

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Varilrix est un vaccin à virus vivant lyophilisé contenant comme substance active la souche Oka du virus varicelle-zona (VZV) atténué. Chaque dose ne contient pas moins de 103,3 UFP de virus vaccinal à la date de péremption.

Varilrix est autorisé dans vingt et un pays de l'UE, ainsi qu'en Islande, Norvège et au Royaume-Uni [UK(NI)] (référence à l'annexe I) par le biais de procédures uniquement nationales.

Après avoir analysé les traductions en anglais des informations sur le produit disponibles au niveau national pour ce médicament, le titulaire de l'AMM a identifié des divergences et est arrivé à la conclusion que les informations sur le produit relatives au médicament susmentionné, à savoir Varilrix (et dénominations associées), ne sont pas les mêmes dans tous les États membres de l'UE/Islande/Norvège/Royaume-Uni(NI), où il a été autorisé, en ce qui concerne les indications, le mode d'administration, les contre-indications, les mises en garde spéciales et précautions d'emploi, les interactions avec d'autres médicaments, la grossesse et l'allaitement, les effets indésirables et les propriétés pharmacodynamiques.

Compte tenu de ces divergences concernant l'autorisation du médicament susmentionné, le 29 mai 2020, le titulaire de l'AMM pour Varilrix et dénominations associées a notifié à l'Agence européenne du médicament (EMA) une demande de saisine au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE, afin d'harmoniser ces divergences au sein de l'UE.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

Seuls les changements les plus importants sont traités ci-après en détail. Toutefois, toutes les rubriques des informations sur le produit ont été harmonisées.

Rubrique 4.1 - Indications thérapeutiques

Immunisation active contre la varicelle chez les individus en bonne santé

À l'appui de l'indication dès l'âge de 9 mois, les données sur l'immunogénicité et la sécurité de l'étude MMRV-018, dans le cadre de laquelle Varilrix a été utilisé chez des enfants en bonne santé âgés de 9 à 10 mois à la première vaccination, ont été fournies. Dans cette étude, les sujets âgés de 9 mois ou plus ont reçu 2 doses (à 3 mois d'intervalle) de Priorix-Tetra ou de Priorix administré conjointement avec Varilrix. En résumé, cette étude a permis de conclure que 2 doses de Varilrix induisaient une réponse immunitaire chez 100 % des sujets précédemment séronégatifs; les résultats de sécurité ont montré que Varilrix était bien toléré chez les nourrissons à partir de 9 mois, et aucune préoccupation relative à la sécurité n'a été identifiée.

Le CHMP a examiné toutes les données disponibles et a considéré que les enfants peuvent être vaccinés dès l'âge de 9 mois. Toutefois, l'efficacité du vaccin contre la maladie clinique a été démontrée uniquement chez les enfants âgés de 12 à 22 mois, mais pas chez les enfants plus jeunes. Pour les enfants âgés de 9 à 11 mois, seules des études d'immunogénicité sont disponibles. Par conséquent, il est jugé plus approprié de réserver l'indication de la vaccination chez les enfants âgés de 9 à 11 mois à des circonstances particulières.

Les données sur l'efficacité de Varilrix, pour les autres groupes d'âge, c'est-à-dire 12 mois et plus, sont basées sur la vaste étude internationale randomisée OKA-H-179 et ses études d'extension OKA-H-180 EXT179 année 1, OKA-H-181 EXT179 année 2 et OKA-H-182 EXT179 années 4 à 10 menées auprès d'enfants en bonne santé âgés de 12 à 22 mois au moment de la première vaccination qui ont reçu 1 dose de Varilrix, 2 doses de Priorix-Tetra ou 2 doses de Priorix comme contrôle actif et ont été suivis jusqu'à 10 ans après la vaccination.

Les données sur l'efficacité de Varilrix reposent sur des données publiées concernant des estimations de l'efficacité contre toute varicelle, modérée ou sévère, après l'administration de 1 ou

2 doses de vaccins contenant la varicelle dans différents contextes du monde réel. L'efficacité du vaccin contre la varicelle a été évaluée dans des études en cours d'épidémie, des études cas-témoins, des études de base de données, des études observationnelles et de modélisation, parmi lesquelles les plus nombreuses pour estimer l'effet de la vaccination contre la varicelle dans différents contextes du monde réel sont les études d'épidémie.

Après avoir évalué toutes les données disponibles, le CHMP a conclu que l'utilisation de Varilrix dans l'immunisation active contre la varicelle chez les individus en bonne santé est justifiée et que l'indication est jugée acceptable.

Indication de prophylaxie post-exposition (PPE)

La vaccination contre la varicelle induit une réponse immunitaire rapide qui rend possible la prophylaxie post-exposition.

Les principaux éléments de preuve à l'appui de l'efficacité de l'indication ci-dessus sont tirés d'une étude qui a examiné l'efficacité de la vaccination post-exposition avec Varilrix [Mor, 2004¹]. À l'appui de l'indication de PPE, le titulaire de l'AMM a fourni un résumé des données de cette étude.

Cette étude en double aveugle contrôlée contre placebo a montré qu'il y avait une différence significative, entre les groupes, concernant la gravité de la maladie chez les enfants qui ont développé la varicelle, Varilrix fournissant une protection de 80 % contre la maladie modérée à sévère. Toutefois, chez les enfants ayant été exposés à varicelle active via leurs frères et sœurs, l'administration de Varilrix n'a pas permis de prévenir la maladie, étant donné que 41 % des enfants ayant reçu Varilrix dans les 72 heures suivant l'exposition ont contracté la varicelle, soit un pourcentage semblable à celui du groupe placebo (45 %).

Le titulaire de l'AMM a également fourni des données provenant de deux études plus récentes, dans le cadre desquelles Varilrix et d'autres vaccins contre la souche Oka de la varicelle sont utilisés, en tant que preuve supplémentaire que Varilrix peut prévenir la varicelle ou réduire la gravité de la maladie [Brotons, 2010², Pinochet, 2012³].

Des données probantes supplémentaires relatives à l'utilisation de Varilrix à des fins de PPE proviennent de recommandations actuelles de plusieurs autorités réglementaires (par exemple l'OMS et l'EMA) et agences de santé publique.

Sur la base de l'évaluation des données et des preuves fournies, le CHMP a conclu que l'utilisation de Varilrix pour la prophylaxie post-exposition est justifiée et que l'indication est considérée comme acceptable.

Indication chez les patients à haut risque de varicelle sévère

Des études cliniques portant sur la formulation conservée à -20 °C et des études plus récentes réalisées avec Varilrix reformulé (conservé à 2-8 °C) indiquent que Varilrix est immunogène et bien toléré chez les individus présentant une variété d'affections chroniques ou qui sont immunodéprimés en raison d'une maladie ou suite à un traitement immunosuppresseur, bien que leur taux de séroconversion après vaccination puisse être réduit par rapport à celui de sujets sains dans des populations cibles spécifiques. Cette observation a mis en évidence que des doses supplémentaires pourraient être nécessaires dans certaines populations à haut risque [Levin,

¹ 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

² 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.

³ Pinochet C, Cerda J, Hirsch T, Mieres J, Inostroza C, Abarca K. Efectividad de la vacuna antivariela como profilaxis post exposición en niños chilenos [Efficacité du vaccin contre la varicelle en tant que prophylaxie post-exposition chez des enfants chiliens]. *Rev Chilena Infectol*. 2012 Dec;29(6):635-40. Espagnol. doi: 10.4067/S0716-10182012000700008. PMID: 23412032.

2008]. Dans tous les groupes étudiés, il n'y a eu aucune preuve suggérant que la vaccination par Varilrix ait un effet négatif sur l'évolution de la maladie sous-jacente.

Sur la base de l'évaluation des données et des preuves fournies, le CHMP a conclu que l'utilisation de Varilrix chez les individus présentant un risque élevé de varicelle sévère a été correctement justifiée et que l'indication est considérée comme acceptable.

Toutefois, le CHMP a conclu qu'à la rubrique 4.1, l'indication relative à cette population devrait être la suivante:

«Chez les individus à risque élevé de varicelle sévère (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1)»,

cette formulation étant considérée comme une indication mieux définie.

Le reste du texte proposé est considéré comme explicatif et devrait donc être déplacé vers d'autres rubriques du RCP.

Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration

Individus en bonne santé

Nourrissons âgés de 9 à 11 mois

Les données à l'appui de la posologie pour les nourrissons âgés de 9 à 11 mois sont basées sur l'étude MMRV-018. Comme indiqué à la rubrique 4.1 ci-dessus, cette étude a été menée auprès de sujets âgés de 9 mois ou plus ayant reçu 2 doses de vaccin, à 3 mois d'intervalle.

Le CHMP a évalué les données présentées et a conclu que la posologie recommandée chez les nourrissons âgés de 9 à 11 mois est adéquate et qu'elle a été justifiée de manière appropriée.

Enfants âgés de 12 mois ou plus, adolescents et adultes

Les données d'immunogénicité disponibles à l'appui de la recommandation actuelle de 2 doses chez les enfants sont basées sur les études OKA-H-186, MMRV-018, MMRV-046 et MMRV-047, dans lesquelles il a été montré que l'administration sous-cutanée d'une dose unique de Varilrix était immunogène chez des nourrissons et des enfants en bonne santé âgés de 9 mois à 6 ans, mais que l'ampleur de la réponse immunitaire était plus élevée lorsque 2 doses de Varilrix étaient administrées.

L'efficacité de Varilrix en contexte réel a été démontrée dans le cadre de plusieurs études non-interventionnelles correspondant à différents protocoles d'étude (début d'épidémie, études cas-témoins, études observationnelles, bases de données, modèles), qui ont confirmé un niveau plus élevé de protection et une diminution de l'occurrence de cas de varicelle après administration de 2 doses de Varilrix, par rapport à l'administration d'une dose unique.

D'après les données ci-dessus, le CHMP a conclu qu'une posologie de 2 doses chez les nourrissons et les enfants à partir de l'âge de 9 mois ainsi que chez les adolescents et les adultes, en vue d'obtenir une protection optimale contre la varicelle, était justifié de manière appropriée.

Individus à haut risque de varicelle sévère

La nécessité d'administrer une dose supplémentaire chez les personnes à haut risque de varicelle sévère est basée sur des études cliniques concernant l'administration de Varilrix chez des sujets présentant diverses affections chroniques ou qui sont immunodéprimés en raison d'une maladie ou d'un traitement immunosuppresseur. Les données montrent que Varilrix est immunogène dans ces populations, bien que le taux de séroconversion après vaccination dans des populations cibles spécifiques puisse être réduit par rapport à celui des sujets sains. Les données d'une étude appuyée par GSK concernant des enfants atteints d'une maladie hépatique chronique au stade terminal indiquent que la persistance d'anticorps anti-varicelle tendait à être liée à la gravité

clinique de la maladie [Nithichaiyo, 2001⁴]. Cette observation met en évidence le fait que des doses supplémentaires peuvent être nécessaires chez certaines personnes présentant un haut risque de développer une varicelle sévère.

Le nombre de doses supplémentaires devant être potentiellement administré ne peut être spécifié, étant donné que celui-ci dépend de la réponse immunitaire de chaque patient et devrait être défini au cas par cas, tout en respectant l'intervalle minimum de 4 semaines entre les doses consécutives. Le nombre de doses doit être défini à l'appréciation du médecin traitant. Il peut être utile de doser périodiquement les anticorps contre la varicelle après la vaccination pour identifier les personnes qui pourraient bénéficier d'une revaccination.

Le CHMP a évalué les données présentées et a conclu que les recommandations posologiques pour les personnes à haut risque de varicelle sévère sont adéquates et qu'elles ont été justifiées de manière appropriée.

Autres rubriques du RCP

Les données à l'appui des contre-indications incluses dans la rubrique 4.3 du RCP ont été examinées par les titulaires de l'AMM et la justification de leur maintien dans le RCP a été approuvée par le CHMP pour les personnes atteintes de déficit immunitaire humoral ou cellulaire (primaire ou acquis) sévère et pour les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou à la néomycine. Varilrix ne devrait pas non plus être utilisé pendant la grossesse et la grossesse devrait être évitée au cours du mois suivant la vaccination.

La rubrique 4.4 du RCP (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) a été résumée et inclut les principales catégories suivantes: patients souffrant d'une maladie fébrile aiguë sévère, survenue d'une syncope, réactions anaphylactiques, utilisation d'alcool et d'autres agents désinfectants, prophylaxie post-exposition, réponse immunitaire protectrice, douleurs fulgurantes, transmission du virus vaccinal Oka de la varicelle, éruption cutanée chez les contacts sains, personnes à haut risque de varicelle sévère et varicelle disséminée avec atteinte d'organes internes.

Les interactions avec d'autres médicaments (rubrique 4.5 du RCP) ont été résumées en interactions relatives aux tests à la tuberculine, interactions chez les personnes ayant reçu des immunoglobulines ou une transfusion sanguine, interaction avec les salicylates et utilisation avec d'autres vaccins.

Le CHMP est convenu d'une formulation commune concernant la fertilité, la grossesse et l'allaitement (rubrique 4.6 du RCP). Aucune donnée clinique relative à la fertilité chez l'être humain n'est disponible.

Une version harmonisée de la rubrique 4.8 du RCP relative aux événements indésirables a été approuvée par le CHMP.

Les rubriques 4.7 (Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines), 4.9 (Surdosage), 5.1 (Propriétés pharmacodynamiques), 5.2 (Propriétés pharmacocinétiques) et 5.3 (Données de sécurité préclinique) ont également été harmonisées.

Le RCP a également été mis à jour pour être conforme à la dernière version du document QRD.

Notice

La notice a été modifiée conformément aux modifications apportées au RCP.

⁴ 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.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE;
- le comité a examiné les divergences identifiées pour Varilrix et dénominations associées, concernant les indications, la posologie et les interactions, ainsi que les autres rubriques des informations sur le produit;
- le comité a examiné l'ensemble des données soumises par le titulaire de l'AMM à l'appui de l'harmonisation proposée des informations sur le produit;
- le comité a accepté les informations sur le produit harmonisées pour Varilrix et dénominations associées.

Le CHMP a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché, pour lesquelles les informations sur le produit pour Varilrix et dénominations associées (voir annexe I) sont définies à l'annexe III.

En conséquence, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice-risque de Varilrix et dénominations associées reste favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit.