix és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja kedvező marad, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.