



(18208) VARIVAX, MSD Merck Sharp & Dohme AG

Änderung der Limitierung von (18208) VARIVAX per 1. Januar 2023

1 Zulassung Swissmedic

VARIVAX wurde von Swissmedic per 26. Januar 2021 mit folgender Indikation zugelassen:

„Varivax ist indiziert zur aktiven Immunisierung gegen Varizellen (Windpocken) ab dem vollendeten 12. Lebensmonat (siehe Dosierung/Anwendung und Eigenschaften/Wirkungen).

Varivax kann unter besonderen Umständen auch Säuglingen ab einem Alter von 9 Monaten verabreicht werden, z.B. wenn eine Impfung in den nationalen Impfprogrammen vorgesehen ist oder in epidemischen Situationen (siehe Dosierung/Anwendung, Interaktionen und Eigenschaften/Wirkungen).

Varivax kann auch an empfängliche Personen im Rahmen der postexpositionellen Varizellen-Prophylaxe verabreicht werden. Eine Impfung innerhalb von 3 Tagen nach Exposition kann den Ausbruch einer klinisch manifesten Infektion verhindern oder ihren Verlauf mildern. Darüber hinaus stehen in begrenztem Umfang Daten zur Verfügung, die belegen, dass auch eine Impfung bis zu 5 Tagen nach Exposition den Verlauf der Infektion mildern kann (siehe Eigenschaften/Wirkungen).

Varivax sollte gemäss den offiziellen Impfeempfehlungen angewendet werden.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

VARIVAX ist ein Impfstoff zur aktiven Immunisierung gegen Varizellen.

Studie 1

Kuter B et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. The Pediatric infectious disease journal 23.2 (2004): 132-137.

Es handelt sich um eine prospektive Kohortenstudie über 10 Jahre.

Gesunde Kinder im Alter von 12 Monaten bis 12 Jahren, die keine Varizellen in der Anamnese hatten, wurden in 18 Studienzentren randomisiert und erhielten entweder eine oder zwei Injektionen des Varizellen-Impfstoffs im Abstand von drei Monaten. Alle Kinder wurden hinsichtlich lokaler und systemischer Reaktionen und Varizellen-Antikörperreaktionen beobachtet.

Die Nachbeobachtung der Studienpopulation wurde in 15 der 18 Studienzentren 10 Jahre lang aktiv durchgeführt. Die Vorgeschichte der Exposition gegenüber Varizellen und/oder Zoster sowie die Persistenz der Varizellen-Antikörper wurden jährlich untersucht. Nur Kinder, die zunächst seronegativ waren und ~6 Wochen nach Abschluss des Impfschemas eine Serokonversion aufwiesen, kamen für eine serologische Nachuntersuchung in Frage.

Insgesamt 2216 Kinder nahmen an der Studie teil; 1114 wurden für eine Injektion und 1102 für zwei Injektionen des Impfstoffs eingeteilt.

Bundesamt für Gesundheit BAG

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

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



Während der 10-jährigen Nachbeobachtungszeit wurde berichtet, dass 71 Kinder, die eine Injektion des Impfstoffs erhielten, und 25 Kinder, die zwei Injektionen des Impfstoffs erhielten, > 42 Tage nach Abschluss des Impfschemas Varizellen entwickelten. Von den 71 Fällen in der Gruppe mit einer Dosis hatten 39 keine Laborergebnisse, 15 wurden serologisch als Varizellenfälle bestätigt, 6 wurden als Verdachtsfälle eingestuft und 11 wurden serologisch als nicht an Varizellen erkrankt bestätigt und von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen. Bei den 25 Kindern, die 2 Injektionen erhielten, lagen bei 11 keine Laborergebnisse vor, bei 4 wurde serologisch bestätigt, dass es sich um Varizellen handelte, 2 wurden als Verdachtsfälle eingestuft und bei 8 wurde serologisch bestätigt, dass es sich nicht um Varizellen handelte und sie wurden von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen. Somit wurden insgesamt 60 Probanden, die eine Injektion erhielten, und 17 Probanden, die zwei Injektionen des Impfstoffs erhielten, als Varizellen-Durchbruch > 42 Tage nach der Impfung betrachtet und in die primäre Analyse der Impfstoffwirksamkeit einbezogen.

Die kumulative Rate der Varizellen > 42 Tage nach der Impfung war bei den Kindern, die zwei Injektionen erhielten, 3.3-mal niedriger als bei den Kindern, die eine Injektion erhielten (2.2% vs. 7.3%, $p < 0.001$).

Studie 2

Baxter R et al. Long-term effectiveness of varicella vaccine: a 14-year, prospective cohort study. *Pediatrics* 131.5 (2013): e1389-e1396.

Es handelt sich um eine prospektive Kohortenstudie über 14 Jahre.

Eltern oder Erziehungsberechtigte von Kindern im Alter von 12 bis 23 Monaten, die zwischen Juni und November 1995 im Rahmen einer Routineimpfung gegen Varizellen geimpft worden waren, wurden sechs Monate nach der Impfung von Telefoninterviewern kontaktiert und gebeten, an einer Langzeit-Follow-up-Studie über Windpocken teilzunehmen. Die Eltern von 7585 geimpften Kindern erklärten sich zur Teilnahme bereit.

Durchbruch-Varizellen-Fälle beruhten auf dem Bericht der Eltern; eine medizinische Bestätigung der Diagnose war nicht erforderlich. Die Eltern wurden gefragt, ob ≤ 50 Läsionen (leicht), 51 bis 300 Läsionen (mittelschwer) oder > 300 Läsionen (schwer) vorlagen. Fälle, die innerhalb von 6 Wochen nach der Impfung auftraten, wurden ausgeschlossen, um einen impfbedingten Hautausschlag/Varizellen oder eine Wildtyp-Erkrankung, die möglicherweise vor der Impfung aufgetreten war, zu vermeiden.

14 Jahre später, Ende November 2009, wurden insgesamt 7386 Teilnehmer (97.4% der ursprünglichen Kohorte) immer noch vom Studienpersonal kontaktiert und befragt. Es wurden insgesamt 103'098 Personenjahre (PY) an Follow-up-Daten gesammelt.

In den 14 Jahren nach der Varizellenimpfung wurden insgesamt 1505 Durchbruchsfälle von Varizellen gemeldet. Alle Fälle wurden nach der ersten Impfdosis gemeldet; nach Dosis 2 wurden keine Fälle gemeldet. Von allen Durchbruchsfällen, einschliesslich der Wiederholungsfälle, meldeten 356 (24%) 51 bis 300 Läsionen (mittelschwere Fälle) und 30 (2%) über 300 Läsionen (schwere Fälle). Von den 1505 Berichten wurden 80 Fälle (5.3%) als Wiederholungsfälle von Varizellen gemeldet.

Die durchschnittliche Inzidenzrate von Durchbruchsvarizellen über die 14 Jahre der Nachbeobachtung betrug 15.9 pro 1000 Patientenjahre (95% CI: 15.1–16.7) für Varizellenepisoden mit einer beliebigen Anzahl von Läsionen. Betrachtet man alle Episoden (einschliesslich Rezidive), so betrug die durchschnittliche Inzidenzrate von Durchbruchsvarizellen 14.6 pro 1000 Patientenjahre (95% CI: 13.9–15.4) für jegliche Symptome, 3.7 pro 1000 Patientenjahre (95% CI: 3.4–4.1) für > 50 Läsionen und 0.3 pro 1000 Patientenjahre (95% CI: 0.2–0.5) für > 300 Läsionen.

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 Varizellen-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 Varizellenanamnese und/oder früherer Impfungen kann eine Varizellen-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

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien vor.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In den Follow-up-Studien wurde gezeigt, dass VARILRIX bei Kindern ≥ 12 Monate über langen Zeitraum Schutzwirkung vor Varizellen-Infektionen aufweist.

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.

VARIVAX sollte nicht bei Kindern unter 9 Monaten angewendet werden.

In Situationen, in denen die Impfung im Alter zwischen 9 und 12 Monaten durchgeführt wird, ist eine zweite 0.5 ml Dosis erforderlich, die nach einem Intervall von mindestens 3 Monaten verabreicht werden sollte.

Kinder ab 12 Monate bis zu einem Alter von 12 Jahren erhalten 2 Dosen von 0.5 ml, um einen optimalen Schutz vor Varizellen zu gewährleisten. Zwischen der ersten und zweiten Dosis VARIVAX muss ein Mindestabstand von einem Monat eingehalten werden.

Personen ab dem vollendeten 12. Lebensmonat bis zum vollendeten 13. Lebensjahr mit asymptomatischer HIV-Infektion [CDC Klasse 1] und einem altersspezifischen CD4⁺-T-Lymphozyten-Prozentanteil von ≥ 25 % sollten zwei Dosen von 0.5 ml im Abstand von 12 Wochen erhalten.

Jugendliche ab dem vollendeten 13. Lebensjahr und Erwachsene erhalten zwei Dosen von 0.5 ml im Abstand von 4 bis 8 Wochen. Wenn die Verabreichung der ersten Dosis länger als 8 Wochen zurückliegt, sollte die zweite Dosis baldmöglichst gegeben werden. Möglicherweise ist ein Teil der geimpften Personen erst nach Gabe der zweiten Dosis ausreichend geschützt.

Es liegen keine Daten zur Schutzwirkung oder Immunantwort nach Verabreichung von VARIVAX an seronegative Personen nach dem 65. Lebensjahr vor.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

Es liegen keine Beurteilungen vor.

Beurteilung ausländischer Institute

HAS

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) :

« 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. »

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.

VARIVAX eignet sich für die Anwendung gemäss Impfplan. VARIVAX 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. VARIVAX 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 VARIVAX 1 Fertigspritze, 0.5 ml:

Arzneimittel	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP [Fr.]	Dosierung	Kosten [Fr.]
VARILRIX	1 Fertigspritze, 0.5 ml	42.53	1 Fertigspritze	42.53
			TQV-Niveau	42.53
			TQV-Preis (FAP)	42.53

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 16. November 2022, Preisen aus 8 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, 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. 42.25

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

	FAP	PP
1 Fertigspritze, 0.5 ml	Fr. 42.39	Fr. 65.05