

Evaluation des commentaires et de la réponse du demandeur aux questions posées dans le rapport J60 par la Commission de Remboursement des Médicaments

1. Evaluation de la réponse du demandeur

La firme répond le 14 décembre au rapport J60 qu'elle a reçu le 26 novembre 2007.

Elle confirme la mention reprise dans la notice scientifique du VARILRIX concernant sa contre-indication chez des sujets qui ont moins de 1.200 lymphocytes par mm³ ou qui ont d'autres signes d'immunodéficience cellulaire.

Elle complète cependant l'information par un avis émis par le Conseil Supérieur de la Santé en 2005 :

« La vaccination des sujets immunocompromis est contre-indiquée, en particulier chez toute personne qui présente un déficit de l'immunité cellulaire (lymphocytes T). Cependant, des groupes restreints d'enfants susceptibles et à risques de varicelle grave (syndrome néphrotique, leucémie lymphoïde aiguë en rémission, tumeur maligne solide, attente d'une greffe) ont été vaccinés avec une ou deux doses de vaccin avec des succès variables. Les enfants asymptomatiques infectés par le VIH peuvent être vaccinés si la concentration de lymphocytes T CD4+ est égale ou supérieure à 25%. »

Il n'y a pas de référence spécifique aux infections par HIV dans les références citées.

Elle transmet également un autre avis publié par l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) du CDC étatsunien le 22 juin 2007, mentionnant dans son résumé :

« In June 2005 and June 2006, ACIP adopted new recommendations regarding the use of live, attenuated varicella vaccines for prevention of varicella. This report revises, updates, and replaces the 1996 and 1999 ACIP statements for prevention of varicella. The new recommendations include ... 5) expanding the use of the varicella vaccine for HIV-infected children with age-specific CD4+T lymphocyte percentages of 15%-24% and adolescents and adults with CD4+T lymphocyte counts >200 cells/ μ L... ACIP also approved criteria for evidence of immunity to varicella. »

Elle joint ces deux publications ainsi que 3 références.

ETUDE DE OBARO (Lancet Infect Dis 2004;4 :510-8)

Synthèse narrative de la littérature concernant les vaccinations chez les enfants infectés par le VIH : immunogénicité et efficacité.

Concernant le vaccin contre la varicelle :

- étude PATG (Pediatric AIDS Clinical Trials Group) : vaccination de 41 enfants avec un pourcentage de lymphocytes CD4+ d'au moins 25% avec un vaccin contre la varicelle 2 doses ; 2 mois après la deuxième dose 60 % des 35 enfants évalués ont des anticorps sériques contre la varicelle ; pas de donnée d'efficacité contre la survenue de la maladie (1 cas d'éruption légère post-exposition avec traitement par acyclovir.

Les recommandations de l'ACIP en 1999 sont basées sur cette seule publication.

ETUDE DE BEKKER (AIDS 2006 ;20 :2321-9)

Etude contrôlée avec administration de 2 doses de vaccin contre la varicelle chez 15 enfants infectés par le VIH, initialement sans anticorps antivaricelle et présentant plus de 700 lymphocytes totaux/microlitre versus 6 frères ou soeurs non infectés par le VIH et initialement sans anticorps antivaricelle.

Six semaines après la 2^{ème} vaccination : 5 absences de séroconversion en cas d'infection à VIH (60% d'efficacité versus 100% dans le groupe comparateur) et taux sériques d'anticorps atteints plus bas que ceux obtenus dans la fratrie non infectée par le VIH. Chez 2 enfants cette séroconversion (IgG) n'était plus détectable après 24 semaines. Contact avec la maladie dans 3 cas sans signes d'apparition de la maladie.

ETUDE D'ARMENIAN (Ped Infect Dis J 2006 ;25 :368-70)

Etude prospective, ouverte, non comparative, de 10 enfants infectés par le VIH CDC classe N1 initialement, avec 1 dose du vaccin Varivax. Pas d'observation d'effet indésirable sévère ni d'évolution de la maladie VIH. Apparition de d'anticorps IgG varicelle chez 6 de 9 enfants testés à 8 semaines mais seulement chez 3 enfants à 52 semaines.

2. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) du CDC

Vaccination of HIV-Infected Persons

HIV-infected children with CD4+ T-lymphocyte percentage >15% should be considered for vaccination with the single-antigen varicella vaccine. Varicella vaccine was recommended previously for HIV-infected children in CDC clinical and immunologic categories N1 and A1 with age-specific CD4+ T-lymphocyte percentage $\geq 25\%$ (1). Limited data from a clinical trial in which 2 doses of single-antigen varicella vaccine were administered 3 months apart to 37 HIV-infected children (CDC clinical categories N, A, or B and immunologic category 2 [CD4+ T-lymphocyte percentage $\geq 15\%$ --24%]) aged 1-8 years indicated that the vaccine was well-tolerated and that >80% of subjects had detectable VZV specific immune response (either antibody or cell immune response or both) at 1 year after immunization (2). These children were no less likely to have an antibody response to the varicella vaccine than were subjects who were less affected immunologically by HIV infection. Because children infected with HIV are at increased risk for morbidity from varicella and HZ (i.e., shingles) compared with healthy children, ACIP recommends that, after weighing potential risks and benefits, single-antigen varicella vaccine should be considered for HIV-infected children with CD4+ T-lymphocyte percentages $\geq 15\%$. Eligible children should receive 2 doses of single-antigen varicella vaccine 3 months apart. Because persons with impaired cellular immunity are potentially at greater risk for complications after vaccination with a live vaccine, these vaccine recipients should be encouraged to return for evaluation if they experience a postvaccination varicella-like rash. Data are not available regarding safety, immunogenicity, or efficacy of MMRV vaccine in HIV-infected children, MMRV vaccine should not be administered as a substitute for the single-antigen varicella vaccine when vaccinating these children. The titer of Oka/Merck VZV is higher in combination MMRV vaccine than in single-antigen varicella vaccine. Recommendations for vaccination of HIV-infected children with measles, mumps, or rubella vaccines have been published previously (3).

Data on use of varicella vaccine in HIV-infected adolescents and adults are lacking. However, on the basis of expert opinion, the safety of varicella vaccine in HIV-infected persons aged >8 years with comparable levels of immune function (CD4+T-lymphocyte count ≥ 200 cells/ μ L) is likely to be similar to that of children aged <8 years. Immunogenicity might be lower in older HIV-infected children, adolescents, and adults compared to children aged 1--8 years. However, weighing the risk for severe disease from wild VZV and potential benefit of vaccination, vaccination may be considered (2 doses, administered 3 months apart) for HIV-infected persons with CD4+T-lymphocytes count ≥ 200 cells/ μ L in these age groups. If vaccination of HIV-infected persons results in clinical disease, the use of acyclovir might modify the severity of disease.

1. CDC. Prevention of varicella: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1999;48(No. RR-6)
2. Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A, Song LY, Fentin T, Nowak B; Pediatric AIDS Clinical Trials Group 265 Team. Administration of live varicella vaccine to HIV-infected children with current or past significant depression of CD4(+) T cells. J Infect Dis 2006;194: 247-55.
3. CDC. Measles, mumps, and rubella-vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1998;47(No. RR-8).

Conclusions:

- cet avis repose sur les résultats d'une étude avec 37 enfants âgés de 1 à 8 ans, présentant une infection à VIH dans les catégories cliniques N, A ou B et dans la catégorie immunologique 2 (pourcentage de lymphocytes CD4 + d'au moins 15% à 24%) recevant 2 doses vaccinales à 3 mois d'intervalle.
- il n'y a pas de données pour les adolescents et adultes infectés par le VIH ; les experts sont favorables à l'administration d'un même schéma pour une même catégorie (clinique et immunologique) de patients
- en cas d'éruption post vaccinale, un traitement par acyclovir est recommandé.