



(18076) VARILRIX, GlaxoSmithKline AG

Änderung der Limitierung von (18076) VARILRIX per 1. Januar 2023

1 Zulassung Swissmedic

VARILRIX wurde von Swissmedic per 13. Oktober 2022 mit folgender Indikation zugelassen:

„Gesunde Personen

Varilrix ist indiziert für die aktive Immunisierung von gesunden Kindern ab dem vollendeten 12. Lebensmonat, Jugendlichen und Erwachsenen gegen Varizellen (Windpocken).

Varilrix kann unter besonderen Umständen ab einem Alter von 9 Monaten verabreicht werden (z.B. in Übereinstimmung mit nationalen Impfeempfehlungen, in epidemischen Situationen, oder wenn für das Kind ein hohes Risiko besteht, an einer schweren Varizella zu erkranken, oder wenn es in einem nahen Kontakt zu einem Risikopatienten steht).

Risikopatienten und gesunde Kontaktpersonen

Varilrix ist indiziert für die aktive Immunisierung von Risikopatienten sowie von nicht-immunen Personen, welche in engem Kontakt mit diesen leben.

Patienten mit akuter Leukämie

Patienten mit akuter Leukämie sind bei einer Varizelleninfektion besonders gefährdet und sollten, wenn sie noch nie an Varizellen erkrankt, beziehungsweise seronegativ sind, geimpft werden.

Wenn die Patienten in der akuten Phase der Leukämie immunisiert werden, sollte die Chemotherapie während einer Woche vor und einer Woche nach der Impfung unterbrochen werden. Patienten unter Strahlentherapie sollten normalerweise nicht während der Behandlungsphase geimpft werden.

Patienten werden in der Regel dann geimpft, wenn sie sich in einer kompletten hämatologischen Remission befinden. Es soll geimpft werden, wenn die totale Lymphozytenzahl mindestens $1'200 \text{ pro mm}^3$ beträgt oder kein Hinweis für das Fehlen der zellulären Immunkompetenz besteht.

Patienten unter immunsuppressiver Therapie

Für einen schweren Verlauf der Varizelleninfektion besonders empfindlich sind Patienten mit immunsuppressiver Therapie (Kortikosteroid-Therapie eingeschlossen), bei bösartigen Tumoren oder bei schwerwiegenden chronischen Erkrankungen (wie z.B. chronische Niereninsuffizienz, Autoimmunerkrankungen, Kollagenosen, schweres Bronchialasthma).

Es soll geimpft werden, wenn die totale Lymphozytenzahl mindestens $1'200 \text{ pro mm}^3$ beträgt oder kein anderer Mangel an zellulärer Immunkompetenz besteht.

Patienten mit geplanter Organtransplantation

Wenn eine Organtransplantation in Betracht gezogen wird (z.B. Nierentransplantation), sollte die Impfung ca. 6 – 8 Wochen vor der Verabreichung der immunsupprimierenden Therapie durchgeführt werden.

Patienten mit chronischer Erkrankung

Andere chronische Erkrankungen wie Störungen des Metabolismus oder des endokrinen Systems, chronische Lungenerkrankungen und kardiovaskuläre Erkrankungen, Mukoviszidose und neuromuskuläre Anomalien können ebenfalls prädisponierende Faktoren für einen schweren Verlauf einer Varizelleninfektion sein. In solchen Fällen kann die Varizellen-Impfung schwere Komplikationen verhindern.

Gesunde Kontaktpersonen

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern
Postadresse: 3003 Bern
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



Empfindliche gesunde Kontaktpersonen sollten geimpft werden, um das Risiko einer Übertragung des Virus auf die Risikopatienten zu reduzieren. Dabei sind die Eltern und Geschwister von Risikopatienten, das medizinische und paramedizinische Personal sowie andere Personen, welche in nahem Kontakt zu Varizellen- oder Risikopatienten stehen, miteingeschlossen.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

VARILRIX ist ein Impfstoff zur aktiven Immunisierung gegen Varizellen.

Studie 1

Goh P et al. Safety and immunogenicity of early vaccination with two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine in healthy children from 9 months of age. Infection 35.5 (2007): 326-333.

In diese offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie (Nichtunterlegenheitsstudie) wurden gesunde Kinder eingeschlossen, welche an den Monaten 0 und 3 entweder MMRV-Impfstoff oder MMR + V-Impfstoff 1:1 randomisiert erhielten:

- MMRV (n= 153)
- MMR + V (n=147)

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bzw. vor der Verabreichung der Erstimpfung, zeigten sich nur bei wenigen Probanden Antikörper gegenüber Masern (1.0%), Mumps (1.7%), Röteln (1.0%) und Varizellen (1.4%). Diese Probanden wurden aus der Population zur Beurteilung der Immunogenität der Impfungen ausgeschlossen. Die Ergebnisse beziehen sich somit ausschliesslich auf diese reduzierte Population.

Einschlusskriterien:

Gesunde Kinder (männlich oder weiblich) im Alter von 9-10 Monaten zum Zeitpunkt der ersten Impfung

Ausschlusskriterien:

- Frühere Masern, Mumps, Röteln und/oder Varizellen Impfung, Infektion oder bekannte Exposition innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienbeginn
- Jegliche Behandlung mit anderen Prüfpräparaten oder nicht-zugelassenen Arzneimitteln oder Impfstoffen ausserhalb der im Rahmen der Studie verwendeten Substanzen innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn und bis zum Abschluss der Studie, mit Ausnahme einer oralen Polio Impfung.
- Vorgeschichte allergischer Erkrankungen oder Reaktionen, die durch einen Bestandteil des Impfstoffs verschlimmert werden könnten
- Chronische Verabreichung von Immunsuppressiva oder anderen immunmodulatorischen Substanzen über > 14 Tage während der Studie
- Probanden mit einer rektalen Körpertemperatur ≥ 38.0 °C oder einer oral bzw. axillar gemessenen Körpertemperatur ≥ 37.5 °C zum Zeitpunkt der Impfung
- Jegliche bestätigte oder vermutete immunsuppressive Erkrankung oder ein immundefizienter Zustand, einschliesslich einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), oder eine familiäre Vorgeschichte angeborener oder vererbter Immunschwäche

Als primärer Endpunkt wurden die Serokonversionsraten 42 Tage nach der ersten Dosis erfasst:

	MMRV %, (95% CI)	MMR + V %, (95% CI)
Masern (≥ 150 mIU/ml)	93.3% (87.6, 96.9)	92.6% (86.5, 96.6)
Mumps (≥ 231 IU/ml)	85.0% (77.7, 90.5)	91.5% (85.0, 95.9)
Röteln (≥ 4 IU/ml)	100% (97.3, 100)	100% (97.0, 100)
Varizellen (≥ 4 IU/ml)	100% (97.1, 100)	99.1% (95.1, 100)

Die Differenz der Serokonversionsrate betrug:
0.66% (95% CI: -7.48, 9.81) bei Anti-Masern

-6.56% (95% CI: -16.93, 3.10) bei Anti-Mumps
 0.0% (95% CI: -4.88, 4.38) bei Anti-Röteln
 0.9% (95% CI: -3.90, 7.12) bei Anti-Varizellen

Als ein sekundärer Endpunkt wurden die Serokonversionsraten 42 Tage nach der zweiten Dosis erfasst:

	MMRV %, (95% CI)	MMR + V %, (95% CI)
Masern (≥ 150 mIU/ml)	100% (97.3, 100)	100% (97.0, 100)
Mumps (≥ 231 IU/ml)	100% (97.3, 100)	99.2% (95.5, 100)
Röteln (≥ 4 IU/ml)	100% (97.3, 100)	100% (97.0, 100)
Varizellen (≥ 4 IU/ml)	100% (97.3, 100)	100% (96.9, 100)

Die Differenz der Serokonversionsrate betrug:

0% (95% CI: -4.88, 4.38) bei Anti-Masern
 -0.83% (95% CI: -3.76, 6.51) bei Anti-Mumps
 0.0% (95% CI: -4.88, 4.38) bei Anti-Röteln
 0% (95% CI: -4.90, 4.61) bei Anti-Varizellen

Zudem wurde das geometrische Mittel der Antikörpertiter (GMT) als sekundärer Endpunkt erfasst:

GMT nach 1. Dosis		
	MMRV GMT, (95% CI)	MMR + V GMT, (95% CI)
Masern (≥ 150 mIU/ml)	2907.7, (2388.9, 3539.3)	1188.5 (975.5, 1447.9)
Mumps (≥ 231 IU/ml)	977.8 (798.3, 1197.6)	974.5 (812.2, 1169.2)
Röteln (≥ 4 IU/ml)	64.0 (55.9, 73.3)	72.1 (62.9, 82.8)
Varizellen (≥ 4 IU/ml)	406.4 (345.0, 478.6)	454.7 (381.1, 542.5)

GMT nach 2. Dosis		
	MMRV GMT, (95% CI)	MMR + V GMT, (95% CI)
Masern (≥ 150 mIU/ml)	4199.7, (3749.0, 4704.6)	2006.3 (1771.0, 2272.9)
Mumps (≥ 231 IU/ml)	2140.7 (1851.1, 22475.7)	1659 (1431.5, 1922.6)
Röteln (≥ 4 IU/ml)	98 (89.9, 107.0)	105.6 (97.7, 114.2)
Varizellen (≥ 4 IU/ml)	4074.7 (3559.0, 4665.1)	2289.8 (1942.7, 2698.9)

Die GMTs für Antikörper gegen alle Impfantigene stiegen in beiden Gruppen nach Verabreichung der zweiten Impfdosis an. Am deutlichsten war dies bei den Anti-Varizellen-Antikörpern, die in der MMRV-Gruppe um das 10.4-fache (95% CI: 8.65–12.41) und in der MMR+V-Gruppe um das 5.2-fache (95% CI: 4.14–6.53) anstiegen, verglichen mit dem 2.2-fachen Anstieg der Anti-Masern-, Anti-Mumps- und Anti-Röteln-Antikörper nach der zweiten Dosis.

Medizinische Leitlinien

BAG-Bulletin 44/2022

Impfempfehlungen

[...]

a) Als **Basisimpfung** wird eine erste Dosis eines **MMRV-Impfstoffs** (alternativ: MMR+V) für alle Säuglinge im Alter von **9 Monaten** empfohlen. Die **zweite Dosis MMRV** (alternativ: MMR+V) soll im Alter von **12 Monaten** verabreicht werden. Falls die erste Dosis im Alter von >9 Monaten verabreicht wird, sollte die zweite Dosis im Abstand von mindestens 4 Wochen, jedoch nicht vor dem Alter von **12 Monaten** verabreicht werden.

b) Ausserdem wird eine **Nachholimpfung (1 bzw. 2 Dosen)** gegen **Varizellen** allen empfänglichen* Personen im Alter zwischen **13 Monaten und 39 Jahren** (d.h. vor ihrem 40. Geburtstag) empfohlen, welche bislang anamnestisch noch nicht an Varizellen erkrankt waren und die noch nicht insgesamt zwei Impfdosen erhalten hatten.

Darüber hinaus wird die Varizellenimpfung auch für empfängliche* enge Kontaktpersonen (im Haushalt oder im Gesundheitswesen tätige Personen) von Empfängerinnen und Empfängern von Blutstammzellen oder für schwer immungeschwächte Patientinnen und Patienten aus anderen Gründen empfohlen.

Eine **postexpositionelle Prophylaxe (1 bzw. 2 Dosen)** soll bei allen empfänglichen* Personen, die VZV ausgesetzt waren, so bald wie möglich, idealerweise innert 72 Stunden (=3 Tagen) und maximal innert 5 Tagen nach Exposition begonnen werden, um eine Varzellenerkrankung zu verhindern oder zumindest deren Verlauf zu mildern.

*) Als **empfänglich** gelten alle nicht immunen Personen, die jünger als 40 Jahre sind, d.h. mit negativer Varzellen-Anamnese oder mit negativer IgG-Serologie gegenüber VZV.

Antikörpertests/Serologie:

Es wird im Allgemeinen keine VZV-Serologie empfohlen, weder vor noch nach einer Impfung mit einem varizellenhaltigen Impfstoff, auch nicht bei Nachholimpfungen. Einzig bei Unklarheiten hinsichtlich der Varzellenanamnese und/oder früherer Impfungen kann eine Varzellen-IgG-Serologie zur Klärung des Immunstatus bei immungeschwächten Personen, bei schwangeren Frauen oder bei Jugendlichen und Erwachsenen in Betracht gezogen werden.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Die Wirksamkeit von VARILRIX wurde in Kombination mit einem MMR-Impfstoff mit einem MMRV-Impfstoff verglichen.

Die Verabreichung von zwei Dosen des MMRV-Impfstoffs im Alter von 9 und 12 Monaten löste eine ähnliche Immunreaktion in Form von Serokonversionsraten aus wie zugelassene MMR- und V-Impfstoffe, die gleichzeitig als separate Injektionen verabreicht wurden.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Impfung mit MMRV zeigte eine zu MMR + V nicht-unterlegene Wirksamkeit gemessen an den Serokonversionsraten für die vier enthaltenen Viren.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Es wird wie bisher eine Packung mit einer Dosis angeboten.

Eine Impfdosis beträgt 0.5 ml des rekonstituierten Impfstoffes. Um den optimalen Schutz gegen Varizellen zu gewährleisten, werden für Kinder ab dem vollendeten 9. Lebensmonat, Jugendliche und Erwachsene 2 Impfdosen empfohlen. Die beiden Dosen sollten vorzugsweise in einem Abstand von 6 Wochen verabreicht werden. Unter keinen Umständen darf der Abstand weniger als 4 Wochen betragen. Eine Impfdosis VARILRIX kann an Impflinge verabreicht werden, die bereits vorgängig eine Einzeldosis eines anderen Varizellen-Impfstoffes erhalten haben und umgekehrt.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA

Varilrix has been authorised in the EU via national procedures. This has led to inconsistency across Member States in the way the medicine can be used, as seen in the differences in the prescribing information [summary of product characteristics (SmPC), labelling and package leaflet] in the countries where the medicine is marketed. On 29 May 2020, GlaxoSmithKline Biologicals, the company that markets Varilrix, referred the matter to EMA in order to harmonise the marketing authorisations for Varilrix in the EU.

After considering the available data on the use of Varilrix, the Agency concluded that the SmPC should be harmonised. The areas harmonised include:

4.1 Therapeutic indications

Varilrix can be given from the age of 12 months to protect against chickenpox (varicella). In some circumstances, it can also be used to vaccinate infants from 9 months of age.

Varilrix can also be used within 3 days of exposure to a person with chickenpox; this may help prevent chickenpox or reduce the severity of disease.

Varilrix can be given to individuals at high risk of severe chickenpox.

Beurteilung ausländischer Institute

HAS

D'après le calendrier vaccinal en vigueur :

« La vaccination généralisée contre la varicelle des enfants à partir de l'âge de 12 mois n'est pas recommandée dans une perspective de santé publique.

La vaccination contre la varicelle est recommandée pour :

- les adolescents âgés de 12 à 18 ans n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle ou dont l'histoire est douteuse ; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué dans ce cas ;

- les femmes en âge de procréer, notamment celles ayant un projet de grossesse, et sans antécédent clinique de varicelle ; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué ;

- les femmes n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) dans les suites d'une première grossesse ;

- toute personne sans antécédent de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, en contact étroit avec des personnes immunodéprimées (les sujets vaccinés doivent être informés de la nécessité, en cas de rash généralisé, d'éviter les contacts avec les personnes immunodéprimées pendant 10 jours) ;

- les enfants candidats receveurs, dans les six mois précédant une greffe d'organe solide, sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative (avec deux doses à au moins un mois d'intervalle, et en pratiquant une surveillance du taux d'anticorps après la greffe).

La vaccination contre la varicelle est contre-indiquée pendant la grossesse. La grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination : il convient de conseiller aux femmes ayant l'intention de débiter une grossesse de différer leur projet. »

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM, uniquement dans les populations et selon les schémas vaccinaux recommandés par le Haut Conseil de la santé publique.

Medizinischer Bedarf

Varicella-Zoster-Viren sind weltweit verbreitet. In der Schweiz treten Windpocken das ganze Jahr über auf. Praktisch die ganze erwachsene Bevölkerung (98%) weist Antikörper gegen das Virus auf, hat also die Krankheit bereits in der Kindheit durchgemacht. Von den Personen, die erst mit 16 Jahren oder älter erkranken, müssen jährlich etwa 50 aufgrund von Komplikationen hospitalisiert werden und bei den über 16-Jährigen sterben etwa 20 pro 100'000 daran, was ca. 10- bis 20-mal häufiger als bei Kindern der Fall ist.

VARILRIX eignet sich für die Anwendung gemäss Impfplan. VARILRIX ist für Personen ab 12 Monaten indiziert, kann aber unter besonderen Umständen ab einem Alter von 9 Monaten verabreicht werden, z.B. wenn eine Impfung in den nationalen Impfprogrammen vorgesehen ist oder in epidemischen Situationen.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Varizellen-Impfung ist seit dem 1. Januar 2023 als Basis- und Nachholimpfung in Art. 12a KLV aufgeführt. VARILRIX kann gemäss Fachinformation als Basisimpfung für Säuglinge im Alter von 9 bis 12 Monaten angewendet werden. Die Immunisierung kann mit der bestehenden Packung durchgeführt werden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:

„Die Kostenübernahme der Impfstoffe als Teil einer präventiven Massnahme im Rahmen der obligatorischen Krankenpflegeversicherung richtet sich nach den in Artikel 12a KLV für die jeweiligen Impfungen abschliessend festgelegten Voraussetzungen und erfolgt nur innerhalb der Zulassung durch Swissmedic. Bei beruflicher und reisemedizinischer Indikation erfolgt keine Kostenübernahme durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung.

Die Preise der Impfstoffe sind Höchstpreise (Art. 52 Abs. 3 KVG) und kommen bei Reihenimpfungen (z.B. im schulärztlichen Dienst) nicht zur Anwendung. In diesen Fällen gelten die von den Krankenversicherern mit den zuständigen Behörden ausgehandelten bzw. die allenfalls von den Behörden festgesetzten Tarife. Wenn der Impfstoff zu einem günstigeren Preis bezogen wird (z.B. im Rahmen von Reihenimpfungen), darf der Arzt oder die Ärztin nicht den Publikumspreis der SL verrechnen.

Die Vergünstigung muss gemäss Artikel 56 Absatz 3 KVG weitergegeben werden, ausser es bestehen Vereinbarungen nach Artikel 56 Absatz 3^{bis} KVG.“

- ohne Auflagen,
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für VARILRIX 1 Fertigspritze, 0.5 ml:

Arzneimittel	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP [Fr.]	Dosierung	Kosten [Fr.]
VARIVAX	1 Fertigspritze, 0.5 ml	43.25	1 Fertigspritze	43.25
			TQV-Niveau	43.25
			TQV-Preis (FAP)	43.25

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandspreisvergleichs (APV) mit Datum vom 17. Oktober 2022, Preisen aus 5 Referenzländern (A, B, D, F, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.05/Euro, Fr. 1.24/GBP, Fr. 0.1412/DKK und Fr. 0.1019/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
1 Fertigspritze, 0.5 ml	Fr. 39.35

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
1 Fertigspritze, 0.5 ml	Fr. 41.30	Fr. 63.80