

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
1^{er} avril 2015

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 15 octobre 2014
a fait l'objet d'une audition le 17 décembre 2014 et le 1^{er} avril 2015*

ROTATEQ, solution buvable

B/1 tube unidose polyéthylène basse densité (PEBD) de 2 mL (CIP : 34009 376 223 6 3)

ROTATEQ, solution buvable

B/10 tube unidose polyéthylène basse densité (PEBD) de 2 mL (CIP : 34009 569 709 8 8)

Laboratoire SANOFI PASTEUR MSD

DCI	vaccin rotavirus, vivant
Code ATC (2014)	J07BH02 (vaccin rotavirus pentavalent, vivant atténué)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« ROTATEQ est indiqué pour l'immunisation active des nourrissons de l'âge de 6 semaines à 32 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 27 juin 2006 L'AMM est associée à un PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2014 J J07 J07B J07BH J07BH02	Anti-infectieux généraux à usage systémique Vaccins Vaccins viraux Vaccins contre la diarrhée à rotavirus rotavirus, vivant atténué
--------------------	--	---

02 CONTEXTE

Examen de la première demande d'inscription des spécialités ROTATEQ sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Un premier vaccin oral, vivant atténué, contre les infections à rotavirus a été mis sur le marché aux Etats-Unis en 1998. Il s'agissait du vaccin ROTASHIELD, vaccin tétravalent recombinant rhésus-humain, retiré du marché début 2000 suite à la mise en évidence d'une augmentation du risque d'invagination intestinale aiguë (IIA) de l'ordre de 10 à 20 cas pour 100 000 nourrissons vaccinés.

Deux autres vaccins oraux, vivants atténués, contre les infections à rotavirus ont obtenu une AMM européenne en 2006 : ROTARIX, vaccin monovalent d'origine humaine¹ et ROTATEQ, vaccin pentavalent recombinant humain-bovin². Ces vaccins sont commercialisés en France depuis 2006.

En 2006, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) a recommandé, au regard de l'épidémiologie et de la prise en charge des diarrhées de l'enfant en France³ :

- de différer la recommandation de la vaccination contre l'infection à rotavirus pour les nourrissons de moins de 6 mois au profit de la mise en œuvre des actions nécessaires à une prise en charge optimale des gastro-entérites aiguës ;
- de réévaluer son avis après 2 ans, délai nécessaire à :
 - l'évaluation des actions mises en œuvre,
 - l'obtention de données sur les effets indésirables éventuels d'une vaccination de masse,
 - la surveillance de l'épidémiologie des souches circulantes de rotavirus et de leur évolution annuelle.

¹ ROTARIX contient la souche RIX 4414 produite sur cellules Vero à partir de la souche parente 89-12 de type G1P[8]

² ROTATEQ contient 5 rotavirus réassortants humain-bovin de types G1, G2, G3, G4, P[8] produits sur cellules Vero

³ Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France relatif à la vaccination anti-rotavirus chez les nourrissons de moins de six mois. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=151>

Lors de leur réévaluation en 2010, ces recommandations ont été reconduites par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP)⁴ :

- malgré :
 - l'incidence élevée des infections à rotavirus chez les nourrissons et les jeunes enfants et leurs conséquences sur le système de soins, surtout lors de la période hivernale ;
 - l'observation dans les pays développés, après mise en place d'une vaccination de masse contre le rotavirus des nourrissons âgés de moins de six mois, d'une réduction importante des hospitalisations secondaires aux infections à rotavirus et des infections nosocomiales liées à ce virus ;
- compte-tenu :
 - d'une part, de l'absence d'impact significatif attendu sur la mortalité liée aux diarrhées du nourrisson, du fait de la létalité très faible des infections à rotavirus en France ;
 - d'autre part, de la mise en évidence dans les deux vaccins disponibles sur le marché de la présence de matériel génétique de circovirus porcins ;
 - ainsi que de l'existence d'un signal en faveur d'une augmentation faible du risque d'IIA dans les sept jours suivant l'administration de la première dose du vaccin monovalent et, pour le vaccin pentavalent, l'impossibilité actuelle d'éliminer un tel risque.

En 2013, de nouvelles données d'épidémiologie et de tolérance ont conduit le HCSP à s'autosaisir sur la question de la vaccination universelle des nourrissons vis-à-vis des gastroentérites à rotavirus⁵. Suite à cette autosaisine et compte tenu principalement du poids des GEA à rotavirus en France, de l'évaluation précise du sur-risque d'IIA post-vaccination et de l'absence de conséquence en santé humaine de la présence de fragments de circovirus porcins dans le vaccin, le HCSP a recommandé la vaccination des nourrissons contre les gastroentérites à rotavirus :

« Il recommande la vaccination contre les rotavirus des nourrissons âgés de moins de 6 mois selon un schéma vaccinal à 2 doses (2 et 3 mois de vie) pour le vaccin monovalent et à 3 doses (2, 3 et 4 mois de vie) pour le vaccin pentavalent. Le respect de ce calendrier vaccinal est essentiel afin d'assurer l'achèvement précoce de la série vaccinale.

Ces vaccins administrés par voie orale peuvent être co-administrés avec les vaccins du calendrier vaccinal du nourrisson.

Cette stratégie ne devrait être mise en place que si les prix des vaccins conduisent à des ratios coût/efficacité acceptables.

Le HCSP recommande également la poursuite du suivi renforcé de pharmacovigilance relatif à la notification des invaginations intestinales aiguës et de la surveillance active des souches virales circulantes.

Il recommande également que l'information sur le risque d'invagination intestinale aiguë soit systématiquement délivrée par les professionnels de santé aux parents des enfants vaccinés. »

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« ROTATEQ est indiqué pour l'immunisation active des nourrissons de l'âge de 6 semaines à 32 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus. »

⁴ Avis du Haut Conseil de la Santé Publique de mai 2010 relatif à la vaccination systématique contre les rotavirus des nourrissons de moins de 6 mois. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=152>

⁵ Avis du Haut Conseil de la Santé Publique du 29 novembre 2013 relatif à la place des vaccins contre les infections à rotavirus chez les nourrissons. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=405>

04 POSOLOGIE

« Posologie

Le schéma de vaccination est en 3 doses.

La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines et au plus tard à l'âge de 12 semaines.

[...]

L'intervalle entre chaque dose doit être d'au moins 4 semaines.

Il est préférable que le schéma de vaccination en 3 doses soit terminé à l'âge de 20-22 semaines. Si nécessaire, la troisième (dernière) dose peut être faite jusqu'à l'âge de 32 semaines.

Il n'existe pas de données sur l'interchangeabilité de ROTATEQ avec un autre vaccin rotavirus. Il est recommandé que les enfants qui ont reçu une première dose de ROTATEQ continuent de recevoir ce même vaccin pour les doses suivantes.

ROTATEQ n'est pas indiqué chez les nourrissons et enfant âgés de plus de 33 semaines.

Méthode d'administration

ROTATEQ est utilisé en administration orale uniquement.

ROTATEQ ne doit jamais être injecté. »

05 CONTRE-INDICATIONS

Les vaccins vivants atténués contre les infections à rotavirus ROTARIX et ROTATEQ sont contre-indiqués notamment chez les nourrissons ayant :

- une immunodépression connue ou suspectée ;
- une malformation congénitale de l'appareil gastro-intestinal pouvant prédisposer à une invagination intestinale ou des antécédents d'invagination intestinale.

06 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES VACCINS

Selon leurs RCP, les vaccins vivants atténués contre les infections à rotavirus ROTARIX et ROTATEQ peuvent être administrés simultanément avec les vaccins monovalents ou combinés suivants :

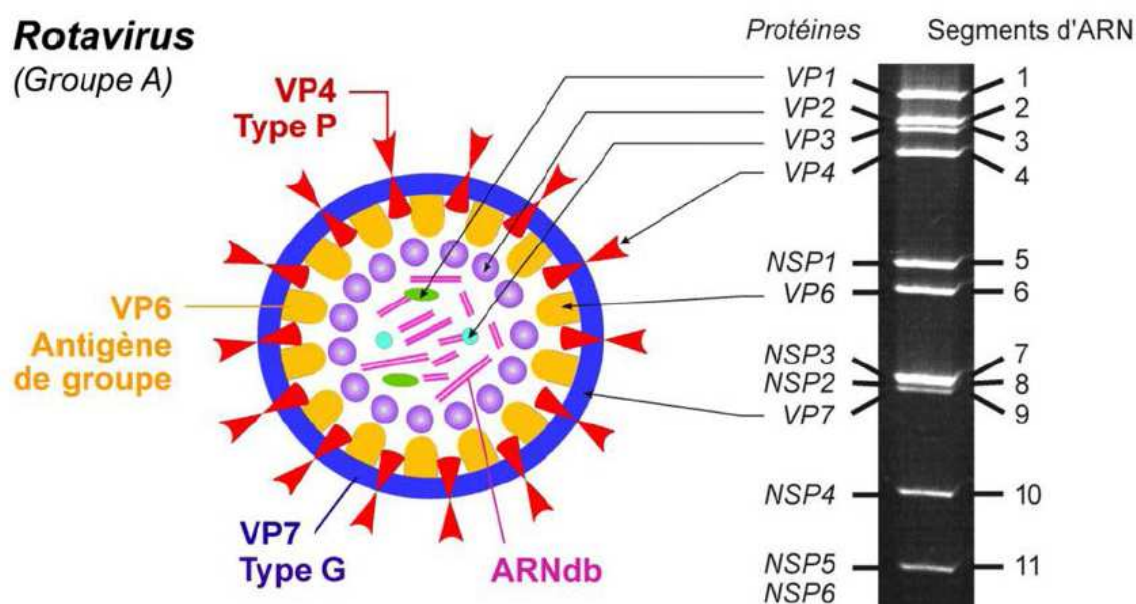
- vaccin hexavalent (DTCa-HepB-IPV/Hib) ;
- vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (DTCa) ;
- vaccin conjugué *Haemophilus influenzae* type b (Hib) ;
- vaccin poliomyélitique inactivé (IPV) ;
- vaccin de l'hépatite B (HepB) ;
- vaccin pneumococcique conjugué ;
- vaccin méningococcique C conjugué.

07 BESOIN THERAPEUTIQUE^{6,7}

Les rotavirus sont des *Reoviridae* dont le génome est constitué de 11 segments d'ARN double brin codant 6 protéines structurales (VP) et 6 protéines non structurales (NS). La protéine interne VP6 porte des déterminants antigéniques qui permettent de classer les rotavirus en 7 groupes (A à G). Les rotavirus des groupes A, B et C peuvent infecter l'homme mais la majorité des souches isolées appartiennent au groupe A.

Les protéines externes VP4 et VP7 induisent la synthèse d'anticorps neutralisants chez l'hôte. La glycoprotéine VP7 porte l'antigène majeur de neutralisation et détermine le sérotype G (pour *glycoprotein*). La protéine VP4, étroitement associée au pouvoir pathogène du virus, porte l'antigène de type P (pour *protease-sensitive*) et détermine le sérotype et le génotype P.

Figure 1 : Structure des rotavirus, d'après l'avis du HCSP de 2013

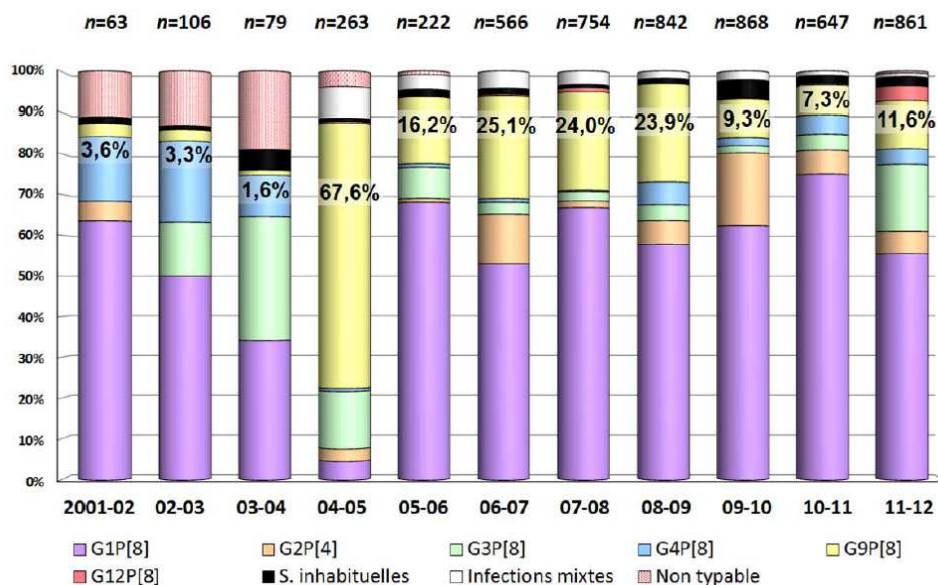


Les rotavirus possèdent une grande diversité et évolutivité génétique grâce à leur capacité de mutation et surtout de réassortiment par échange de segments génomiques entre souches. Actuellement, 12 sérotypes G et 15 sérotypes P sont décrits parmi les rotavirus du groupe A à l'origine de gastro-entérite chez l'homme mais 75 % des infections sont causées par des souches de type G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] et G9P[8]. En France, les souches G1P[8] représentent plus de la moitié des souches circulantes et les souches G2P[4], G3P[8], G4P[8] globalement 10 % chacune avec des variations saisonnières et l'émergence de nouveaux génotypes sélectionnés par la pression immunitaire. Ainsi, le génotype G9P[8] est devenu l'un des génotypes majeurs en France depuis la saison 2004-2005.

⁶ Rapport du Haut Conseil de la Santé Publique du 29 novembre 2013 relatif à la place des vaccins contre les infections à rotavirus chez les nourrissons. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=405>

⁷ DGS - INPES. Guide des vaccinations. Edition 2012. Disponible en ligne : http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_rotavirus.pdf

Figure 2 : Evolution des combinaisons génotypiques G-P de rotavirus en France entre 2001 et 2012, d'après le rapport d'activité 2012 du Centre National de Référence des virus entériques⁸



Les rotavirus se transmettent par voie féco-orale directe ou indirecte. Ils possèdent une forte contagiosité en raison notamment de leur faible dose infectieuse, de leur importante excrétion dans les selles lors de l'infection et de leur résistance en milieu extérieur. Ils sont responsables de la majorité des gastro-entérites aiguës (GEA) d'origine virale du nourrisson de 6 mois à 2 ans et infectent pratiquement tous les enfants avant l'âge de 5 ans.

Les manifestations cliniques de l'infection à rotavirus sont non spécifiques et seule une recherche du virus dans les selles permet d'identifier le pathogène responsable. Selon les données disponibles pour la France métropolitaine, **30 à 50 % des GEA du nourrisson et de l'enfant seraient liées à un rotavirus^{9,10}** avec une prédominance pendant la période hivernale. La symptomatologie des GEA à rotavirus (GEA-RV) varie en fonction de l'âge et de l'exposition antérieure au virus, allant d'un ramollissement transitoire des selles à une diarrhée sévère et des vomissements pouvant entraîner une déshydratation, des troubles électrolytiques, un état de choc et la mort. Elle diminue avec les réinfections et la majorité des formes sévères surviennent donc au cours de la primo-infection. Avant l'âge de 3 mois l'infection est souvent pauci-symptomatique en raison d'une immunité passive d'origine maternelle. Chez le nourrisson de plus de 3 mois et l'enfant, l'infection est asymptomatique dans près de la moitié des cas ou se manifeste par une GEA, généralement modérée. La gravité de l'infection dépend de la sévérité de la déshydratation. **Environ un enfant infecté sur cinquante développe une maladie sévère compliquée d'une déshydratation aiguë nécessitant une prise en charge en milieu hospitalier.** Cette proportion est plus importante que pour les GEA liées à d'autres pathogènes. Dans la majorité des cas, l'infection guérit spontanément en 4 à 7 jours ; elle induit une réponse immunitaire à médiation humorale et cellulaire qui confère une protection homotypique (contre les rotavirus de même sérotype) suite à la primo-infection puis hétérotypique lors des réinfections.

Actuellement, il n'existe aucun traitement spécifique des GEA-RV. Le traitement de la diarrhée aiguë du nourrisson est symptomatique et repose sur les solutés de réhydratation orale (SRO) administrés précocement pour traiter la déshydratation et en prévenir les formes sévères.

⁸ Centre National de Référence des virus entériques. Rapport d'activité 2012. Disponible en ligne : http://www.chu-dijon.fr/documents/fck/file/CNR_Virus_Enterique/RAPPORT%20ACTIVITES%202012.pdf

⁹ Huet F, Chouchane M, Cremillieux C et al. Étude épidémiologique prospective de la gastroentérite à rotavirus en Europe (étude REVEAL). Résultats de la zone d'étude française. Arch Pédiatr 2008 ;15 (4) :362-374.

¹⁰ Parez N, Allaert F-A, Derrough T, Caulin E. Place et caractéristiques cliniques des gastroentérites aiguës à rotavirus chez les enfants de moins de cinq ans suivis en médecine de ville en France. Étude ROTAScore. Pathologie Biologie 2007; 55(8-9): 453-459.

Dans les pays tempérés, la transmission des rotavirus se produit surtout entre la fin de l'automne et le printemps, entraînant une épidémie hivernale synchrone avec celle des bronchiolites à virus respiratoire syncytial.

Sur la base des données du réseau Sentinelles, de l'Organisation de la surveillance coordonnée des urgences (Oscour), du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (Cépi-DC), le HCSP estime que les GEA-RV, chez les enfants âgés de moins de 3 ans, donnent lieu chaque année en France métropolitaine à environ 155 000 consultations en médecine générale (période 1999-2010), 30 000 recours aux urgences hospitalières (période 2009-2012), 14 000 hospitalisations (période 1999-2010) et 8 à 17 décès (période 1999-2010) avec une diminution significative du nombre de décès depuis 2003. Cette baisse de la mortalité s'observe alors que l'ampleur des épidémies hivernales de GEA-RV n'a pas diminué et a même augmenté durant les trois dernières saisons étudiées. Elle suggère notamment une amélioration de la prise en charge des GEA suite au remboursement des SRO en 2003 et aux recommandations du CSHPF de 2006. La mortalité résiduelle observée chez les enfants âgés de moins de 3 ans est comprise entre 5 et 13 décès par saison hivernale depuis 2007.

En période épidémique, les rotavirus sont la principale cause d'infections nosocomiales en pédiatrie. Ils touchent essentiellement les nouveau-nés hospitalisés en néonatalogie et en réanimation ainsi que les nourrissons hospitalisés en pédiatrie et sont responsables de la moitié des GEA nosocomiales chez le nourrisson de moins de 6 mois.

La prévention des GEA chez les nourrissons repose sur les mesures d'hygiène (lavage des mains, nettoyage des surfaces) et l'allaitement maternel.

La vaccination est la seule stratégie disponible en complément de ces mesures dans la prévention des GEA à rotavirus. Deux vaccins sont disponibles en France dans cette indication : ROTARIX, depuis mai 2006 et ROTATEQ depuis janvier 2007.

08 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

08.1 Prévention vaccinale des GEA à rotavirus

Depuis 2006, deux vaccins oraux, vivants atténués, ont l'AMM en France dans l'immunisation active des nourrissons pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus : ROTARIX et ROTATEQ (en cours d'évaluation par la Commission).

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Composition		Présentation commercialisée en France	Indication	Posologie
	Qualitative	Quantitative			
ROTARIX (vaccin rotavirus vivant atténué) <i>GlaxoSmithKline</i>	Vaccin monovalent d'origine humaine : souche RIX4414 de type G1P[8]	$\geq 10^{6.0}$ DICC ₅₀	Suspension buvable en applicateur pré- rempli	Immunisation active des nourrissons âgés de 6 à 24 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus	2 doses per os : - 1 ^{ère} dose à partir de l'âge de 6 semaines - intervalle entre les doses ≥ 4 semaines - schéma de vaccination terminé avant l'âge de 24 semaines et administré préférentiellement avant 16 semaines

08.2 Prévention et prise en charge des GEA toutes causes

Chez les nourrissons, la prévention et la prise en charge des GEA sont actuellement fondées sur les mesures d'hygiène (lavage des mains, nettoyage des surfaces), l'allaitement maternel et les solutés de réhydratation orale (SRO) qui permettent de traiter la déshydratation et d'en prévenir les formes sévères.

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent du vaccin pentavalent réassortant humain-bovin ROTATEQ est le vaccin monovalent d'origine humaine ROTARIX.

09 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

PAYS	RECOMMANDATION DE VACCINATION UNIVERSELLE DES NOURRISSONS	PRISE EN CHARGE ROTARIX et/ou ROTATEQ
Allemagne	Oui (2013)	Oui
Belgique	Oui, nourrissons < 6 mois (2006)	Oui
Espagne	Non	Non
Italie	Régionale (2008)	10/21 régions
Royaume-Uni	Oui (2009)	Oui
Australie	Oui	Oui
Canada	Oui, nourrissons < 8 mois, sans antécédents d'IIA, non immunodéprimés (2010)	4/10 régions
Etats-Unis	Oui (2006)	Oui

010 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a présenté les données d'efficacité issues d'une étude clinique de phase III :

- Etude REST¹¹, contrôlée versus placebo, randomisée, double-aveugle, réalisée dans 12 pays dont 5 pays européens dans l'objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du vaccin jusqu'à la fin de la saison épidémique suivant la vaccination. Les données d'immunogénicité issues de cette étude ne seront pas détaillées en raison de l'absence de corrélation entre l'immunogénicité et la protection vis-à-vis des infections à rotavirus.

En complément de ces données, une revue de la littérature a permis d'identifier une méta-analyse Cochrane¹² ayant étudié l'efficacité des vaccins disponibles contre les diarrhées à rotavirus.

Le laboratoire a également présenté les données issues d'études épidémiologiques post-AMM, notamment :

- Etude de cohorte IVANHOE¹³, réalisée en France dans l'objectif d'évaluer l'impact d'une campagne de vaccination par ROTATEQ ;
- Méta-analyse du Comité permanent de la vaccination allemand (Ständigen Impfkommission, STIKO)¹⁴ ayant étudié l'efficacité en pratique courante et/ou l'impact de la vaccination anti-rotavirus.

Ces études sont prises en compte dans le présent avis pour l'évaluation de l'intérêt de santé publique des vaccins contre les infections à rotavirus.

Enfin, le laboratoire a présenté les données de tolérance issues des études cliniques et de pharmacovigilance ainsi qu'une synthèse des données de tolérance relatives au risque spécifique d'IIA.

010.1 Efficacité

10.1.1 Données issues des études cliniques

10.1.1.1 Etude REST¹¹

Objectif :

L'étude REST avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité protectrice de trois doses de ROTATEQ contre les GEA-RV survenant au moins 14 jours après l'administration de la troisième dose et jusqu'à la fin de la saison épidémique suivant la vaccination.

Méthode :

Il s'agit d'une étude multicentrique, contrôlée versus placebo, randomisée, réalisée en double aveugle, entre 2001 et 2004 dans 12 pays dont 5 pays européens (Allemagne, Belgique, Finlande, Italie et Suède).

Population de l'étude :

¹¹ Vesikari, T et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. 2006, The New England Journal of Medicine, Vol. 354, pp. 23-33

¹² Soares-Weiser K, Maclehorse H, Bergman H, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14;11:CD008521.

¹³ Gagneur, A et al. Impact of rotavirus vaccination on hospitalizations for rotavirus diarrhea: The IVANHOE study. Vaccine, 2011; 29: 3753-59.

¹⁴ Koch J, et al. Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. Bundesgesundheitsbl 2013; 56: 957-84.

Les nourrissons âgés de 6 à 12 semaines au moment de l'administration de la première dose et sans comorbidité pouvaient être inclus dans cette étude.

Vaccination :

Les sujets ont été randomisés en deux groupes selon un ratio 1 : 1 et ont reçu trois doses orales de vaccin ou de placebo espacées de 4 à 10 semaines.

Critère de jugement :

Le critère de jugement principal était l'incidence des GEA-RV au cours de la première saison épidémique suivant la vaccination.

Les critères de jugements secondaires comprenaient l'incidence des événements suivants :

- les GEA-RV sévères¹⁵ ;
- les GEA-RV selon le sérotype ;
- les GEA toutes causes ;
- les hospitalisations ou recours aux urgences dues à des GEA-RV jusqu'à deux ans après la vaccination.

Analyse statistique :

Le nombre de sujets nécessaires pour évaluer le critère principal a été estimé à 5 500 (2 295 dans chaque groupe) pour permettre de détecter une efficacité vaccinale supérieure à 35 % avec une puissance de 98 %, en considérant que 10 % des sujets du groupe placebo présenteraient une GEA-RV au cours de la première année de suivi, que l'efficacité du vaccin était de 60 % et que 15 % des sujets ne seraient pas évaluable pour l'analyse du critère principal. Le nombre de sujet nécessaire à l'évaluation de la tolérance a été estimé à 70 000 nourrissons.

L'analyse du critère de jugement principal a porté sur les données recueillies au cours de la première saison épidémique suivant la vaccination chez 4 512 nourrissons ayant reçu trois doses de vaccins ou de placebo (population per protocole). L'analyse du critère secondaire relatif au nombre d'hospitalisation ou de recours aux urgences a été réalisée à partir des données obtenues au cours des deux saisons épidémiques suivant la vaccination chez 57 134 nourrissons.

Résultats :

Au total, 69 274 nourrissons ont été randomisés (34 644 dans le groupe ROTATEQ et 34 630 dans le groupe placebo). Parmi eux, 68 038 ont reçu au moins une dose de vaccin ou de placebo (34 035 dans le groupe ROTATEQ et 34 003 dans le groupe placebo) dont 5 673 (2 834 dans le groupe ROTATEQ et 2 839 dans le groupe placebo) ont participé à l'évaluation du critère principal. L'âge médian à l'inclusion était de 10 semaines.

Dans la présentation des résultats, l'efficacité vaccinale est définie comme le pourcentage de diminution du critère évalué ou de son incidence par rapport au groupe comparateur (placebo).

L'incidence des GEA-RV dues à des sérotypes G1, G2, G3 ou G4 au cours de la première saison suivant la vaccination a été de 82 cas chez les nourrissons vaccinés contre 315 chez les nourrissons du groupe placebo et a permis de conclure à une efficacité vaccinale > 35 % ($p < 0,01$). L'efficacité vaccinale vis-à-vis des GEA-RV a été estimée à 74,0 % (IC 95 % [66,8 ; 79,9]) soit une réduction absolue de 136,9 cas de GEA-RV pour 1 000 personnes-année (Tableau 1). L'efficacité vaccinale estimée dans l'analyse réalisée sur la population en Intention de Traiter Modifiée (mITT) a été de 74,2 % (IC 95 % [67,0 ; 80,0]).

Les résultats des critères secondaires d'efficacité sont présentés dans le Tableau 1.

¹⁵ Dans l'étude REST, la sévérité de l'épisode de gastro-entérite a été définie par un score de Clark : score de sévérité croissante allant de 0 à 24 en fonction de l'intensité et de la durée des symptômes (fièvre, vomissement, diarrhée et modifications du comportement). L'épisode a été considéré comme sévère pour un score > 16/24.

Tableau 1 : Etude REST – Principaux résultats d'efficacité (population PP)

		Nb de cas	Efficacité vaccinale estimée	
			%	[IC 95%]
GEA-RV				
Types G1-G4	ROTATEQ (N = 2 207)	82	74,0	[66,8 ; 79,9]
	placebo (N = 2 305)	315		
Type G1	ROTATEQ (N = 2 206)	72	74,9	[67,3 ; 80,9]
	placebo (N = 2 296)	286		
Type G2	ROTATEQ (N = 2 204)	6	63,4	[2,6 ; 88,2]
	placebo (N = 2 294)	17		
Type G3	ROTATEQ (N = 2 203)	1	82,7	[-42,6 ; 99,6]
	placebo (N = 2 288)	6		
Type G4	ROTATEQ (N = 2 203)	3	48,1	[-143,2 ; 91,6]
	placebo (N = 2 288)	6		
GEA-RV sévères (score de Clark > 16)				
	ROTATEQ	1	98,0	[88,3 ; 100,0]
	placebo	51		
GEA-RV tous sérotypes				
	ROTATEQ	94	71,8	[64,5 ; 77,8]
	placebo	333		
Hospitalisations ou recours aux urgences pour GEA-RV				
	ROTATEQ (N = 28 646)	20	94,4	[90,0 ; 96,5]
	placebo (N = 28 488)	357		

10.1.1.2 Méta-analyse Cochrane¹²

Objectif :

La méta-analyse avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance des vaccins contre les infections à rotavirus chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois et de moins de 24 mois.

Méthode :

Au total, 41 études contrôlées, randomisées, ont contribué à la méta-analyse : 29 études ayant inclus 101 671 nourrissons pour ROTARIX et 12 études ayant inclus 84 592 nourrissons pour ROTATEQ. Les critères d'efficacité évalués ont été notamment les GEA-RV sévères et les GEA sévères toutes causes confondues.

Résultats concernant ROTARIX :

	Nombre d'études	Nombres de sujets inclus	Efficacité vaccinale	Risque relatif [IC 95%]	Niveau de preuve
GEA-RV sévères					
Suivi à 12 mois	6	40 631	86 %	0,14 [0,07 ; 0,26]	haut
Suivi à 24 mois	8	32 854	85 %	0,15 [0,12 ; 0,2]	haut
GEA sévères toutes causes					
Suivi à 12 mois	1	17 867	40 %	0,60 [0,50 ; 0,72]	modéré
Suivi à 24 mois	2	39 091	37 %	0,63 [0,56 ; 0,71]	modéré

Les données d'efficacité issues des études cliniques menées aux Etats-Unis, en Amérique latine, et en Europe (la majorité de ces pays ayant une mortalité faible ou très faible selon la stratification de l'OMS¹⁶) ont montré une efficacité de ROTARIX contre les GEA-RV sévères de 86 % (RR =

¹⁶ La classification OMS réparties les régions du monde en 5 strates en fonction du niveau de mortalité des enfants et des adultes : strate A (1^{er} quintile), très faible mortalité ; strate B, faible mortalité ; strate C, faible mortalité ; strate D, forte mortalité ; strate E (dernier quintile), très forte mortalité.

0,14 ; IC 95 % [0,07 ; 0,26]) chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois et de 85 % (RR = 0,15 ; IC 95 % [0,12 ; 0,2]) chez les nourrissons âgés de moins de 24 mois. L'efficacité vaccinale contre les GEA sévères toutes causes a été de 40 % (RR = 0,60 ; IC 95% [0,50 ; 0,72]) chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois et de 37 % (RR = 0,63 ; IC 95 % [0,56 ; 0,71]) chez ceux de moins de 24 mois.

Résultats concernant ROTATEQ :

	Nombre d'études	Nombres de sujets inclus	Efficacité vaccinale	Risque relatif [IC 95%]	Niveau de preuve
GEA-RV sévères					
Suivi à 12 mois	3	2 344	87 %	0,13 [0,04 ; 0,45]	modéré
Suivi à 24 mois	3	3 190	82 %	0,18 [0,07 ; 0,50]	modéré
GEA sévères toutes causes					
Suivi à 12 mois	1	1 029	72 %	0,28 [0,16 ; 0,48]	faible
Suivi à 24 mois	1	1 029	96 %	0,04 [0,00 ; 0,70]	faible

Les données d'efficacité issues des études cliniques menées dans les pays ayant une mortalité faible ou très faible ont montré une efficacité de ROTATEQ contre les GEA-RV sévères de 87 % (RR = 0,13 ; IC 95 % [0,04 ; 0,45]) chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois et de 82 % (RR = 0,18 ; IC 95 % [0,07 ; 0,50]) chez les nourrissons âgés de moins de 24 mois. L'efficacité vaccinale contre les GEA sévères toutes causes a été de 72 % (RR = 0,28 ; IC 95 % [0,16 ; 0,48]) chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois et de 96 % (RR = 0,04 ; IC 95 % [0,00 ; 0,70]) chez ceux de moins de 24 mois.

Conclusion des auteurs :

Les vaccins ROTARIX et ROTATEQ sont efficaces pour prévenir les GEA-RV chez les nourrissons. Leurs profils d'efficacité et de sécurité sont comparables.

10.1.2 Etudes épidémiologiques post-AMM

10.1.2.1 Etude IVANHOE¹³

L'étude de cohorte IVANHOE, réalisée en France dans la région de Brest pour la saison épidémique 2008-2009, avait pour objectif d'évaluer l'impact d'une campagne de vaccination par ROTATEQ.

La couverture vaccinale obtenue deux ans après le début de ce programme vaccinal a été de 47 %. Chez les nourrissons âgés de moins de 24 mois (1 895 vaccinés et 1 985 non vaccinés), l'efficacité de la vaccination par 3 doses de ROTATEQ sur la réduction relative du risque d'hospitalisation pour GEA-RV a été estimée à 98 % (IC 95 % [83 ; 100]) deux ans après le début du programme vaccinal.

10.1.2.2 Méta-analyse STIKO¹⁴

Objectif :

Le groupe de travail du Comité permanent de la vaccination allemand (STIKO) avait pour objectif d'évaluer les vaccins disponibles contre les infections à rotavirus en vue de leur recommandation éventuelle en Allemagne.

Méthode :

Une revue systématique des études épidémiologiques concernant les vaccins disponibles contre les infections à rotavirus a été réalisée. Elle a permis d'identifier : 8 études cas-témoins, 5 études

de cohorte et 22 études d'impact (5 réalisées en Europe, 9 aux Etats-Unis, 5 en Australie et 3 au Mexique).

Les études cas-témoins et les études de cohorte ont fait l'objet de méta-analyses visant notamment à évaluer l'efficacité des vaccins sur la réduction des hospitalisations pour GEA-RV.

En raison de leur hétérogénéité méthodologique, les études d'impact ont donné lieu une analyse descriptive concernant l'incidence des GEA-RV, l'incidence des GEA-RV nosocomiales et l'immunité de groupe suite à l'introduction de la vaccination ; 3 études ont également contribué à une méta-analyse visant à évaluer l'efficacité des vaccins sur la réduction de l'incidence des GEA-RV nosocomiales.

Résultats des études d'efficacité cas-témoins et de cohorte :

Chez les nourrissons âgés de moins de 24 mois ayant reçu au moins 2 doses de vaccin, l'efficacité des vaccins sur la réduction relative du risque d'hospitalisation pour GEA-RV a été estimée à 84 % (OR = 0,16 ; IC 95 % [0,12 ; 0,22]) dans les études cas-témoins réalisées aux Etats-Unis, en Belgique, en Australie et en Finlande après l'introduction de la vaccination.

Chez les enfants âgés de moins de 3 ans, cette efficacité a été estimée à 94 % (RR = 0,06 ; IC 95 % [0,02 ; 0,19]) dans les études de cohorte, réalisées aux Etats-Unis, en Australie, en Israël et en France.

Résultats des études d'impact :

Les 22 études analysées ont évalué l'impact de la vaccination un à quatre ans après son introduction, majoritairement chez des enfants âgés de moins de 5 ans (11 études) ou de moins de 18 ans (7 études), pour des taux de couverture vaccinale variant de 4 à 90 % en fonction du nombre de doses, des années et des pays. Ces études ont permis d'observer :

- une réduction des hospitalisations pour GEA-RV la première ou les deux premières saisons suivant l'introduction de la vaccination, dépendante notamment de la couverture vaccinale, dans 12 études ;
- une réduction de l'incidence des GEA-RV dans les tranches d'âge non ciblées par la vaccination, variant de 17 à 76 % selon les études et les niveaux de couverture vaccinale et suggérant le développement d'une immunité de groupe, dans 11 études ;
- une réduction de l'incidence des GEA-RV nosocomiales de 76 % (IC 95 % [40 ; 91]) dans 4 études.

Conclusion des auteurs :

Malgré leurs limites méthodologiques, ces études épidémiologiques confortent les résultats d'efficacité vaccinale observés dans les études cliniques. Par ailleurs, les études d'impact suggèrent que la vaccination des nourrissons contre les GEA à rotavirus induit une immunité de groupe au-delà d'une couverture vaccinale suffisante.

Cette analyse a conduit le STIKO à recommander la vaccination des nourrissons de moins de 6 mois contre les infections à rotavirus avec l'objectif principal de prévenir les hospitalisations pour GEA-RV en Allemagne.

10.1.3 Risque d'émergence de nouvelles souches

Les rotavirus possèdent une grande diversité et évolutivité génétique qui ont facilité leur diffusion dans la population en débordant la pression immunitaire induite notamment par les précédentes infections. Les mécanismes conduisant certaines souches à émerger ou se maintenir dans une population sont encore mal compris.

Actuellement, 5 combinaisons génotypiques (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] et G9P[8]) sont responsables d'environ 90 % des infections à rotavirus chez l'homme avec des variations temporelles et géographiques importantes^{17,18}. Des génotypes G inhabituels (G5, G6, G8, G10 ou

¹⁷ Banyai, K., et al. Systematic review of regional and temporal trends in global rotavirus strain diversity in the pre rotavirus vaccine era: insights for understanding the impact of rotavirus vaccination programs. Vaccine 2012; 30 Suppl 1: A122-130.

G12), résultant parfois de réassortiments homme-animal, circulent également dans certaines régions du monde.

Depuis l'introduction de la vaccination dans certains pays, il existe des interrogations concernant l'impact de la pression immunitaire vaccinale sur l'émergence de nouvelles combinaisons antigéniques. Une augmentation de l'incidence des infections liées à des souches G2P[4], dont la composition antigénique est différente de celle du vaccin monovalent ROTARIX (G1P[8]), a été observée dans certains pays (Australie¹⁹, Belgique²⁰, Brésil^{21,22}). Cependant, à ce jour, aucune étude épidémiologique réalisée dans le cadre d'une surveillance active n'a permis de montrer l'émergence d'un nouveau génotype résultant de la pression de sélection due à la vaccination. La surveillance des infections à rotavirus devrait être poursuivie afin de suivre l'émergence de nouveaux réassortants contre lesquels les vaccins disponibles pourraient ne pas être protecteurs.

010.2 Tolérance

10.2.1 Tolérance générale

Le profil de tolérance de ROTATEQ a été évalué lors de 3 études de phase III grâce aux données obtenues chez 6 130 nourrissons. Les événements indésirables apparus dans les 42 jours ont été évalués. Les événements indésirables à types de fièvre, diarrhées et vomissements ont été plus fréquemment rapportés chez les nourrissons ayant reçu le vaccin que chez les sujets ayant reçu un placebo. L'incidence des autres événements indésirables a été comparable entre les deux groupes.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés ($\geq 1/10$) sont des diarrhées, des vomissements et de la fièvre.

10.2.2 Risques particuliers

10.2.2.1 Invagination intestinale aiguë

L'IIA est une obstruction intestinale secondaire à la pénétration d'un segment intestinal dans le segment immédiatement en aval, provoquant une occlusion et une ischémie voire une nécrose ou une perforation intestinale. L'IIA est une urgence diagnostic et thérapeutique puisque son pronostic est lié à la précocité de sa prise en charge. Chez le nourrisson, elle est idiopathique dans 90 % des cas et peut survenir dans un contexte de virose avec adénolymphite mésentérique et hyperpéristaltisme localisé. L'IIA survient le plus souvent avant l'âge de 24 mois avec un pic de fréquence autour de 6 mois et une prédominance masculine (sex-ratio : 2/1). Elle se manifeste par des accès douloureux paroxystiques se traduisant par des accès de pleurs et d'agitation accompagnés d'un refus alimentaire total, même entre les accès douloureux. Des vomissements surviennent fréquemment lors de la première crise douloureuse ; des rectorragies témoignant de la souffrance ischémique peuvent apparaître tardivement. En l'absence de sepsis, le traitement repose sur la réduction par un lavement avec des produits hydrosolubles ou à l'air après sédation voire anesthésie générale. La réduction est habituellement efficace dans plus de la moitié des cas et permet une reprise de l'alimentation et un retour à domicile dans les heures suivant l'intervention lorsqu'elle est réalisée sans anesthésie générale. Le traitement chirurgical n'est réalisé qu'en cas de contre-indication ou d'échec de la réduction non opératoire. Il existe cependant une variabilité des prises en charge selon la nature et la qualification des équipes

¹⁸ Iturriza-Gomara M, et al. Rotavirus genotypes co-circulating in Europe between 2006 and 2009 as determined by EuroRotaNet, a pan-European collaborative strain surveillance network. *Epidemiol Infect* 2011; 139: 895-909.

¹⁹ Rotavirus surveillance worldwide - 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2011; 86:174-176.

²⁰ Zeller M, Rahman M, Heylen E, et al. Rotavirus incidence and genotype distribution before and after national rotavirus vaccine introduction in Belgium. *Vaccine* 2010;28:7507-13.

²¹ Leite JP, et al. Group A rotavirus genotypes and the ongoing Brazilian experience: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2008; 103: 745-53.

²² Patel MM, et al. Rotavirus P[4]G2 in a vaccinated population, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 863-65.

hospitalières (centres pédiatriques de recours ou centres hospitaliers généraux) avec un nombre plus important d'échec de réduction par lavement dans les établissements non spécialisés. Les décès suite à une IIA sont exceptionnels et liés à une prise en charge tardive ou inadaptée.

L'incidence spontanée des IIA pédiatriques est difficile à évaluer et varie selon les régions. En France, l'étude prospective Epistudy^{23,24} réalisée entre 2008 et 2012 a permis d'estimer l'incidence annuelle des IIA entre 25 et 30 pour 100 000 nourrissons avant l'âge d'un an et à environ 15 pour 100 000 nourrissons avant l'âge de quatre mois. Au total, rapporté aux 800 000 naissances annuelles recensées en France, le nombre d'IIA chez les nourrissons âgés de moins d'un an peut être estimé à près de 250 cas.

En 1999, un risque accru d'IIA a été identifié suite à la vaccination par ROTASHIELD, le premier vaccin anti-rotavirus oral commercialisé aux Etats-Unis. Ce risque, estimé à 10 à 20 cas pour 100 000 nourrissons vaccinés²⁵, a conduit au retrait du marché de ce vaccin.

Données issues des études cliniques :

Le risque d'IIA était donc le principal risque potentiel identifié avec les vaccins ROTARIX et ROTATEQ. Les études cliniques réalisées avant leur autorisation de mise sur le marché n'ont pas permis de mettre en évidence une augmentation du risque d'IIA versus placebo. Ce risque a cependant fait l'objet d'un suivi particulier dans le cadre de plan de gestion des risques (PGR) mis en place après la commercialisation des deux vaccins.

Données issues des études post-AMM :

La surveillance des IIA post-vaccination réalisée aux Etats-Unis par :

- la FDA à partir du programme Mini-sentinel's Post licensure Rapid Immunisation Safety Monitoring program (PRISM) montre une augmentation du risque d'IIA dans les 21 jours suivant l'administration de la première dose de ROTATEQ (IR = 1,1 ; IC 95 % [0,3 ; 2,7] pour les 7 premiers jours et IR = 1,5 ; IC 95 % [0,2 ; 3,2] pour les 21 jours suivant l'administration)²⁶ ;
- le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) à partir de la base de données Vaccine Safety Datalink (VSD) suggère également une augmentation du risque d'IIA dans les 30 jours suivant l'administration de ROTATEQ²⁷.

La surveillance des IIA post-vaccination réalisée en Australie par la Therapeutics Goods Administration (TGA) montre une augmentation du risque d'IIA dans les 21 jours suivants la première dose de ROTATEQ (IR = 9,9 ; IC 95 % [3,7 ; 26,4] dans les 7 premiers jours puis IR = 6,3 ; IC 95 % [2,8 ; 14,4] entre 8 et 21 jours). Une augmentation du risque a également été observée dans les 7 jours suivant la seconde dose (IR = 2,8 ; IC 95 % [1,2 ; 6,8]). Ces données ont permis d'estimer le sur-risque d'IIA à 6 cas pour 100 000 nourrissons vaccinés^{28,29}.

L'ensemble de ces données confirme l'augmentation du risque d'IIA suite à la vaccination orale contre les infections rotavirus, principalement dans les 7 jours suivants l'administration de la première dose de vaccin.

²³ Fotso Kamdem A et al. Epidémiologie de l'invagination intestinale aiguë chez l'enfant de moins de 1 an. Résultats préliminaires de l'étude Epistudy. BEH 2012;10-11 :138-43

²⁴ Rapport du Haut Conseil de la Santé Publique du 29 novembre 2013 relatif à la place des vaccins contre les infections à rotavirus chez les nourrissons. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=405>

²⁵ Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al; Rotavirus Intussusception Investigation Team. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. N Engl J Med. 2001 ;344:564-72. Erratum in: N Engl J Med 2001 ;344:1564.

²⁶ Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. N Engl J Med 2014 ; 370:503-12.

²⁷ Weintraub ES, Baggs J, Duffy J, et al. Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. N Engl J Med 2014 ;370:513-9.

²⁸ Australian Government. Department of Health Therapeutic Goods Administration. Rotavirus vaccination and the risk of intussusception. http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-rotavirus-130828.htm#.VBr65vl_uSx

²⁹ Carlin JB, Macartney KK, Lee KJ, et al. Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunization Program. Clin Infect Dis 2013;57:1427-34.

Suite à la publication de ces données, le RCP de ROTATEQ a évolué pour intégrer des informations relatives au risque d'IIA dans les rubriques :

- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : « Par précaution, les professionnels de santé doivent surveiller tout symptôme évoquant une invagination intestinale (douleur abdominale sévère, vomissements persistants, selles sanglantes, ballonnement abdominal et/ou forte fièvre), car les données de certaines études observationnelles indiquent une augmentation du risque d'invagination intestinale, principalement dans les 7 jours suivant l'administration de la vaccination contre le rotavirus. Il doit être recommandé aux parents ou tuteurs de signaler rapidement de tels symptômes aux professionnels de santé. »
- 4.8 Effets indésirables : « Invagination intestinale : les données d'études observationnelles effectuées dans plusieurs pays indiquent que les vaccins contre le rotavirus entraînent une augmentation du risque d'invagination intestinale, jusqu'à 6 cas supplémentaires pour 100 000 nourrissons dans les 7 jours suivant la vaccination. Il existe des données limitées concernant une augmentation moindre du risque après la deuxième dose. L'incidence de base des invaginations intestinales chez les nourrissons de moins de 1 an variait dans ces pays de 33 à 101 pour 100 000 nourrissons par an. Il n'a pas été déterminé si les vaccins contre le rotavirus modifient l'incidence globale des invaginations intestinales sur des périodes de suivi plus longues (voir rubrique 4.4). »

Données issues du suivi national de pharmacovigilance :

L'ANSM a mis en place en janvier 2012 un suivi national de pharmacovigilance pour les vaccins anti-rotavirus. En décembre 2014 et février 2015, le Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) a réalisé un bilan à partir des effets indésirables notifiés en France depuis leur commercialisation en 2006 jusqu'au 31/10/2014. Durant cette période, 416 480 doses de ROTATEQ ont été vendues et environ 138 826 nourrissons ont été vaccinés en considérant que la vaccination était réalisée selon un schéma complet (3 doses de vaccin).

Ce bilan a confirmé la survenue d'effets indésirables graves (40 des 86 cas notifiés) suite à la vaccination par ROTATEQ, en particulier d'IIA avec 12 cas d'IIA survenus dans les 30 jours suivants la vaccination. Parmi ces 12 cas, 4 cas ont été particulièrement graves : 1 décès et 3 interventions chirurgicales. Le taux de notification d'IIA post-vaccinales observé lors de ce suivi (8,64 pour 100 000 vaccinés dans le mois suivant la vaccination et 4,32 pour 100 000 vaccinés dans les 7 jours suivants la vaccination) est proche du risque attribuable estimé par les études épidémiologiques post-AMM.

10.2.2.2 Circovirus³⁰

En 2010, des fragments d'ADN de circovirus porcins ont été mis en évidence dans les vaccins anti-rotavirus ROTARIX et ROTATEQ. Cette contamination avait probablement pour origine la trypsine de pancréas d'origine porcine utilisée au cours du processus de fabrication. Bien que ce type de virus ne soit pas pathogène pour l'homme, cette découverte a conduit l'agence européenne des médicaments (European Medicines Agency, EMA) à évaluer le risque pour la santé publique. Cette évaluation, basée notamment sur l'analyse de données cliniques rétrospectives, a conclu à l'absence de risque pour la santé publique et a permis de confirmer le profil de sécurité de ces deux vaccins. Les laboratoires GSK et Sanofi Pasteur MSD se sont de plus engagés à produire des vaccins dépourvus de circovirus porcins.

³⁰ AFSSaPS. Communiqué de presse du 28 janvier 2011. Actualisation de l'information de sécurité concernant les vaccins ROTARIX et ROTATEQ. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Vaccins-Rotarix-R-et-Rotateq-R-Actualisation-de-l-information-de-securite-Communiquer>

010.3 Données d'utilisation⁶

Les données de ventes de vaccins rotavirus aux pharmacies d'officine fournies par le GERS (Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques) permettent d'estimer la proportion de nourrissons vaccinés chaque année en France. Sous l'hypothèse que les nourrissons qui débutent la vaccination achèvent la série vaccinale (2 doses pour le vaccin ROTARIX, 3 doses pour le vaccin ROTATEQ), la couverture vaccinale des nourrissons peut être estimée, selon les années, entre 5 % et 9% pour la période 2007 à 2011.

010.4 Résumé & discussion

ROTATEQ est un vaccin vivant atténué pentavalent contre les infections à rotavirus contenant des souches de type souches de types G1, G2, G3, G4, P[8].

Les données d'efficacité issues de l'étude REST permettent d'estimer l'efficacité vaccinale vis-à-vis des GEA-RV à 74,0 % (IC 95 % [66,8 ; 79,9]) soit une réduction absolue de 136,9 cas pour 1 000 personnes-année. Au total, les études cliniques menées dans les pays de faible ou très faible mortalité¹⁶ ont montré une efficacité de ROTATEQ contre les GEA-RV sévères de 87 % (RR = 0,13 ; IC 95 % [0,04 ; 0,45]) chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois et de 82 % (RR = 0,18 ; IC 95 % [0,07 ; 0,50]) chez les nourrissons âgés de moins de 24 mois. L'efficacité vaccinale contre les GEA sévères toutes causes confondues a été de 72 % (RR = 0,28 ; IC 95% [0,16 ; 0,48]) chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois et de 96 % (RR = 0,04 ; IC 95 % [0,00 ; 0,70]) chez ceux de moins de 24 mois.

Les études épidémiologiques réalisées après la mise sur le marché des vaccins anti-rotavirus ROTARIX et ROTATEQ ont conforté les résultats d'efficacité des études cliniques et permis d'observer :

- une réduction relative du risque d'hospitalisation pour GEA-RV, dépendante de la couverture vaccinale, estimée à :
 - o 84 % (OR = 0,16 ; IC 95 % [0,12 ; 0,22]) chez les nourrissons âgés de moins de 24 mois ayant reçu au moins 2 doses de vaccin, dans les études cas-témoins réalisées aux Etats-Unis, en Belgique, en Australie et en Finlande après l'introduction de la vaccination ;
 - o 94 % (RR = 0,06 ; IC 95 % [0,02 ; 0,19]) chez les enfants âgés de moins de 3 ans dans les études de cohorte, réalisées aux Etats-Unis, en Australie, en Israël et en France ;
- une réduction relative de l'incidence des GEA-RV dans les tranches d'âge non ciblées par la vaccination, variant de 17 à 76 % selon les études et les niveaux de couverture vaccinale et suggérant le développement d'une immunité de groupe, dans 11 études ;
- une réduction de l'incidence des GEA-RV nosocomiales de 76 % (IC 95 % [40 ; 91]) dans 4 études.

Cependant les données disponibles ne permettent pas de répondre aux interrogations concernant :

- le risque potentiel de sélection de souches circulantes de remplacement par l'introduction de la vaccination généralisée ;
- les facteurs de risque de complications des gastro-entérites à rotavirus et l'intérêt éventuel d'identifier une population à cibler par la vaccination ;
- les taux de couverture vaccinale qui seront obtenus dans les populations recommandées en France.

Par ailleurs, la vaccination contre les gastro-entérites à rotavirus ne doit pas conduire à penser qu'une protection vis-à-vis de l'ensemble des gastro-entérites est obtenue.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés après la vaccination orale contre les infections à rotavirus sont des troubles digestifs.

L'ensemble des données disponibles confirme l'augmentation du risque d'invaginations intestinales aiguës suite à la vaccination orale contre les infections à rotavirus, principalement dans les 7 jours suivants l'administration de la première dose de vaccin. Actuellement ce sur-risque peut être estimé à environ 6 cas pour 100 000 nourrissons vaccinés. La possibilité de survenue de cet effet indésirable rare mais grave rend indispensable l'information des familles incitant à une consultation rapide devant un enfant algique ne s'alimentant plus dans les semaines suivant la vaccination.

011 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon l'avis du HCSP du 29 novembre 2013, la vaccination contre les rotavirus avec le vaccin ROTATEQ est recommandée pour les nourrissons âgés de moins de 6 mois avec un schéma vaccinal à 3 doses (2, 3 et 4 mois de vie)⁵. Cette stratégie n'est recommandée que si les prix des vaccins conduisent à des ratios coût/efficacité acceptables.

Dans la mesure où, en France, les conséquences graves des infections à rotavirus tendent à diminuer, que les populations les plus à risque ne peuvent être ciblées, que des risques rares mais graves liés à la vaccination existent, la Commission considère que la vaccination de la population pédiatrique ne peut être justifiée.

012 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

012.1 Service Médical Rendu

► En France métropolitaine, les gastro-entérites à rotavirus représentent 30 à 50 % des gastro-entérites aiguës d'origine virale chez le nourrisson et le jeune enfant avec une prédominance pendant la période hivernale. Elles se manifestent principalement par des diarrhées et des vomissements d'intensité variable, généralement modérés mais pouvant, dans de rares cas, entraîner une déshydratation sévère. Selon les données disponibles, les décès liés à une gastro-entérite à rotavirus chez les enfants âgés de moins de 3 ans ont significativement diminué depuis 2003 et sont compris entre 5 et 13 décès par saison épidémique depuis 2007.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables dans un pays comme la France, compte tenu de l'organisation des soins et des résultats des études cliniques et épidémiologiques réalisées avec les vaccins anti-rotavirus qui montrent leur efficacité sur la réduction de l'incidence des GEA-RV dues aux sérotypes les plus fréquents, sur les GEA-RV sévères et sur les hospitalisations pour GEA-RV ainsi que leur profil de tolérance marqué par un sur-risque d'IIA d'environ 6 cas par 100 000 vaccinés dans les jours suivants la vaccination, est insuffisant.

► Il existe une alternative, le vaccin monovalent, d'origine humaine, ROTARIX.

► Intérêt de santé publique :

Dans les pays industrialisés, l'amélioration des règles d'hygiène et des pratiques de prise en charge (réhydratation orale notamment) des gastro-entérites aiguës ont permis de réduire considérablement la gravité de ces infections. En France, le taux de mortalité des gastro-

entérites aiguës est faible et diminue régulièrement^{3,31}. Le nombre de consultations annuelles pour gastroentérite aiguë est estimé en France à 16 688 [IC 95 % : 14 547 ; 18 829] pour 100 000 habitants chez les enfants de moins d'un an et à 19 043 [IC 95 % : 17 921 ; 20 165] chez les moins de 5 ans³². Les gastroentérites virales sont, en fréquence, la 2^{ème} cause de morbidité après les infections respiratoires chez les enfants de 0 à 5 ans ; elles ont toutefois un impact limité sur la qualité de vie en raison de leur résolution rapide.

Ainsi, le poids sur la santé publique représenté par les gastro-entérites toutes causes (118 087 DALYs en 2004 dans la Zone Euro A, dont 35 414 DALYs chez les moins de 4 ans) est considéré comme modéré ; il peut varier selon l'intensité des épidémies annuelles.

Celui des gastro-entérites infectieuses à rotavirus de l'enfant, qui représentent, selon les données, entre 30 et 50 % des gastroentérites infectieuses^{9,10} et sont responsables chez les enfants âgés de moins de 3 ans d'environ 5 à 13 décès résiduels par saison hivernale depuis 2007 en France⁵, est considéré comme faible.

Elles ont cependant un impact important sur le système de santé de par les consommations importantes de soins (150 000 consultations, 30 000 recours aux urgences hospitalières, 14 000 hospitalisations⁵) qu'elles engendrent lors de chaque saison hivernale et sont la principale source d'infections nosocomiales en pédiatrie.

La réduction de la mortalité des diarrhées infectieuses à rotavirus est un objectif de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 40 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique « réduire de 20 % la mortalité attribuables aux maladies infectieuses et intestinales chez les enfants de moins d'un an et les personnes de plus de 65 ans »). Toutefois, en 2010 le HCSP³³ précise que cet objectif est atteint et que les taux bruts de décès par maladies infectieuses intestinales ont diminué de plus de 20 % entre 2004 et 2006 chez les enfants de moins d'un an et chez les 65-74 ans mais pas chez les 75 ans et plus. Il n'y a donc plus à ce jour de priorité de santé publique établie pour ces affections dans la population pédiatrique. La vaccination contre les rotavirus ne répond donc pas à une priorité de santé publique en France.

Au vu des résultats de l'étude pivot REST démontrant l'efficacité vaccinale de ROTATEQ dans la prévention des gastroentérites à rotavirus tous sérotypes confondus (réduction absolue de 141 cas pour 1 000 personnes années – population m-ITT) au cours d'une saison épidémique, il est attendu de ROTATEQ un impact faible sur la réduction de la morbidité associée au GEA-RV.

Néanmoins, les données actualisées de tolérance mettent en évidence, après l'introduction des programmes de vaccination à l'étranger et d'études pharmaco-épidémiologiques, une augmentation du risque d'invagination intestinale aiguë attribuable à la vaccination anti-rotavirus dans les 7 jours suivant une première administration de l'ordre de 6 cas pour 100 000 enfants vaccinés²⁹ soit près de 50 invaginations intestinales aiguës supplémentaires par an si l'ensemble des nourrissons était vacciné.

La transposabilité des résultats des études cliniques à la pratique courante est en partie assurée compte tenu des résultats observés dans les pays où la vaccination a été introduite. Toutefois des incertitudes persistent quant :

- au développement d'une immunité de groupe qui reste dépendant de l'atteinte d'un taux de couverture vaccinale suffisant dans les populations recommandées ;
- aux modifications éventuelles de l'écologie virale des rotavirus liée à l'introduction de la vaccination généralisée (risque de phénomènes d'émergence).

Par ailleurs, il est attendu un impact sur l'organisation des soins en termes de réduction des hospitalisations pour GEA quelle que soit l'étiologie (réduction absolue de 11,6 hospitalisations pour 1 000 personnes-année dans l'essai REST) qui a également été observée dans les pays

³¹ DRESS. L'état de santé de la population en France – L'état de santé de la population en France - Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique - Rapport 2011 http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Etat_sante-population_2011.pdf [accès le 10 07 2014].

³² Réseau Sentinelles. Bilan annuel 2013. Disponible en ligne : <http://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?page=bilan>

³³ Objectifs de santé publique. Evaluation des objectifs de santé publique Évaluation des objectifs de la loi du 9 août 2004. Propositions. Avis et Rapports. Haut Conseil de Santé publique. Avril 2010.

ayant recommandé la vaccination (réduction absolue de 34,4 jours d'hospitalisations / de passages aux urgences pour GEA toutes causes soit une réduction relative de 66 % ; IC 95 % [59-73]aux Etats-unis³⁴, réduction relative de 33 % du nombre d'admissions à l'hôpital pour GEA toutes causes et de 36% du nombre de jours d'hospitalisations après 2 ans de campagne vaccinale en Belgique³⁵). Cette réduction pourrait avoir un impact sur la saturation de l'offre de soins constatée en période hivernale en raison de la co-circulation des rotavirus et du virus syncytial respiratoire et de la grippe. Toutefois, elle reste dépendante de l'atteinte d'un taux de couverture vaccinale suffisant dans les populations recommandées.

Enfin, si le vaccin protège de la majorité des infections à rotavirus (90 % des souches circulantes^{9,36}) celles-ci ne sont elles-mêmes responsables que d'environ 30 à 50 % des GEA chez l'enfant de moins de 5 ans en France. Le renforcement des mesures d'hygiène dans tous les lieux de vie (familiaux et collectifs), le recours aux solutés de réhydratation orale, la promotion de l'allaitement et l'éducation des familles à la prise en charge de la diarrhée de l'enfant sont des mesures qui permettent de lutter efficacement contre les gastroentérites quel que soit l'agent causal au contraire de la vaccination. Par ailleurs, en cas de mise en œuvre d'une vaccination généralisée des nourrissons et de l'obtention d'une couverture vaccinale suffisante, il n'est pas assuré que le vaccin bénéficie à ceux qui en ont le plus besoin. Par ailleurs, la vaccination contre les gastro-entérites à rotavirus ne doit pas conduire à penser qu'une protection vis-à-vis de l'ensemble des gastro-entérites avec un impact sur la santé publique est obtenue.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, dans un pays industrialisé tel que la France, il n'est pas attendu d'impact de ROTATEQ sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ROTATEQ est insuffisant dans l'immunisation active des nourrissons âgés de 6 à 24 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus, pour une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

013 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Ils sont adaptés aux conditions de prescription et d'utilisation.

► Autres demandes

La Commission est favorable à la production de vaccins dépourvus de circovirus porcin.

³⁴ Wang FT et al. Effectiveness of the Pentavalent Rotavirus Vaccine in Preventing Gastroenteritis in the United States. *Pediatrics*, 2010, Vol. 125, pp. 208-215.

³⁵ Raes M et al. Reduction in Pediatric Rotavirus-related Hospitalizations After Universal Rotavirus Vaccination in Belgium. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30: e120–e125.

³⁶ de Rougemont, A et al. Molecular and Clinical Characterization of Rotavirus From Diarrheal Infants Admitted to Pediatric Emergency Units in France. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, Vol. 30, pp. 118-124.