

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 septembre 2014

VARIVAX poudre et solvant pour suspension injectable. Vaccin varicelleux vivant.

B/1 (CIP : 34009 368 764 1)

Laboratoire SANOFI PASTEUR MSD

DCI	Virus de la varicelle (souche OKA*) vivant atténué <i>*Produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5).</i>
Code ATC (2012)	J07BK01 (Vaccin varicelle, vivant atténué)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« VARIVAX est indiqué chez les sujets à partir de 12 mois pour la prévention de la varicelle. VARIVAX peut être administré aux nourrissons à partir de l'âge de 9 mois dans certaines circonstances telles que conformément au calendrier vaccinal national ou lors de situations épidémiques. VARIVAX peut aussi être administré aux sujets "réceptifs" exposés à la varicelle. Une vaccination dans les 3 jours suivant l'exposition peut prévenir une infection clinique ou modifier son développement. De plus, il existe des données limitées indiquant que la vaccination jusqu'à 5 jours après l'exposition pourrait modifier le développement de l'infection. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure de reconnaissance mutuelle)	Date de l'AMM initiale : 26/12/2003.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale.

Classement ATC	2013	
	J	anti-infectieux
	J07	Vaccins
	J07B	Vaccins viraux
	J07BK	Vaccins varicelle zona
	J07BK01	Vaccins varicelle, vivant atténué

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 15/03/2011.

Le dernier examen de VARIVAX par la Commission, en janvier 2009, faisait suite aux nouvelles recommandations de vaccination contre la varicelle émises par le Haut Conseil de la santé publique dans son avis du 5 juillet 2007 (extension de la population cible et généralisation du schéma vaccinal à 2 doses à l'ensemble des populations ciblées). Ces recommandations n'ont pas été modifiées depuis.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« VARIVAX est indiqué chez les sujets à partir de 12 mois pour la prévention de la varicelle.

VARIVAX peut être administré aux nourrissons à partir de l'âge de 9 mois dans certaines circonstances telles que conformément au calendrier vaccinal national ou lors de situations épidémiques.

VARIVAX peut aussi être administré aux sujets "réceptifs" exposés à la varicelle. Une vaccination dans les 3 jours suivant l'exposition peut prévenir une infection clinique ou modifier son développement. De plus, il existe des données limitées indiquant que la vaccination jusqu'à 5 jours après l'exposition pourrait modifier le développement de l'infection. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé les nouvelles données suivantes :

- une étude clinique ayant évalué l'immunogénicité de VARIVAX en fonction de la voie d'administration (étude X04-MMr-301).

Cette étude a évalué l'immunogénicité et la tolérance de VARIVAX administré de façon concomitante avec un vaccin rougeole-oreillons-rubéole (M-M-RVAXPRO) par voie intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC) chez des nourrissons âgés de 12-18 mois. Il s'agissait d'une étude de non infériorité, randomisée, comparative, conduite en France et en Allemagne.

Le critère principal de jugement était le taux de réponse en anticorps sériques anti-varicelle (AcV) 42 jours après la vaccination.

Au total 374 nourrissons ont reçu le vaccin par voie IM et 378 par voie SC. Les taux de réponse¹ ont été de 98,5% (IC_{95%}=96,6-99,5) dans le groupe vacciné par voie IM versus 99,4% (IC_{95%}=97,9-99,9) dans le groupe vacciné par voie SC.

Ces résultats montrent une immunogénicité comparable des deux voies d'administration (critère de non-infériorité atteint), ce qui a conduit à une modification du RCP dans ce sens.

- données d'impact des programmes de vaccination. Les données présentées sont issues de pays où la vaccination est recommandée en routine chez tous les nourrissons (Sicile², Allemagne^{3,4} et USA^{5,6,7,8}) contrairement à la France. Ont été présentées des études de surveillance de l'épidémiologie de la varicelle, de la couverture vaccinale et de l'efficacité du vaccin en vie réelle suite à l'introduction de cette vaccination. Ces données, difficilement transposables à la France, ne seront donc pas décrites.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Depuis le dernier avis rendu par la Commission, la section 4.8 Effets indésirables du RCP a été modifiée :

- la liste des événements indésirables rapportés après commercialisation a été mise à jour. Ont ainsi été ajoutés les événements suivants (fréquence indéterminée): anémie aplasique, nausées, vomissements et varicelle.
- ont été intégrées les données de tolérance issues de l'étude X04-MMr-301 ayant comparé la tolérance du vaccin administré par voie IM *versus* la voie SC. Le RCP mentionne que dans cette étude « le profil de tolérance général du vaccin administré par l'une ou l'autre des deux voies d'administration était comparable, bien que les réactions aux sites d'injection aient été moins fréquentes dans le groupe IM (20,9 %) par rapport au groupe SC (34,3 %) ».

¹ Défini par le pourcentage de sujets initialement séronégatifs (titre en AcV < 1,25 gpELISA unités/mL) devenus séropositifs (titre en AcV > 1,25 gpELISA unités/mL).

² Giammanco G et al. Universal varicella vaccination in the sicilian paediatric population : rapid uptake of the vaccination programme and morbidity trends over five years. *Eurosurveillance* 2009;14:35,1-4.

³ Siedler A et al. Impact of the routine varicella vaccination programme on varicella epidemiology in Germany. *Eurosurveillance* 2010;1-7.

⁴ Spackova M et al. Complications of varicella after implementation of routine childhood varicella vaccination in germany. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:1-3.

⁵ Seward JF et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002;287:606-11.

⁶ Guris D. Changing Varicella Epidemiology in Active Surveillance Sites—United States, 1995–2005. *J Infect Dis* 2008;197Suppl 2:S71–5.

⁷ Reynolds et al. Epidemiology of Varicella Hospitalizations in the United States, 1995–2005. *J Infect Dis* 2008;197Suppl 2:S20.

⁸ Civen R et al. Varicella Outbreak Epidemiology in an Active Surveillance Site, 1995–2005. *J Infect Dis* 2008;197:S114–9.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel printemps 2014), VARIVAX a fait l'objet de 23 801 prescriptions.

04.4 Stratégie thérapeutique

La stratégie vaccinale de prévention de la varicelle n'a pas été modifiée depuis le dernier avis rendu par la Commission en 2009. D'après le calendrier vaccinal en vigueur, validé par le Haut conseil de la santé publique (HCSP)⁹ :

« 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 ;
- les adolescents à partir de 12 ans et les adultes exposés à la varicelle, immunocompétents sans antécédent de varicelle ou dont l'histoire est douteuse (le contrôle de la sérologie étant facultatif), dans les trois jours suivant l'exposition à un patient avec éruption ;
- 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. Toute 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. »

Le schéma vaccinal recommandé est de deux doses espacées de 4 à 8 semaines ou de 6 à 10 semaines selon le vaccin utilisé.

Le HCSP recommande également la vaccination contre la varicelle pour les personnes sans antécédent de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, qui exercent les professions suivantes :

- professionnels en contact avec la petite enfance (crèches et collectivités d'enfants notamment) ;
- professions de santé en formation (à l'entrée en première année des études médicales ou paramédicales), à l'embauche ou à défaut, déjà en poste, en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de varicelle grave (immunodéprimés, services de gynéco-obstétrique, néonatalogie, pédiatrie, maladies infectieuses, néphrologie)

La Commission rappelle que les professionnels concernés peuvent être pris en charge par leur employeur selon l'article R4426-6 du code du travail : « sur proposition du médecin du travail,

⁹ Calendrier et recommandations vaccinales 2014. 22 avril 2014 (mis à jour le 15 mai 2014). www.sante.gouv.fr.

l'employeur recommande aux travailleurs non immunisés contre les agents biologiques pathogènes auxquels ils sont ou peuvent être exposés de réaliser, à sa charge, les vaccinations appropriées».

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 7 janvier 2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

► La varicelle est une maladie virale très contagieuse, caractérisée par une éruption maculo-vésiculaire. Habituellement bénigne, elle peut se compliquer par des surinfections cutanées et des atteintes pulmonaires ou neurologiques. La fréquence et la sévérité des complications sont variables en fonction de l'âge.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

► Le rapport efficacité protectrice/effets indésirables de cette spécialité est important.

► Il existe un autre vaccin varicelleux monovalent (VARILRIX).

En conséquence et compte tenu de ces éléments, le service médical rendu par ce vaccin reste important, uniquement dans les populations recommandées par le HCSP dans le calendrier vaccinal en vigueur.

05.2 Recommandations de la Commission :

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.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription.