



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Rotarix® (vaccin à Rotavirus humain,
souche RIX4414, vivante atténuée)

Date de validation par la CEESP : 22 juillet 2014

Sommaire

Abréviations	4
1. Avis de la CEESP	5
1.1 Objectif et contexte de l'étude	5
1.2 Conformité de l'évaluation économique aux recommandations méthodologiques de la HAS	5
1.2.1 Analyse coût-efficacité	5
1.2.2 Analyse d'impact budgétaire	5
1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience	6
1.4 Données complémentaires	7
2. Annexe 1 – Contexte de la demande	8
2.1 Objet de la demande	8
2.2 Contexte	8
2.3 Produit et indication concernés par la demande	9
2.4 Place dans la stratégie thérapeutique	10
2.5 Historique d'autorisation de mise sur le marché	10
2.6 Historique du remboursement	10
2.7 Population cible	10
2.8 Documents support de l'analyse critique	10
3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée du modèle d'efficience	12
3.1 Objectif de l'étude économique proposée	12
3.1.1 Objectif tel que proposé par l'industriel	12
3.1.2 Analyse critique de l'objectif	12
3.2 Choix structurants concernant l'évaluation	12
3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par l'industriel	12
3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants	13
3.3 La modélisation	15
3.3.1 La modélisation telle que présentée par l'industriel	15
3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation	18
3.3.3 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par l'industriel	20
3.3.4 Analyse critique de l'évaluation des résultats de santé	22
3.4 Mesure et valorisation des coûts	23
3.4.1 Evaluation des coûts telle que présentée par l'industriel	23
3.4.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts	26
3.5 Présentation des résultats et analyses de sensibilité	30
3.5.1 Présentation par l'industriel	30
3.5.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité	35
4. Annexe 3 – Synthèse de l'analyse critique	38
5. Annexe 4 – Echange avec l'industriel	40
Références	44

Abréviations

AMM.....	Autorisation de Mise sur le Marché
CSHPF..	Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France
EGB	Echantillon Généraliste des Bénéficiaires
ENC	Echelle Nationale des Coûts
GACAH .	Groupe pour l'Amélioration de la Comptabilité Analytique Hospitalière
GEA	Gastroentérite Aiguë
GEARV .	Gastroentérite Aiguë à Rotavirus
HAS.....	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
MG	médecin généraliste
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RDCR...	Ratio Différentiel Coût Résultat
RV	rotavirus
SRO	Soluté de Réhydratation Orale
VBA.....	Visual Basic Analysis

1. Avis de la CEESP

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'étude évalue l'efficience du vaccin rotavirus vivant atténué (Rotarix®) dans l'immunisation active des nourrissons âgés de 6 à 24 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus en comparaison à l'absence de vaccination. Cette évaluation soutient une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, pour laquelle l'industriel revendique une ASMR de niveau III. La demande d'inscription répond aux critères énoncés par le décret.

En France, ce vaccin a été mis à disposition du corps médical le 29 mai 2006. Il n'est actuellement pas pris en charge par l'assurance maladie.

Le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) s'est prononcé en 2006 et 2010 en défaveur de la mise en œuvre de la vaccination systématique des nourrissons contre le rotavirus par les 2 vaccins commercialisés à ce jour : Rotarix® et Rotateq® et a recommandé la mise en œuvre de mesures visant à une meilleure prise en charge des diarrhées aiguës de l'enfant en optimisant le recours aux solutés de réhydratation orale (SRO). Ces avis étaient notamment fondés sur l'épidémiologie des infections à rotavirus en France ainsi que sur des évaluations médico-économiques.

La présente demande fait suite à un nouvel avis du HCSP du 29 novembre 2013 recommandant désormais la vaccination universelle contre les rotavirus des nourrissons âgés de moins de 6 mois, sur la base d'arguments cliniques et épidémiologiques, tout en précisant que « cette stratégie ne devrait être mise en place que si les prix des vaccins conduisent à des ratios coût/efficacité acceptables ».

1.2 Conformité de l'évaluation économique aux recommandations méthodologiques de la HAS

1.2.1 Analyse coût-efficacité

L'évaluation économique compare, en situation épidémique à Rotavirus, la vaccination à Rotavirus humain, souche RIX4414, vivante atténuée (Rotarix®) et l'absence de vaccination uniquement dans l'indication « immunisation active des nourrissons âgés de 6 à 24 semaines pour la prévention des gastroentérites dues à une infection à rotavirus (GEARV), en France ».

L'analyse de l'efficience est acceptable au regard des recommandations de la HAS bien qu'elle soulève des réserves importantes. Ces réserves ne compromettent pas la validité de l'étude, mais augmentent fortement l'incertitude associée au ratio différentiel coût résultat. Elles portent sur :

- L'horizon temporel considéré au regard de l'évolution de la sévérité du rotavirus ;
- L'absence de prise en compte des invaginations intestinales dans la modélisation ;
- Les hypothèses « fortes » sur les pertes d'utilité et leur impact sur les résultats ;
- L'absence d'analyses de sensibilité sur les utilités en utilisant d'autres sources dont les décréments sur les utilités sont exploitables.

1.2.2 Analyse d'impact budgétaire

Une évaluation économique doit impérativement être déposée par l'industriel pour que le dossier soit recevable et qu'une conclusion de la CEESP en termes d'efficience puisse être formulée. En revanche, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience

Selon un taux d'actualisation de 4%, une cohorte de 800 000 nourrissons et le prix public TTC revendiqué de ████████ € pour un schéma vaccinal complet (2 doses), le ratio différentiel coût résultat de la vaccination par Rotarix® comparativement à une stratégie sans vaccination est de 24 413 € par QALY et de 86 580 € par année de vie gagnée.

Le prix revendiqué du vaccin est la variable ayant le plus d'impact sur les résultats de l'évaluation économique : la stratégie de vaccination par Rotarix® est dominante si le prix attribué diminue de 50% par rapport au prix revendiqué par l'industriel. Les autres paramètres expliquant également l'incertitude sur les résultats sont essentiellement la force de l'épidémie à rotavirus traduite par la probabilité d'avoir une GEARV, les utilités, le taux d'actualisation et le coût d'hospitalisation.

La CEESP souligne qu'un horizon court d'évaluation économique (3 ou 5 ans) paraît suffisant et cohérent au regard de l'évolution de la sévérité du rotavirus et de l'horizon retenu par le HCSP : aucun évènement, ni aucun coût n'est observable au-delà de 5 ans (après 5 ans le seul gain du modèle correspond au très faible taux de décès potentiellement évités par la vaccination). Le ratio différentiel coût résultat à un horizon de 5 ans s'élève à 32 124 € par QALY. La CEESP regrette l'absence de présentation des résultats sur un horizon temporel de 3 ans.

Au-delà du résultat de l'évaluation économique soumise par l'industriel :

- Prenant en compte les préconisations du HCSP (2013) précisant que « [la stratégie vaccinale] ne devrait être mise en place que si les prix des vaccins conduisent à des ratios coût/efficacité acceptables » ;
- Prenant en compte les données épidémiologiques selon lesquelles :
 - les infections à rotavirus ne constituent qu'environ 30 à 50% des gastro-entérites infectieuses ;
 - la létalité des GEARV est faible et baisse régulièrement en France¹ ;
 - les épisodes aigus de GEARV sont fréquents et leurs répercussions en termes de qualité de vie et de complications (déshydrations sévères, infections nosocomiales et décès) pourraient être limitées par une prise en charge adéquate (réhydratation précoce) ;
 - le recours au système de soins (consultations et hospitalisations) dû à ces infections est important et conduit à une saturation de l'offre de soins en période hivernale ;
- Prenant en compte les conséquences individuelles et collectives attendues de la vaccination :
 - un faible gain individuel en qualité de vie ;
 - une réduction de la mortalité qui ne peut être que limitée ;
 - un risque accru d'invagination intestinale aiguë² associée à la vaccination et dont les conséquences sont mal évaluées ;
 - une réduction des coûts de prise en charge des gastroentérites à rotavirus en France qui ne compenserait pas les dépenses supplémentaires liées au remboursement du vaccin au prix revendiqué.

La CEESP considère que le niveau de prix du vaccin, qui sera fixé à l'issue de la négociation entre l'industriel et le CEPS, doit permettre une réduction des dépenses que la collectivité consacre globalement à la prévention et à la prise en charge des gastro-entérites à rotavirus en France.

En l'absence de différenciation des deux vaccins par le HCSP, et compte tenu des résultats présentés, leur efficience peut être considérée comme équivalente dès lors que le coût des schémas vaccinaux (2 doses pour Rotarix® et 3 doses pour Rotateq®) est similaire.

L'intérêt de la vaccination par rapport à d'autres stratégies de prévention telles que le renforcement des pratiques d'hygiène et de réhydratation par les professionnels et les parents, qui présen-

¹ La mortalité est estimée à 5 à 13 décès par saison épidémique depuis 2007 en France. Une baisse est notamment observée depuis le renforcement des mesures d'hygiène et le remboursement des SRO.

² Le nombre de cas est estimé à 34 par an pour une incidence de 5,6 cas pour 100 000, une cohorte de 800 000 nouveau-nés et un taux de couverture de 75%.

tent en outre l'avantage d'agir sur l'ensemble des cas de gastro-entérites aiguës, devrait être évalué dans une perspective de politique publique.

Par ailleurs, la CEESP s'interroge et appelle à la vigilance sur l'impact réel de la vaccination généralisée des nourrissons si elle était mise en œuvre en France et notamment sur la modification éventuelle de l'écologie virale liée à l'introduction de la vaccination généralisée.

1.4 Données complémentaires

La modélisation devrait intégrer l'incidence des événements indésirables associés à la vaccination (en particulier les invaginations intestinales aiguës) et tenir compte de la baisse de la létalité en France ces dernières années, notamment depuis le remboursement des solutés de réhydratation orale et le renforcement des mesures d'hygiène.

Une étude d'impact budgétaire permettant d'estimer l'ampleur du surcoût induit par la vaccination, en tenant compte du contexte particulier de saturation de l'offre de soins pendant les périodes épidémiques hivernales est souhaitable.

2. Annexe 1 – Contexte de la demande

2.1 Objet de la demande

Cette évaluation économique a été réalisée dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics du vaccin Rotarix® indiqué dans l'immunisation active des nourrissons âgés de 6 à 24 semaines pour la prévention des gastroentérites dues à une infection à rotavirus (GEARV), en France. GlaxoSmithKline revendique pour cette indication une ASMR de niveau III dans la stratégie de prise en charge des GEARV proposée par le HCSP dans son avis du 29 novembre 2013.

2.2 Contexte

Les gastroentérites aiguës (GEA) sont presque toujours secondaires à une infection virale, bactérienne ou fongique. Le rotavirus (RV) est la première cause des GEA d'origine virale et représente à lui seul 30 à 40% des causes de diarrhées aiguës infectieuses de l'enfant. Il s'agit d'un agent universel des GEA, notamment chez le nourrisson et le jeune enfant.

La cible privilégiée des GEARV est le nourrisson âgé de 6 mois à 2 ans et l'on considère qu'à l'âge de 5 ans, tout enfant a été infecté au moins une fois par un rotavirus.

Les GEARV sont plus fréquemment associées à des formes sévères de GEA que les autres virus et nécessitent plus fréquemment une hospitalisation. Environ un enfant infecté sur cinquante développera une maladie sévère compliquée d'une déshydratation aiguë qui nécessitera une prise en charge en milieu hospitalier. Les GEARV connaissent un pic saisonnier hivernal (décembre – janvier). En France, le nombre de décès dû à des infections à RV est estimé en moyenne à 13-14 cas par an chez les enfants de moins de 5 ans. La létalité des GEARV est donc très faible en France. De plus, les estimations issues du croisement de la base du PMSI et de celle du Cépi-CD ont permis au HCSP de constater une diminution significative du nombre de décès liés aux GEARV entre 1999 et 2010.

Par ailleurs, le RV est une des principales causes d'infections nosocomiales en pédiatrie dont l'incidence pendant la période hivernale peut atteindre 8.1%. Deux tranches d'âges sont particulièrement concernées : les nouveau-nés hospitalisés en néonatalogie et en réanimation et les nourrissons hospitalisés en pédiatrie (sources : rapport du HCSP, 2013).

En 2010, le HCSP avait confirmé l'avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) de 2006 de ne pas recommander la vaccination contre le RV des nourrissons âgés de moins de 6 mois. En effet, un tiers des hospitalisations pour gastro-entérites aiguës virales était lié à des RV et le nombre de décès liés aux infections à rotavirus était de l'ordre de 13 à 14 décès par an. Par ailleurs, les moyens de prévention contre les GEARV restaient à améliorer.

Depuis, plusieurs pays ont introduit la vaccination contre le RV dans leur calendrier vaccinal, générant ainsi de nouvelles données d'efficacité en vie réelle et de sécurité vaccinale (tableau 1).

Tableau 1. Prise en charge, prix et remboursement de Rotarix® dans les pays les plus comparables à la France – source : Industriel - Note d'intérêt économique, février 2014 et Note d'intérêt thérapeutique 2014

	Prise en charge	PFHT(€) ville	Taille de la population de naissance (3)	Commentaire
Allemagne (1)	Oui (avis juillet -2013)	44,90	671 000	Remboursement à 100%
Espagne	Non		456 778	Non commercialisé
Italie	Partiellement	50,00	546 607	Prise en charge dans 10 régions sur 21
Royaume Uni (2)	Oui (septembre 2013)	50,48	812 970	Gratuite via des centres de vaccination
Belgique	Partiellement	63,83	127000	Remboursement à 85%
Grèce	Partiellement	37,87	104000	Remboursement à 70%

(1) : Taux de change appliqué : 1,22- prix en \$:41,38 ; (2) : taux de remise de 6% non incluse (2,69 €) ; (3) : INED 2012)1)

Ces nouvelles données ont été l'occasion pour le HCSP de réévaluer l'intérêt d'intégrer la vaccination contre le RV au calendrier vaccinal français et de donner, en novembre 2013, un avis favorable à l'introduction d'une vaccination généralisée en France, selon les indications de l'AMM, pour les nourrissons de moins de 6 mois, sous réserve que le prix des vaccins conduise à « un ratio coût/efficacités acceptable ».

2.3 Produit et indication concernés par la demande

Dérivé d'une souche humaine de rotavirus G1P1A P[8], Rotarix® est un vaccin vivant atténué monovalent indiqué dans l'immunisation active des nourrissons âgés de 6 à 24 semaines pour la prévention des gastroentérites dues à une infection à rotavirus.

La souche de génotype G1 est la plus fréquente (70% des infections à RV sont dues à une souche G1P[8] en Europe, aux Etats-Unis et en Australie). Le génotype P[8] est partagé avec la plupart des souches circulantes incluant les génotypes G3, G4 et G9.

L'immunité développée suite à la vaccination entraîne une protection croisée (ou hétéro-typique) efficace contre des gastroentérites dues à d'autres souches telles que les souches G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] ; les 5 souches G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] représentant plus de 90% des souches circulant en France.

Rotarix® est un vaccin buvable et administré en deux doses.

Trois formes pharmaceutiques sont prévues à l'AMM de Rotarix®, dont deux sont prêtes à l'emploi :

- Poudre à reconstituer dans un solvant pour suspension buvable ;
- Suspension buvable en applicateur pré-rempli pour administration orale ;
- Suspension buvable en tube souple.

A ce jour, seule la forme « suspension buvable en applicateur pré-rempli » est commercialisée en France.

L'industriel sollicite un prix de ████████ €/dose (TTC), soit ████████ € (TTC) pour les deux doses nécessaires à la vaccination. Le chiffre d'affaire annuel prévisionnel de Rotarix® a été estimé à ████████ € HT en 3^{ème} année de commercialisation.

2.4 Place dans la stratégie thérapeutique

Actuellement en France, aucun vaccin indiqué dans la prévention des GEARV n'est pris en charge : les deux vaccins contre le RV ayant une AMM (Rotateq® et Rotarix®) sont commercialisés et non remboursés depuis 2006.

En dehors de la vaccination, d'autres moyens de prévention des GEA sont cependant possibles :

- les solutés de réhydratation orale (SRO) permettent, s'ils sont administrés précocement de traiter la déshydratation et de prévenir les formes sévères de GEARV. La baisse significative du nombre de décès observés depuis 2003, alors que l'ampleur des épidémies hivernales de GEARV était maximale lors des trois dernières saisons étudiées, pourrait s'expliquer en partie par l'amélioration des pratiques de prise en charge de première ligne des GEA du nourrisson, à mettre en parallèle avec l'entrée en vigueur du remboursement des solutés de réhydratation orale en 2003 ;
- l'allaitement joue également un rôle important dans la protection immunitaire des nouveau-nés contre le rotavirus. Il est préconisé dans le rapport « Plan d'action Allaitement maternel » issu du Programme National Nutrition Santé.
- diminuer le risque d'infection nosocomiale en améliorant le lavage des mains, des surfaces et des WC avec des produits efficaces (pour les mains : solutés hydro-alcooliques ; pour les surfaces et les WC : produits détergents-désinfectants adaptés, avec matériel individuel pour chaque chambre).

2.5 Historique d'autorisation de mise sur le marché

En Europe, Rotarix® a obtenu son AMM le 21 février 2006 pour la forme « poudre et solvant pour solution buvable » dans la prévention des gastroentérites dues à une infection à rotavirus. En France, il a été mis à disposition du corps médical depuis le 29 mai 2006. Une extension d'AMM pour la forme « suspension buvable » dans la même indication a eu lieu le 1^{er} septembre 2008. Lors de l'année 2010 les autorités françaises ont suspendu temporairement l'utilisation de Rotarix® le temps d'évaluer les conséquences de la présence d'ADN du circovirus porcin de type 1 dans le vaccin. Le dernier renouvellement d'AMM pour Rotarix® a eu lieu le 24 janvier 2011.

2.6 Historique du remboursement

Rotarix® n'est pas inscrit sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux ni sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics au moment de l'évaluation. A titre informatif, Rotarix® est pris en charge à 100% en Allemagne, à 85% en Belgique, à 70% en Grèce.

2.7 Population cible

La vaccination proposée par le HCSP vise l'ensemble des nourrissons. La taille de la population cible est donc celle d'une cohorte de naissance. Environ 800 000 nourrissons pourraient bénéficier chaque année de la vaccination généralisée contre le RV.

2.8 Documents support de l'analyse critique

Trois documents transmis à la HAS ont permis de documenter l'analyse critique :

- un rapport technique : évaluation médico-économique de « Rotarix®, vaccin à Rotavirus humain (souche RIX4414, vivante atténuée) », février 2014 ;
- un rapport de présentation ;

- une version électronique du modèle économique sous Excel « ROXANNE, assessing the economic value of rotavirus vaccines ». Cette version ne contient pas le module des analyses de sensibilité probabiliste.

Des documents complémentaires ont également été fournis :

- une note d'intérêt économique, février 2014 ;
- une note d'intérêt thérapeutique, février 2014 ;
- les publications citées par l'industriel.

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel (annexe 4) à laquelle une réponse écrite a été fournie le 7 mai 2014.

L'analyse critique tient compte des réponses de l'industriel aux questions techniques.

Cette analyse évalue la conformité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011). Elle est détaillée dans l'annexe 2.

3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée du modèle d'efficience

3.1 Objectif de l'étude économique proposée

3.1.1 Objectif tel que proposé par l'industriel

L'objectif de l'étude est d'évaluer, à travers les conséquences cliniques et économiques sur la vie entière, l'efficience du vaccin Rotarix® utilisé chez le jeune nourrisson en prévention des gastroentérites dues à une infection à rotavirus (GEARV) en France.

3.1.2 Analyse critique de l'objectif

Le choix des comparateurs (stratégie de non vaccination, notamment) n'est pas mentionné dans l'objectif de l'évaluation économique.

3.2 Choix structurants concernant l'évaluation

3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par l'industriel

► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'évaluation économique présentée est une analyse d'efficience du vaccin Rotarix® au travers une analyse de référence de type coût-utilité. La prévention des infections à rotavirus a pour objectif de réduire en priorité la morbidité associée aux GEARV. La mortalité attribuée au rotavirus reste faible dans les pays industrialisés. De ce fait, l'industriel n'a pas estimé approprié de recourir à une évaluation coût efficacité dans l'analyse de référence.

La mesure de la perte d'utilité pour un nourrisson dans le cas d'une GEARV paraît complexe. Bien qu'il existe deux types d'instruments standardisés pour mesurer la perte d'utilité (EQ-5D et Health Utilities Index), la difficulté réside dans la manière de répondre à ces questionnaires. L'industriel propose d'utiliser des proxys.

L'efficience est évaluée en termes de coût par QALY gagné.

► La perspective

L'analyse a été réalisée selon une perspective collective.

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel considéré s'étend à la vie entière (80 ans) pour prendre en compte l'ensemble des résultats et des coûts. Ce choix est justifié en se fondant sur une estimation récente de l'espérance de vie en France (les projections de l'espérance de vie à la naissance, pour l'année 2012, se situent entre 78,4 ans pour les garçons et 84,8 ans pour les filles (INSEE, 2013)).

Le gain en termes de QALY et d'années de vie se concentre sur les 5 premières années de la vie d'un enfant, période considérée à risque de gastroentérite à rotavirus. De même, l'ensemble des coûts liés aux gastroentérites à rotavirus ainsi qu'à la vaccination des nourrissons est intégralement mesuré sur ces 5 premières années. Au-delà des 5 premières années, l'industriel considère que le seul gain correspond aux décès potentiellement évités par la vaccination. Une analyse de sensibilité a inclus une variation de l'horizon temporel à 5 ans et à 80 ans.

Un taux annuel de 4% a été appliqué pour l'actualisation des coûts et des bénéfices.

L'industriel précise que :

- la mise à jour du rapport du Commissariat Général à la Prospective, publiée en septembre 2013 (Quinet 2013) propose, pour l'évaluation des marchés publics, un taux d'actualisation de 2,5% hors prime de risque (2%), commun aux coûts et aux bénéfices ;
- les recommandations de la HAS reposent sur la publication du rapport précédent (Lebègue 2005) proposant pour les marchés publics l'utilisation d'un taux d'actualisation de 4% sur les 30 premières années et de 2%, au-delà ;
- d'autres évaluations de l'efficacité de la vaccination par rotavirus en France, publiées précédemment ont utilisé un taux d'actualisation de 3% avec une analyse de sensibilité complémentaire à 0%.

Un taux de 0% et 2,5% ont été testé par l'industriel en analyse de sensibilité.

► La population d'analyse

La population retenue dans l'analyse correspond à une cohorte complète de naissances vivantes en France. Les données de l'INSEE (2012) indiquent que le nombre de naissances recensées en France entre 2006 et 2012 est compris entre 786 000 et 802 000 naissances vivantes en métropole et entre 819 000 et 833 000 en incluant les DOM TOM.

La taille de la cohorte a été arrondie à 800 000 enfants qui seront exposés à la vaccination à rotavirus. Une telle cohorte est constituée d'enfants qui seront suivis de la naissance jusqu'à leur décès.

A travers ce choix, l'industriel précise :

- qu'aucun bénéfice indirect de la vaccination (protection des personnes non vaccinées ou non éligibles à la vaccination) n'est pris en compte.
- que le fait d'effectuer l'analyse sur une seule cohorte permet d'évaluer l'efficacité de la vaccination par Rotarix® en routine.

► Les stratégies comparées

L'analyse de référence prévoit la comparaison, en situation épidémique à Rotarix®, de « l'action de la vaccination associée à celle des SRO et mesures d'hygiène *versus* l'action des SRO et mesures d'hygiène uniquement ».

Il n'existe pas de médicament permettant de prévenir des GEARV. En dehors de la vaccination, la prévention des gastroentérites infectieuses repose essentiellement sur les mesures d'hygiène préconisées au domicile et mises en œuvre dans l'environnement hospitalier pour la prévention des infections nosocomiales. Dans le cadre de la prévention des infections à rotavirus, l'efficacité est limitée par la forte contagiosité du virus et sa résistance à la plupart des savons désinfectants.

Les SRO permettent, s'ils sont administrés précocement, de prévenir ou de traiter les conséquences de l'infection, à savoir la déshydratation.

Un second vaccin contre les GEARV est commercialisé en France (Rotateq®, schéma vaccinal en 3 doses). Ce vaccin, non pris en charge par l'assurance maladie à l'instar de Rotarix®, n'est administré qu'à 2% des nourrissons. Par ailleurs, dans son avis de novembre 2013, le HCSP recommande la vaccination par l'un ou l'autre des deux vaccins disponibles en les considérant de même niveau d'efficacité. L'industriel n'a donc pas retenu Rotateq® comme stratégie alternative, estimant qu'il n'y avait pas lieu de différencier les deux vaccins dans la stratégie thérapeutique.

3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'analyse de référence retient l'analyse coût-utilité comme méthode d'évaluation. Les recommandations méthodologiques de la HAS précisent que l'analyse coût-utilité doit être systématiquement

accompagnée d'une analyse coût-efficacité qui utilise la durée de vie sans pondération comme critère de résultat. Les raisons pour lesquelles le recours à une évaluation coût-efficacité ne paraissait pas approprié ont été précisées mais les résultats d'une telle analyse ont malgré tout été présentés.

Par ailleurs, la mesure des utilités paraît complexe au regard de la population d'analyse et du questionnaire sur la qualité de vie utilisé par l'industriel. Il aurait été pertinent d'introduire, dès la présentation des choix structurants de l'analyse, les proxys utilisés pour estimer ces utilités.

► La perspective

La perspective collective est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

► L'horizon temporel et l'actualisation

Le choix d'un horizon temporel vie entière est discutable, même si on peut admettre qu'après 5 ans le seul gain du modèle correspond au faible taux de décès potentiellement évités par la vaccination. L'horizon temporel minimum de l'analyse de référence retenu par l'industriel est de 5 ans. Deux références (relevé épidémiologique hebdomadaire de l'OMS, février 2013) et des études épidémiologiques (citées dans le rapport technique) ont été mentionnées pour justifier que le rotavirus concerne les enfants de la naissance jusqu'à l'âge de 5 ans et affirmer par conséquent que l'horizon de 3 ans retenu dans le dernier rapport du HCSP de 2013 ne semble pas approprié. Néanmoins, les explications utilisées n'infirment pas la pertinence de l'horizon temporel retenu par le HCSP. Par exemple, même si dans les pays à revenu élevé (OMS 2013) le premier épisode n'arrive parfois pas avant l'âge de 2 à 5 ans, en majorité, les nourrissons restent les plus atteints (65% des cas se produisent chez les nourrissons de <1 an).

Un horizon temporel plus court que l'horizon « vie entière » (5 ans ou 3 ans) semble être adapté pour l'analyse de référence puisqu'aucun événement ni aucun coût n'est observable au-delà de 5 ans. Seules des analyses portant sur un horizon de 5 ans ont été fournies. Des analyses de sensibilité sur un horizon de 3 ans auraient dû être réalisées.

L'analyse de référence mise à jour lors de la réponse aux questions techniques intègre le taux d'actualisation proposé par la version actuelle du guide HAS (4%). En revanche, les analyses de sensibilité selon les taux de 3% et 5% n'ont pas été fournies.

► La population d'analyse

La population retenue dans l'analyse de référence correspond à l'ensemble des individus dont la santé est affectée par les interventions étudiées, de manière directe (cohorte complète de naissances vivantes en France qui sera exposée à la vaccination à rotavirus).

Les individus dont la santé est affectée de manière indirecte (population non vaccinée et immunité de groupe pour les adolescents et adultes non éligibles à la vaccination) n'ont pas été pris en compte dans l'analyse. Les raisons pour lesquelles ces individus, dont la santé est susceptible d'être affectée par les interventions étudiées, ne sont pas intégrés dans l'analyse ne sont pas suffisamment développées. De même l'impact de l'absence de prise en compte de cette sous-population sur l'incertitude associée au RDCR n'est pas explicité.

► Les stratégies comparées

Les stratégies comparées sont présentées comme Rotarix® + mesures d'hygiène + SRO *versus* mesures d'hygiène + SRO uniquement. Les stratégies réellement comparées sont la vaccination par Rotarix et l'absence de vaccination. Une discussion sur l'impact d'un renforcement des mesures d'hygiène sur l'incertitude associée aux résultats du modèle aurait pu être proposée.

Il aurait été pertinent de proposer comme comparateur à Rotarix®, le vaccin Rotateq® (concurrent de Rotarix®). L'industriel indique qu'il n'existe pas de données d'efficacité comparatives entre ces deux vaccins. Cependant, l'absence de prise en compte de Rotateq® aurait pu davantage être documentée. A minima, les différences entre les essais pivots des deux vaccins en termes de sévérité, d'utilisation des ressources, de critères d'efficacité devaient être expliquées.

Une revue systématique portant sur les évaluations économiques des vaccins à rotavirus n'a pas été intégrée dans le rapport. Aballea et al. (2013) propose une revue de littérature récente sur des évaluations économiques des vaccins à rotavirus. En particulier, ils mentionnent l'existence de treize études comparant chacun des deux vaccins à une stratégie de non vaccination et une étude (Weycker, 2009) portant sur des données américaines comparant Rotateq® à Rotarix®. L'explication des résultats et les limites de ces études auraient permis de documenter davantage les difficultés d'une évaluation économique comparant Rotarix® à Rotateq®.

3.3 La modélisation

3.3.1 La modélisation telle que présentée par l'industriel

► La structure du modèle

Type de modèle

L'industriel utilise un modèle nommé « ROXANNE ». C'est un modèle de Markov statique simulant le devenir d'une seule cohorte de naissance. Il permet d'évaluer l'efficience de la vaccination par Rotarix® en routine. Le RDCR obtenu à l'aide de ce modèle est indépendant de la couverture vaccinale. La version actuelle du modèle est présentée comme une adaptation sous EXCEL du modèle initialement développé par une équipe associant le service universitaire des maladies infectieuses et du voyageur de Tourcoing, l'INVS, l'unité U707 de l'INSERM, l'URA362 du CNRS, l'EA 2694 de la faculté de médecine de Lille et le service d'information médicale, d'épidémiologie et d'économie de la santé du CHRU de tours (Melliez 2005,2008) et dont les résultats sont mentionnés dans les avis du CSHPF et du HCSP relatifs à la vaccination anti-rotavirus chez les nourrissons de moins de six mois publié en 2006 (CSHPF, 2006 ; HCSP, 2010).

Description des états de santé

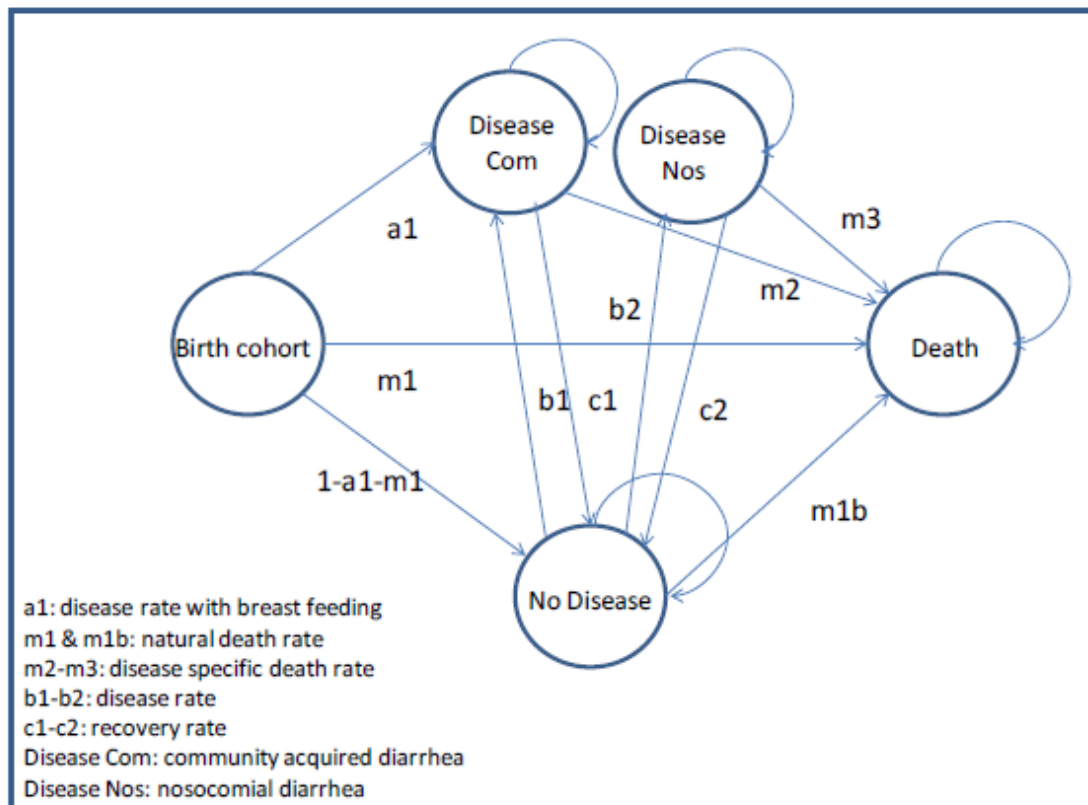
Selon l'industriel, le risque de développer une gastroentérite à rotavirus se concentre sur les cinq premières années de la vie d'un individu. Deux modes d'infections sont possibles : les infections communautaires et les infections nosocomiales. Les enfants ne présentant pas les symptômes d'une gastroentérite sont regroupés dans l'état de santé « non infection ».

Le modèle ROXANNE retient 5 états de santé distincts et mutuellement exclusifs :

- la cohorte de nourrissons ;
- les infections communautaires ;
- les infections nosocomiales ;
- l'absence d'infection ;
- le décès.

Ces états de santé sont visualisés dans la figure 1. En complément de ce modèle, un arbre de décision décrivant la prise en charge des infections à rotavirus a été développé en considérant le recours à des consultations en ville de 1^{ère} ligne, à des visites aux urgences et au-delà, à l'hospitalisation de l'enfant.

Figure 1. Diagramme d'influence des infections à rotavirus. Source : rapport technique : évaluation médico-économique, Février 2014



Principales hypothèses simplificatrices sur la structure et les états de santé

Une première hypothèse consiste à considérer une description simplifiée et représentative de l'histoire de la pathologie et de l'évolution des états de santé. Ceci s'explique par le manque de données épidémiologiques renseignant suffisamment sur l'incidence, le risque d'infection par tranche d'âges ainsi que la dynamique du passage d'un état à un autre.

Compte tenu de l'absence des données longitudinales des épidémies d'infections à rotavirus, une seconde hypothèse considère que les données transversales sur 5 cohortes d'enfants décrivant les âges de 0 à 5 ans sont équivalentes à des observations longitudinales qui seraient faites sur une seule cohorte de naissance suivie pendant 5 ans.

Prise en compte de la dimension temporelle et durée des cycles

L'épidémie des infections à rotavirus est saisonnière avec une variabilité mensuelle décrite dans la littérature (Van Damme 2007 ; de Rougemont 2011, Parez 2012, 2013). La durée des cycles a été fixée à 1 mois.

► La population simulée

Le modèle a été construit initialement sur la base d'une cohorte de 750 000 naissances vivantes conformément au modèle de Melliez (2005,2008). La cohorte de naissance actuelle mentionnée est de l'ordre de 800 000 naissances et le modèle est présenté selon la taille des cohortes actuelles.

► Les probabilités

Le modèle repose sur deux types de probabilités de transition : les probabilités indépendantes de l'âge des individus de la cohorte et les probabilités dépendantes de l'âge des individus de la cohorte.

- Les probabilités indépendantes de l'âge des individus de la cohorte

Les paramètres de transition ont été extraits du modèle de Melliez puis calibrés pour reproduire l'histoire naturelle des infections à rotavirus telle que simulée par Melliez (Melliez 2005). Ces probabilités de transition s'appliquent à chaque épisode de GEARV.

Le modèle présenté ne privilégie pas la modélisation des GEARV en fonction de leur sévérité mais simule plutôt la transition des GEARV entraînant seulement un recours au système de soins. Il justifie ce choix en se fondant sur l'histoire naturelle de la maladie qui tendrait à montrer un lien entre la sévérité et le mode de prise en charge des GEARV. Il indique ainsi que :

- la prise en compte de la sévérité d'un point de vue économique n'apporterait aucune précision complémentaire car seul le type de prise en charge et l'administration du vaccin influent sur les coûts ;
- aucune étude ne permettant d'imputer correctement et avec un gain de précision un décrement d'utilité selon la sévérité, ces pertes d'utilité n'ont pas été prises en compte dans la valorisation des états de santé ; seuls les décrets d'utilité selon le type de prise en charge proposé pour les GEARV ont été pris en compte dans le modèle.

Le tableau 2 décrit les probabilités de transition non dépendantes de l'âge des individus de la cohorte.

Tableau 2. Paramètres de transition non dépendants de l'âge des individus dans la cohorte – Source : industriel - rapport technique technique-évaluation médico-économique, février 2014

Paramètres	Valeur avant calibration	Valeur après calibration
Probabilité de recours au système de soins (ville –Urgences) après une 1 ^{ère} GEARV	0,47079	0,47066
Probabilité d'une consultation en ville (MG/Pédiatre) après une 1 ^{ère} GEARV si recours au système de soins	0,99986	1,00000
Probabilité d'une consultation aux urgences après une 1 ^{ère} consultation en ville après une 1 ^{ère} GEARV	0,33981	0,33995
Probabilité de recours au systèmes de soins (ville –Urgences) après une 2 ^{ème} GEARV	0,30000	0,30000
Probabilité d'une consultation en ville (MG/Pédiatre) après une 2 ^{ème} GEARV si recours au système de soins	1,00000	1,00000
Probabilité de décéder après hospitalisation pour GEARV	0,00041	0,00041
Probabilité de décéder d'une infection nosomiales à rotavirus	0,00000	0,00000

L'hypothèse selon laquelle les décès sont liés aux GEARV communautaires et non aux GEARV nosocomiales a été retenue.

- Les probabilités dépendantes de l'âge des individus de la cohorte

La dynamique temporelle du modèle provient du risque d'infections à rotavirus dépendant du temps et de l'âge des individus dans la cohorte. Les probabilités de transition dépendant de l'âge des individus dans la cohorte sont la probabilité de la survenue d'une GEARV, la probabilité d'allaitement complet, la probabilité d'hospitalisation après survenue d'une GEARV, la probabilité d'infection nosocomiale, la probabilité d'hospitalisation pour autre motif qu'une diarrhée et la probabilité de décès. Leurs valeurs sont données dans le tableau 3.

Tableau 3. Paramètres de transition dépendants de l'âge des individus dans la cohorte – Source : rapport technique : évaluation médico-économique, Février 2014

Paramètres	Distribution après calibration
Distribution des infections à rotavirus	Loi Bêta ($\alpha=1,5$; $\beta=24,2$)
Probabilité d'allaitement complet	Loi exp ($\beta=1,25$)
Paramètre M de prise en compte de la saisonnalité des GEARV	0,0374
Probabilité d'hospitalisation pour GEARV après survenue d'une GEARV	
1 ^{ère} année	0,3300
2 ^{ème} année	0,3300
3 ^{ème} année	0,2470
4 ^{ème} année	0,2470
5 ^{ème} année	0,1660
Probabilité d'infection nosocomiale au cours du pic épidémique (6 mois)	
0-10 mois	0,031
10 mois	0,023
11-59 mois	0,015
Probabilité d'hospitalisation pour un autre motif que GEARV	
1 ^{ère} année	0,010
2 ^{ème} année	0,005
3 ^{ème} année	0,003
>3 ans	0
Probabilité de décès	
1 ^{ère} année	0,001225
2 ^{ème} – 5 ^{ème} année	0,000117
Au-delà	Données INSEE

► Saisonnalité

Le modèle Roxanne ne tient compte ni de la saisonnalité des GEARV selon les mois ni des fluctuations saisonnières. Il privilégie une modélisation simple qui lisse le nombre de naissances annuelles sur l'année. Par conséquent, la saisonnalité et la répartition non strictement uniforme des naissances au cours de l'année n'ont pas été prises en compte car leur intégration dans le modèle paraissait très contraignante : elle nécessitait le développement d'un programme en Visual Basic Analysis (VBA), consommateur de temps et ne permettant pas de tenir compte des schémas vaccinaux pour Rotarix® et surtout de l'observance au schéma vaccinal.

3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation

► La structure du modèle

Type de modèle

Le modèle est présenté comme une adaptation des travaux de Melliez et al. (2005,2008). Sa structure est simple. L'industriel aurait pu présenter un schéma montrant clairement les différentes adaptations du modèle initial. Le fichier Excel fourni facilite la compréhension du modèle. L'industriel reconnaît qu'un modèle dynamique aurait pu paraître l'option à privilégier pour prendre en compte les bénéfices indirects de la vaccination par Rotarix® (protection des personnes non vaccinées ou non éligibles à la vaccination).

L'explication avancée pour minimiser l'importance de cet effet (en supposant un effet attendu sur un nombre limité de cohortes pendant une courte période transitoire qui se stabilise ensuite et ne s'observe que sur une nouvelle cohorte entrante) aurait pu être davantage documentée au regard des données épidémiologiques françaises (ou internationales) et discutée en considérant la littérature tenant compte des bénéfices indirects de la vaccination (Shim et al.,2009 ; Widdowson, 2007).

L'absence de prise en compte des bénéfices indirects de la vaccination est une hypothèse conservatrice qui a été également retenue dans la modélisation sur laquelle s'est fondé le HCSP dans son dernier avis de 2013.

Description des états de santé

La prise en compte de cinq états de santé est cohérente avec la littérature décrivant l'histoire naturelle de la pathologie à l'aide d'une modélisation markovienne statique (exemple, Melliez 2005, 2008). La description des états de santé est peu détaillée. De même, il n'est pas précisé dans le rapport technique comment s'articule le diagramme d'influence des infections à rotavirus et l'arbre de décision pour la prise en charge des infections à rotavirus.

Principales hypothèses simplificatrices sur la structure et les états de santé

D'une façon générale, l'impact des hypothèses simplificatrices sur l'incertitude associée aux résultats du modèle n'est pas discuté. En l'occurrence l'hypothèse forte d'équivalence entre des données transversales sur 5 cohortes d'enfants décrivant les âges de 0 à 5 ans et des observations longitudinales qui seraient faites sur une seule cohorte de naissance suivie pendant 5 ans n'est pas discutée. Cette hypothèse paraît acceptable uniquement dans un contexte d'équilibre stationnaire de l'histoire naturelle de la maladie et de sa transmission. En l'absence de données épidémiologiques remettant en question cet équilibre stationnaire, cette hypothèse ne semble pas induire un biais majeur sur la structure et les états de santé du modèle.

L'hypothèse selon laquelle la réponse immunitaire, induite notamment par la primo-infection, confère progressivement une protection naturelle contre les formes sévères de GEARV (section 3.3.2.1.2, page 21 du rapport technique) a été prise en compte dans le modèle. Cette hypothèse semble a priori acceptable.

Prise en compte de la dimension temporelle et durée des cycles

La façon dont la dimension temporelle est prise en compte dans le modèle est explicite. La durée des cycles est précisée. Elle semble être compatible avec les états de santé décrits dans des modélisations statiques et antérieures (Melliez 2005, 2008 ; Standaert et al. 2008).

► La population simulée

La population simulée est assez bien décrite.

Une seule étude clinique (l'étude multicentrique Rota-036) a été retenue pour apprécier l'efficacité vaccinale. Les caractéristiques de la population incluse dans cet essai sont comparables à la population cible revendiquée par l'industriel.

Les données utilisées (efficacité vaccinale et observance) sont fondées sur les résultats de la population per protocole. Même si, selon l'industriel, les caractéristiques des populations per protocole et en intention de traiter sont similaires, l'analyse économique devait privilégier les données en vie réelle. A minima, les données vaccinales issues de la population en intention de traiter auraient pu être utilisées.

► Les probabilités

Concernant les probabilités associées aux événements indésirables, le rapport du HCSP (2013) mentionne le sur-risque d'invaginations intestinales aiguës (IIA) dans les 3 à 7 jours suivant l'administration de la première dose de Rotarix®. Ce risque estimé est faible et ses conséquences n'ont pas été prises en compte dans l'analyse de référence du modèle ROXANNE. L'impact de l'absence de la modélisation des IIA sur les coûts est discuté. L'industriel reconnaît que l'absence de prise en compte des IIA est une limite potentielle du modèle et propose une analyse de sensibilité montrant un impact mineur des IIA sur le RDCR (cf. 3.5. Présentation des résultats et analyses de sensibilité). Cependant, l'impact sur la qualité de vie, même faible, n'a pas été discuté. Selon Fotso et al (2012), malgré la faible incidence des IIA associées à la vaccination, près de 30% des cas en France conduisent à un traitement chirurgical susceptible d'impacter la qualité de vie des nourrissons et des aidants.

D'une façon générale, les sources et les méthodes utilisées pour estimer les probabilités de transition ne sont pas systématiquement détaillées. Par exemple, les probabilités dépendantes de l'âge des individus de la cohorte sont en premier lieu déduites du modèle de Melliez (2005, 2008), mais il n'est pas précisé à partir de quelles données elles ont été estimées. Les sources de données permettant le calcul des probabilités sont brièvement mentionnées pour quelques probabilités dépendantes de l'âge des individus dans la cohorte (exemple, les données INSEE pour le taux de décès au-delà de 5 ans).

► Saisonnalité

Les raisons pour lesquelles la prise en compte de la saisonnalité et une répartition non strictement uniforme des naissances au cours de l'année ne permettent pas de tenir compte des différents schémas vaccinaux et surtout de l'observance au schéma vaccinal ne sont pas précisées.

3.3.3 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par l'industriel

► Méthode et données

Estimation des scores d'utilité

Chaque état de santé du modèle est associé à un paramètre d'utilité (survenue d'un épisode de GEARV, recours au système de soins, hospitalisation, infection nosocomiale). Le passage vers un état de santé se traduit par une perte d'utilité dépendante de l'état dans lequel se trouve l'enfant ainsi que de son âge au moment de la survenue de la GEARV et de sa prise en charge.

La mesure de la perte d'utilité pour les nourrissons dans le cas d'une GEARV est difficile en raison de l'impossibilité pour ceux-ci de compléter les questionnaires de qualité de vie. Pour pallier ce problème, une solution consiste à utiliser un tiers (proxy) pour estimer la perte d'utilité associée à chaque état de santé.

Les « proxys » possibles sont les parents, le personnel infirmier ou les médecins.

Après avoir présenté une synthèse de 4 articles portant sur l'impact des GEARV sur la qualité de vie (Brisson 2010, Huppertz 2007, Martin 2008, Hoffmann 2011), l'industriel retient les résultats de l'étude de Martin et al. (2008) utilisant le questionnaire EuroQol EQ-5D et dont les décrets d'utilité ont été calculés à l'aide d'une matrice anglo-saxonne de conversion de l'EQ-5D. Par ailleurs, les raisons du choix de l'étude de Martin et al. présentées sont :

- l'utilisation d'un proxy « objectif » : au lieu de choisir les parents des nourrissons, les médecins généralistes et les pédiatres ont été considérés comme proxys pour évaluer l'impact des infections à rotavirus sur la qualité de vie des enfants atteints de GEARV ;
- la possibilité d'utiliser l'EQ-5D tout en « ôtant » la dimension « mobilité » pour les nourrissons de moins de 18 mois ;
- la disponibilité d'intervalles de confiance permettant de fixer les bornes de ces paramètres pour les analyses de sensibilité.

Le calcul des utilités dans le modèle par état de santé a été réalisé selon les étapes suivantes :

Adapter les scores d'utilités décrits dans Martin et al. (2008) pour chaque état de santé selon les hypothèses suivantes :

- une perte d'utilité deux fois moindre pour les GEARV n'impliquant pas de recours au système de soins que pour les GEARV vues en consultation en ville ;
- une perte d'utilité unique pour les consultations aux urgences quel que soit l'âge de l'enfant ;
- la moyenne des scores d'utilité pour les cas jugés sévères et très sévères associée aux hospitalisations ;
- un score d'utilité équivalent à celui d'une hospitalisation pour GEARV communautaire associé aux infections nosocomiales.

Déterminer les durées de passage dans chaque état de santé pour pouvoir calculer finalement la perte de QALY associée à l'épidémie des infections à rotavirus en France.

Le point de départ pour le calcul des durées de passage dans chaque état de santé correspond à l'estimation de la durée d'un épisode de GEARV communautaire à partir de l'étude « *Infectious Intestinal Diseases Study* » (IIDESC 2000). Des allongements de durée ont ensuite été associés aux états de santé : consultations en ville, consultations aux urgences, hospitalisations et infections nosocomiales.

Le choix d'une durée supplémentaire de 3 jours en plus de la durée initiale correspondant à l'épisode de GEARV serait cohérent avec les résultats d'autres études menées en France. Quant au choix de la durée supplémentaire de 3 jours en raison de la survenue d'une infection nosocomiale à rotavirus, il est aussi cohérent avec la littérature (Gleizes, 2006).

Le tableau 4 présente les utilités prises en compte dans le modèle par état de santé et durées de passage.

Tableau 4. Utilités prises en compte dans le modèle ROXANNE par état de santé – Source : industriel - évaluation médico-économique, février 2014

Etat de santé	Scores d'utilité		Durée (jours)
	>18 mois	<18 mois	
GEARV sans recours au système de soin	0,844	0,891	4
Consultation en ville (MG/Pédiatre)	0,688	0,781	+1
Consultation aux urgences	0,425	0,425	+1
Hospitalisation	0,355	0,560	+3
Infection nosocomiale	0,355	0,560	+3

Autres critères de résultats

Des analyses sur d'autres critères de résultats ont été réalisées :

- le nombre d'années de vie gagnées ;
- les critères liés à l'impact de la vaccination par Rotarix® : diminution des consultations en ville (1ère ligne), diarrhées à rotavirus tous grades, consultations aux urgences, hospitalisations, infections nosocomiales et décès.

► Résultats (QALY et années de vie)

Selon un taux de couverture vaccinale de 75% d'une cohorte de 800 000 naissances vivantes et d'un prix public TTC de ████████ € pour un schéma vaccinal complet (2 doses) avec Rotarix®, le différentiel global de QALY est de 530 et le bénéfice attendu est de 0,0007 QALY par patient (tableau 5).

Par ailleurs, une différence globale entre les stratégies comparées sur le critère nombre d'années de vie gagnées de l'ordre de 217 est mentionnée. Le RDCR par année de vie gagnée est de 86 580 €. Le bénéfice moyen attendu est de 0,00027 années de vie gagnées par patient.

Tableau 5. Impact de la vaccination sur les QALYs – (Source : rapport technique : évaluation médico-économique, Février 2014 et échange technique, Mai 2014)

	Sans vaccination	Avec vaccination (85%)	Différence
Total QALYs	-910,25	-380,00	530
Total QALYs par patient	-0,0011	-0,0005	0,0007
GEARV sans recours au système de soins	-441,87	-233,47	208
GEARV avec consultations	-101,57	-34,55	67
GEARV avec passage aux urgences	-74,14	-24,71	49
GEARV entraînant une hospitalisation	-79,27	-23,54	56
Infections nosocomiales	-12,78	-4,82	8
Années de vie	-313,18	-96,36	217

Autres critères de résultats

Une diminution de plus de 65% du nombre des consultations et de 70% du nombre d'hospitalisations pour GEARV est attendue avec la mise en œuvre de la vaccination par Rotarix® sur l'ensemble de la population d'analyse.

3.3.4 Analyse critique de l'évaluation des résultats de santé

► Méthode et données

Analyse de référence (QALY et années de vie)

Les principales publications utilisées (Brisson et al, 2010 ; Huppertz et al, 2007 ; Martin et al. 2008 ; Hoffman et al., 2011) pour approximer les scores d'utilité pour un nourrisson dans le cas d'une GEARV sont clairement mentionnées. L'utilisation de l'EQ-5D est précisée, en ôtant les dimensions mobilité et autonomie pour les nourrissons de moins de 18 mois, et la dimension d'autonomie pour les nourrissons de 18 mois et plus.

Les limites méthodologiques relatives à l'utilisation des décrets d'utilité à partir de l'étude de Martin et al. (2008) ne sont pas précisées :

- absence de discussion sur la validité du questionnaire EQ-5D modifié pour chaque classe d'âge;
- absence de discussion sur la discordance potentielle entre les appréciations des pédiatres et des généralistes dans le jugement de la sévérité des GEARV qui influence la robustesse des décrets des utilités associées aux états de santé (exemple : les consultations aux urgences).

Les hypothèses portant sur les scores d'utilité mis à jour à partir de l'étude de Martin et al. (2008) ont été clairement décrites. La difficulté d'estimer l'impact de ces hypothèses sur l'incertitude associée au RDCR est mentionnée. Cependant les analyses suivantes auraient dû être proposées :

1- des scénarios conservateurs dans les analyses de sensibilité associés d'une part à l'hypothèse consistant à considérer un décrement d'utilité non nul mais minime pour les GEARV n'entraînant aucun recours aux soins et d'autre part l'hypothèse forte d'une perte d'utilité unique pour les consultations aux urgences quel que soit l'âge de l'enfant.

2- des analyses de sensibilité à partir d'autres sources de données (Brisson et al. (2010) et Hoffmann (2010)) dont les estimations des décrets d'utilité utilisant les parents comme proxy sont exploitables. Ces données permettent d'explorer la concordance des approximations de la qualité de vie des parents et celles des pédiatres.

Les durées de passage dans chaque état de santé nécessaires au calcul de la perte de QALY associée à l'épidémie des infections à rotavirus en France sont clairement décrites. L'allongement

de la durée d'hospitalisation pour une diarrhée nosocomiale à rotavirus de 3 jours est acceptable au regard de la littérature portant sur ce sujet.

Enfin, la qualité de vie des parents n'a pas été prise en compte dans le modèle. Ce choix est conservateur car la prise en compte d'un décrement d'utilité des parents aboutit à la réduction du RDCR. L'analyse de sensibilité utilisant l'estimation faite par Brisson et al. (score d'utilité de 0,875 pour les parents pendant la GEARV de leur enfant) fait varier le RDCR de 24 413 € par QALY à 16 343 € QALY (avec un taux d'actualisation de 4%).

Autres critères de résultats

Les autres critères de résultats sont clairement présentés.

3.4 Mesure et valorisation des coûts

3.4.1 Evaluation des coûts telle que présentée par l'industriel

► Coûts pris en compte

L'analyse de référence intègre les coûts médicaux directs de prise en charge des GEARV et de ses complications selon la stratégie adoptée (avec et sans vaccination par Rotarix®).

Les coûts directs non médicaux (coûts de transport des patients à l'occasion de leurs séjours / séances à l'hôpital) ne sont pas pris en compte.

Le fardeau des GEARV repose entièrement sur les enfants entre la naissance et l'âge de 5 ans. Aucune donnée publiée ne permettrait de quantifier les arrêts de travail des parents pour rester au domicile avec l'enfant malade. Les coûts indirects de la GEARV, associés à la perte de productivité liée aux arrêts de travail des parents n'ont ainsi pas été pris en compte.

Les coûts retenus dans le modèle ROXANNE sont les suivants :

- coûts d'acquisition des produits (SRO et/ou vaccin Rotarix®) ;
- coûts de suivi des patients associés aux différents états de santé :
 - coûts des consultations en médecine de ville (pédiatre ou MG) ;
 - coûts d'une consultation en service d'urgences hospitalières ;
 - coûts d'une hospitalisation pour gastroentérite à rotavirus ;
 - coûts d'une hospitalisation supplémentaire pour infection nosocomiale à rotavirus.

► Mesure et valorisation des coûts

Au regard de l'évolution des coûts tant en médecine de ville qu'à l'hôpital, les différents coûts déjà publiés et analysés dans les modèles antérieurs (de 2005 à 2010) n'ont pas été retenus dans le modèle.

Les coûts associés aux différents états de santé du modèle ont été estimés à partir des sources de données suivantes:

- revue des études de coûts associées à la prise en charge des GEARV ;
- CCAM 2014 ;
- étude menée à partir de l'EGB afin de déterminer les montants des consultations présentés en remboursement en 2012 ;
- données publiées par le Groupe pour l'Amélioration de la Comptabilité Analytique Hospitalière (GACAH), 2009 ;
- échelle nationale des coûts (ENC), 2011 ;
- analyses de la base du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), 2012.

Le coût total de chaque stratégie (avec ou sans Rotarix®) correspond à la somme des coûts observés pour une cohorte de naissance.

Coût des consultations en médecine de ville

Afin de tenir compte des dépassements d'honoraires observés, une étude a été menée à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) visant à déterminer les montants des consultations présentés au remboursement en 2012 (y compris les dépassements d'honoraires et éventuelles majorations). Le coût moyen d'une consultation pour les enfants de moins de 5 ans en a été déduit, par type de consultation (MG / pédiatre / à domicile). La base d'analyse s'est limitée aux patients dont le coût moyen (somme annuelle des montants présentés au remboursement pour un patient / nombre d'actes pour ce patient) était supérieur ou égal à 23 € (tarif minimum pour une consultation pédiatrique dans cette population).

Les proportions de recours à une consultation chez un MG, un pédiatre ou par le biais d'une visite à domicile dans le cas d'une GEARV ne sont pas connues. En se fondant sur les résultats d'une étude post-inscription menée dans le cadre de l'évaluation de l'acceptabilité de la vaccination contre l'hépatite B³ et en posant les hypothèses selon lesquelles le médecin responsable de la vaccination est aussi le médecin de 1^{ère} intention et que la répartition des enfants ayant un suivi mixte (pédiatre, MG ou PMI) est de type 50% - 50% entre MG et pédiatre, il a été considéré que 57% des enfants étaient suivis par un MG et que 43% l'étaient par un pédiatre.

Concernant le recours à des consultations à domicile, il a été supposé, en raison de l'aggravation potentiellement rapide (quelques heures) de l'état de santé de l'enfant due à la déshydratation notamment, que celui-ci est fréquent en cas de GEARV. Une hypothèse de 15% de recours à une visite à domicile a ainsi été proposée.

Coûts de la prise en charge à l'hôpital

Les coûts de la prise en charge à l'hôpital correspondent aux coûts de consultation aux urgences hospitalières ainsi qu'aux coûts d'une hospitalisation pour GEARV chez un enfant de moins de 5 ans.

Coûts d'une consultation aux urgences hospitalières

Les données disponibles sur la gestion des urgences en France ont été publiées par le Groupe pour l'Amélioration de la Comptabilité Analytique Hospitalière (GACAH), pour l'année 2009.

L'activité « Accueil et traitement des urgences 2009 » a permis d'obtenir une estimation du coût moyen d'une consultation aux urgences. Ce coût a ensuite été adapté au regard de l'indice des prix à la consommation pour l'année 2012, publié par l'INSEE.

Ce coût moyen de passage aux urgences estimé est indépendant du motif de passage et de l'âge du patient.

Un coût de passage aux urgences de 137,39 € pour une GEARV chez un enfant de moins de 5 ans a été considéré. Cette estimation est sujette à incertitude car elle est indépendante du motif de passage aux urgences et de l'âge du patient. Mais en l'absence de données publiées permettant d'adapter ce montant au regard des ressources effectivement mobilisées pour la prise en charge aux urgences d'une GEARV chez un nourrisson, l'industriel a maintenu ce choix.

Coûts d'une hospitalisation pour GEARV chez un enfant de moins de 5 ans

Le coût d'une hospitalisation pour GEARV chez un enfant de moins de 5 ans a été calculé directement à partir de l'échelle nationale des coûts (ENC) pour l'année 2011, dernière année disponible. De cette manière, 100% des coûts donnés par l'ENC ont été retenus, sans retirer le forfait hospitalier afin d'être cohérent avec la perspective de la collectivité retenue dans l'analyse.

³ Etude POPCORN - avis de la commission de la transparence, 26 juillet 2013.

Le coût d'une hospitalisation par GEARV a été calculé sur les séjours à l'hôpital ayant le code GHM A080 en diagnostic principal (gastroentérite à Rotavirus). Les coûts issus de l'ENC ont été mis à jour selon l'indice des prix à la consommation pour l'année 2012.

Le coût moyen d'une hospitalisation (1 823,58 €) pour une GEARV considéré dans le modèle ROXANNE a été comparé avec des estimations antérieures et l'industriel l'a jugé cohérent. Il précise qu'aucune étude française postérieure à 2003 (Fourquet et al. 2003) n'était disponible et que seules deux études postérieures (Melliez, 2005 et Standaert, 2008) portant sur des modélisations du ratio différentiel coût-résultat de la vaccination à rotavirus estimaient respectivement le coût moyen d'une hospitalisation pour GEARV à 1 400 € et 1 556 €.

Dans le chapitre portant sur la modélisation (3.3.3.2.2. Estimation du fardeau des infections à rotavirus en France), le nombre de séjours pour GEARV a été calculé en sélectionnant les codes de la classification internationale des maladies (CIM10) A080, A08 et A09 en motif principal d'hospitalisation. Le code A080 est spécifique des GEARV. Le calcul du coût des séjours pour GEARV a ainsi été effectué en identifiant les séjours comportant ce code en diagnostic principal dans la base PMSI 2012. Néanmoins, l'utilisation de ce code sous-estime la réalité des séjours de GEARV car le diagnostic étiologique est soit non réalisé d'emblée lors de la prise en charge du nourrisson, soit non documenté avant la codification du séjour. Suite à l'échange technique avec l'industriel, les GHM sur lesquels repose la valorisation du coût moyen d'une hospitalisation pour GEARV chez un enfant de moins de 5 ans ont été précisés en présentant la distribution des séjours ayant un code CIM10 A080 en diagnostic principal. Dix-sept GHM ont ainsi été identifiés.

Ce coût a également été attribué aux infections nosocomiales à rotavirus, par défaut. En effet, il est apparu difficile d'isoler les cas d'infections nosocomiales à rotavirus dans le PMSI et d'en retirer un coût additionnel à partir de l'ENC et d'un code GHM spécifique en diagnostic associé. Pour appuyer ce choix, des études menées en France avant 2007 et ayant estimé le surcoût hospitalier associé à une infection nosocomiale à rotavirus entre 1 974 € et 2 485 € ont été mentionnées.

Coûts des traitements et de la vaccination

Coûts des solutés de réhydratation orale (SRO)

La prise en charge médicamenteuse des GEARV consiste dans le contrôle des symptômes. Les recommandations pour la prise en charge de la diarrhée aiguë de l'enfant préconisent l'utilisation d'un SRO pour corriger la déshydratation.

La diarrhée aiguë atteint surtout le jeune enfant âgé de 6 mois à 2 ans (dont le poids moyen varie de 7 à 12 kg). Un apport de 2 litres de SRO en 24h correspondrait, pour des enfants de cet âge, à des quantités de solutés oscillant entre 150 et 300 ml/kg et par jour. Il faut 10 sachets pour reconstituer 2 litres de soluté. En considérant que le traitement dure 2 jours dans sa phase aiguë, 2 boîtes de SRO seraient nécessaires à la prise en charge des GEARV.

Le coût moyen d'une boîte de SRO de 10 sachets a été estimé au prix de 6,20 € (données Vidal sur la base des différents produits disponibles sur le marché français). Le coût moyen d'un traitement symptomatique pour une GEARV est estimé à 12,40 €.

Coût de Rotarix®

Le vaccin Rotarix® est un vaccin en deux doses. Le prix public TTC par dose de référence proposé dans l'évaluation de l'efficience est de [REDACTED] €/dose, soit un prix public TTC de [REDACTED] € pour un schéma vaccinal complet.

Aucun coût de consultation supplémentaire n'a été considéré pour l'administration du vaccin Rotarix®. Des suivis de consultations post-natales sont en effet obligatoires au cours des 2^e et 3^e mois de vie d'un nourrisson et le vaccin Rotarix® pourrait être co-administré avec les différents vaccins recommandés à ces mêmes âges.

Coût des invaginations intestinales aiguës (IIA)

Le modèle ROXANNE n'intègre pas la prise en compte des IIA. Une estimation du coût de prise en charge des IIA induites par la vaccination a néanmoins été proposée.

En se fondant sur les données du PMSI 2012 et de l'ENC 2011, un séjour pour IIA en France (code CIM10, K56.1) a été valorisé au coût moyen de 2 518,21 €. Le coût moyen des hospitalisations pour IIA liées aux 36 IIA supplémentaires potentiellement attendues du fait de la vaccination de 75% des nourrissons d'une cohorte serait ainsi de 90 656 €.

Les coûts d'hospitalisation évités par la vaccination étant de 23 464 030 € (actualisés à 4%), le coût additionnel des IIA représente 0,3% des coûts d'hospitalisation.

Considérant que les IIA surviennent dans les 3 à 7 jours suivant la vaccination, il a été proposé d'attribuer le coût supplémentaire lié aux IIA au coût de la vaccination en lui-même (afin d'obtenir un prix public TTC par dose de vaccin qui intègre le surcoût lié aux IIA). Dans l'hypothèse d'une observance de 100% au schéma vaccinal proposé, le coût de la vaccination de 75% des nourrissons de la cohorte est de 50 400 000 €. L'ajout des 36 IIA supplémentaires attendues entraîne une augmentation du coût de la vaccination à 50 490 656 €, soit un surcoût de de 0,15 € par schéma vaccinal complet (0,075 € par dose de vaccin Rotarix®).

► Résultats de l'analyse de coût

La vaccination de 75% des nourrissons d'une cohorte de 800 000 naissances vivantes entraîne un différentiel de coûts par rapport à une situation sans vaccination.

Tableau 6. Synthèse des résultats sur les coûts de l'analyse de référence de Rotarix® versus absence de vaccination – Coûts actualisés à un taux de 4% – (Source : rapport technique : évaluation médico-économique, Février 2014 et échange technique, Mai 2014)

	Sans vaccination (€)	Avec vaccination 75% (€)	Différence (€)
Coût total (€)	52 434 191	65 378 833	12 944 642
Coût total par patient	65,54	81,72	16,18
Rotarix®	██████	██████	██████
Consultations	██████	██████	██████
Passages aux urgences	██████	██████	██████
Hospitalisations	██████	██████	██████
Infections nosocomiales	██████	██████	██████

Sur la base d'une hypothèse de couverture vaccinale de 75% et d'un prix public TTC de ████████ € pour un schéma vaccinal complet (2 doses) avec Rotarix®, le différentiel de coûts entre une situation avec et sans vaccination est de 12,94 M€.

3.4.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts

► Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte correspondent aux coûts de la prise en charge des nourrissons atteints d'une GEARV selon qu'ils aient été vaccinés par Rotarix® ou pas.

Les coûts de transport des patients à l'occasion de leurs séjours / séances à l'hôpital n'ont pas été intégrés. La HAS fonde son évaluation économique sur l'analyse des coûts de production, dont les

coûts de transport font partie intégrante. L'absence de prise en compte de ces coûts aurait dû être argumentée, même si son poids semble marginal dans l'évaluation des coûts menée. Cette hypothèse semble néanmoins conservatrice.

De même, les coûts correspondant au temps consacré par les aidants (notamment les parents des nourrissons atteints de GEARV) n'ont pas été pris en considération dans l'analyse, aucune donnée publiée ne permettant de quantifier les arrêts de travail des parents pour rester au domicile avec l'enfant malade. De la même manière que précédemment, cette hypothèse paraît conservatrice.

Le coût des événements indésirables liés au vaccin Rotarix® n'a pas été pris en compte dans le modèle ROXANNE (notamment les invaginations intestinales). Aucun modèle d'efficience n'aurait à ce jour inclus la prise en compte de ces effets indésirables, leur survenue restant très faible par rapport au nombre de doses administrées. Leur valorisation, tant en termes de perte de qualité de vie que de coûts de prise en charge resterait marginale (la majorité des effets étant transitoires et n'entraînant pas de prise en charge spécifique). Une estimation du coût de prise en charge des IIA potentiellement induites par la vaccination ainsi que leur impact sur le RDCR, selon le scénario de l'analyse de référence a néanmoins été proposée. Sa méthode pour intégrer le surcoût des IIA au prix par dose de vaccin ne paraît pas justifiée.

► **Mesure, valorisation et calcul des coûts**

Mesure des coûts

Les sources ayant permis de mesurer et de valoriser les coûts sont mentionnées mais les études princeps auraient dû être proposées.

Par ailleurs, certaines études auraient méritées d'être plus détaillées ou annexées au rapport technique (étude menée à partir de l'EGB utilisée pour estimer le coût des consultations en médecine de ville, étude POPCORN mentionnée dans l'estimation des coûts des consultations en médecine de ville).

Les sources permettant d'estimer le nombre de recours aux soins pour chaque épisode de GEARV font défaut.

Valorisation et calcul des coûts

Les coûts sont présentés par état de santé du modèle.

Coût des consultations en médecine de ville

L'estimation du coût moyen des consultations en médecine de ville est sujette à questions.

En particulier, il n'existe pas de rapport présentant l'étude issue de la base de données EGB. Des éléments ont néanmoins été donnés sur :

- la base d'analyse limitée aux patients dont le coût moyen était supérieur ou égal à 23 € ;
- la manière dont le coût moyen d'une consultation pour un enfant de moins de 5 ans a été déduit du montant des consultations présentées au remboursement ;
- la prise en compte de dépassements d'honoraires, d'éventuelles majorations et de rémunérations complémentaires ;
- le fait que seuls les médecins généralistes ont été considérés dans l'estimation du coût d'une consultation à domicile (en raison du nombre trop restreint de visites à domicile de pédiatres identifiées dans l'EGB pour les enfants de moins de 5 ans) ;
- le choix des bornes supérieures de fluctuations de ces coûts dans les analyses de sensibilité : afin de ne pas déséquilibrer les analyses de sensibilité dans un sens toujours favorable à la vaccination, il a été proposé de prendre une borne supérieure symétrique à la borne inférieure.

Par ailleurs, dans l'étude POPCORN, utilisée pour définir la proportion de recours à une consultation chez un MG, un pédiatre ou par le biais d'une visite à domicile, trois remarques peuvent être formulées :

- l'hypothèse selon laquelle la répartition des consultations pour GEARV serait identique à celle pour vaccination contre l'hépatite B semble peu probable (démarche curative dans un cas et préventive dans l'autre) ;
- il a été considéré que 57% des enfants étaient suivis par un MG et que 43% l'étaient par un pédiatre sans que l'âge des enfants ne soit distingué. Cette hypothèse forte semble néanmoins avoir un impact marginal sur le calcul des coûts ;
- l'hypothèse conservatrice de 15% de recours à une visite à domicile n'est pas argumentée (une analyse de sensibilité a cependant été proposée sur ce paramètre).

Ces éléments semblent avoir un impact sur l'incertitude associée à l'estimation de ce coût moyen des consultations en médecine de ville. L'industriel, suite à l'échange technique, a proposé une analyse de sensibilité portant sur les proportions de consultations définies via l'étude POPCORN. Il a ainsi considéré que 100% des enfants avaient recours à un médecin généraliste en consultation au cabinet. Cette analyse aboutirait à un RDCR/QALY de 25 329 €, soit une augmentation de 3,75% du RDCR/QALY de l'analyse de référence (à taux d'actualisation de 4%).

S'il n'est pas possible de déterminer la proportion d'enfants ayant consulté un MG ou un pédiatre en cas de GEARV dans l'EGB, il est en revanche envisageable de déterminer la proportion d'enfants de moins de 5 ans consultant un MG, un pédiatre ou par le biais d'une visite à domicile au cours d'une année, toutes causes confondues. En 2012, 273 587 consultations ont été identifiées parmi les enfants de moins de 5 ans selon la répartition suivante : 72% en consultation chez un MG, 25% en consultation chez un pédiatre et 3% de visites à domicile. En se fondant sur cette répartition, le RDCR/QALY serait de 24 968 €, soit une augmentation de 2,3% du RDCR de l'analyse de référence.

Coûts de la prise en charge à l'hôpital

Concernant le coût d'une consultation aux urgences hospitalières, la source de données évoquée (GACAH, 2009) permet d'estimer le coût moyen de passage aux urgences quel que soit le motif de passage et quel que soit l'âge du patient. Cette estimation a été utilisée pour définir le coût moyen de passage aux urgences d'un enfant de moins de 5 ans pour GEARV.

Les coûts d'une consultation en urgence pour les enfants âgés de moins de 5 ans auraient pu être déterminés à partir du SNIIRAM et notamment de l'EGB-PMSI, qui permet d'extraire les passages aux urgences non suivis d'hospitalisation. Deux modalités différentes sont envisageables suivant le secteur de l'établissement (secteur privé et secteur public) :

- pour les établissements publics, le passage aux urgences est considéré comme une consultation externe des prestations hospitalières. L'information est disponible via le PMSI (prestation Accueil et Traitement des Urgences (ATU), forfaits de passage aux urgences).
- pour les établissements privés, il n'existe pas d'activité externe. La consultation hospitalière est considérée comme du soin de ville libéral. L'information est disponible à partir des tables de prestations de l'EGB (ATU et FAU : Forfait Annuel des Urgences).

Au sein de l'EGB, les données de consommation de soin de ville et d'hospitalisation sont chaînées par patient ; il est ainsi possible d'extraire la population considérée selon son âge. En revanche, il ne sera pas possible de lier les consultations en urgence avec le motif de consultation recherché.

L'industriel, n'ayant pas accès à ce type d'analyse de bases de données, a utilisé par défaut l'étude de la FHF (GACAH). Une étude ad hoc aurait pu être envisagée.

Compte-tenu des incertitudes entourant l'estimation du coût moyen de passage aux urgences d'un enfant de moins de 5 ans pour GEARV, une analyse de sensibilité portant sur une variation de +/- 20% a été proposée. Une analyse de sensibilité portant sur le coût moyen d'une consultation aux urgences d'un enfant de moins de 5 ans pour GEARV, estimé à partir des données du PMSI aurait

pu être présentée de manière préférentielle (dans le PMSI, les passages aux urgences non suivis d'une hospitalisation sont repérés dans le fichier des consultations externes (RSF-ACE) pour les établissements ex-DG ; ils correspondent à la prestation ATU. Ils sont repérés dans les RSFA pour les établissements ex-OQN, également à partir du code prestation). Les industriels n'ont pas d'accès direct à l'ensemble de ces informations mais seulement à l'ENC (calcul des coûts hors consultations externes) ; une étude menée par un institut de recherche public aurait pu être proposée afin de réduire l'incertitude liée à l'estimation de ce paramètre.

De manière plus marginale, l'indice des prix à la consommation publié par l'INSEE pour l'année 2012 a été utilisé pour adapter l'estimation du coût moyen d'une consultation aux urgences issue de la publication GACAH 2009 à celle de décembre 2012. L'indice le plus récent aurait pu être utilisé de manière préférentielle.

La mesure du coût moyen d'une hospitalisation pour GEARV chez un enfant de moins de 5 ans *via* les données du PMSI 2012 et sa valorisation par l'échelle nationale des coûts (ENC 2011) sont conformes aux recommandations du guide méthodologique de la HAS.

La valorisation de ce coût moyen a été réalisée à partir des données présentées par groupe homogène de malades (GHM) de l'Etude nationale de coûts à méthodologie commune (ENCC). L'industriel a précisé, suite à l'échange technique, les GHM sur lesquels reposait la valorisation du coût moyen d'une hospitalisation pour GEARV chez un enfant de moins de 5 ans. Cependant, sur les 17 GHM identifiés (distribution des séjours ayant eu un code CIM10 A080 en diagnostic principal). Par mesure de simplification, le calcul du coût moyen d'une hospitalisation pour GEARV chez un enfant de moins de 5 ans aurait pu porter sur les 5 premiers GHM, représentant 98,8% des séjours :

- 06M021 - Autres gastroentérites et maladies diverses du tube digestif, âge inférieur à 18 ans, niveau 1 ;
- 06M022 - Autres gastroentérites et maladies diverses du tube digestif, âge inférieur à 18 ans, niveau 2 ;
- 6M023 - Autres gastroentérites et maladies diverses du tube digestif, âge inférieur à 18 ans, niveau 3 ;
- 06M024 - Autres gastroentérites et maladies diverses du tube digestif, âge inférieur à 18 ans, niveau 4 ;
- 06M02T - Autres gastroentérites et maladies diverses du tube digestif, âge inférieur à 18 ans, très courte durée.

La prise en compte de la répartition entre le public et le privé dans les coûts retenus dans l'ENC n'est pas mentionnée.

Par manque de données et en raison de la difficulté à isoler les cas d'infections nosocomiales à rotavirus dans le PMSI, le choix a été fait d'attribuer ce même coût moyen d'hospitalisation pour GEARV chez un enfant de moins de 5 ans aux coûts des infections nosocomiales à rotavirus. Ce choix a été discuté suite à l'échange technique : cette approche retient l'estimation du coût la plus faible possible (les infections nosocomiales sont des pathologies plus sévères que les pathologies communautaires, même si elles sont prises en charge plus précocement).. Cette approche est discutable : la survenue d'infections nosocomiales au cours d'un séjour hospitalier entraîne un surcoût par rapport au coût d'une hospitalisation sans infection à rotavirus (augmentation de la durée de séjour initiale, notamment) mais probablement inférieur au coût moyen d'hospitalisation pour GEARV. Ce choix risque de surestimer le coût des infections nosocomiales à rotavirus et ne paraît pas conservateur.

Par ailleurs, il est fait référence à des études menées en France avant 2007 et ayant estimé le surcoût hospitalier associé à une infection nosocomiale à rotavirus afin d'appuyer le choix fait par l'industriel : il aurait été intéressant de préciser de quelle manière les journées supplémentaires pour infection nosocomiale avaient été valorisées.

Coûts des traitements et de la vaccination

L'hypothèse a été faite que l'administration du vaccin Rotarix® n'induisait pas de coût de consultation supplémentaire puisque celle-ci pouvait s'envisager au moment des consultations de suivi post-natal obligatoires des 2^e et 3^e mois de vie du nourrisson. Cette hypothèse semble être acceptable.

La prise en charge médicamenteuse des GEARV consiste dans le contrôle des symptômes. Seuls les SRO, visant la correction de la déshydratation, sont pris en compte dans l'analyse.

► **Résultats de l'analyse de coût**

Selon les références identifiées, les différentes études menées sur les coûts associés à la prise en charge des GEARV en France sont antérieures à 2007. Les coûts calculés pour le modèle ROXANNE n'ont ainsi pas pu être directement confirmés par les données de la littérature. Seuls des ordres de grandeur ont pu être dégagés de ces études antérieures et confirmer la cohérence des coûts estimés dans le cadre de ce modèle avec les estimations passées.

Par ailleurs, dans les tableaux du rapport technique présentant la synthèse des résultats sur les coûts de l'analyse de référence de Rotarix® versus absence de vaccination, il est fait mention du coût total par patient. La notion de patient paraît très discutable dans la mesure où les coûts de la vaccination concernent des sujets sains. A l'inverse, si la vaccination est efficace, le nombre de patients est différent dans les deux scénarios.

3.5 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

3.5.1 Présentation par l'industriel

► **Résultats de l'étude économique**

Analyse de référence

Selon une hypothèse de couverture vaccinale de 75%, un taux d'actualisation de 4%, une cohorte de 800 000 nourrissons et un prix public TTC de [REDACTED] € pour un schéma vaccinal complet (2 doses), le ratio différentiel coût résultat (RDCR) par rapport à une stratégie sans vaccination est de 24 413 € par QALY et de 86 580 € par année de vie gagnée.

En tenant compte des coûts des IIA potentiellement induites par la vaccination et selon le scénario de l'analyse de référence, le RDCR par rapport à une stratégie sans vaccination serait de 24 578 € par QALY, soit une augmentation de 0,65 %.

► **Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité**

Des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes ont été réalisées afin d'explorer l'incertitude sur les résultats du modèle.

Analyses de sensibilité déterministes

Les analyses de sensibilité univariées proposées ont porté sur les paramètres suivants :

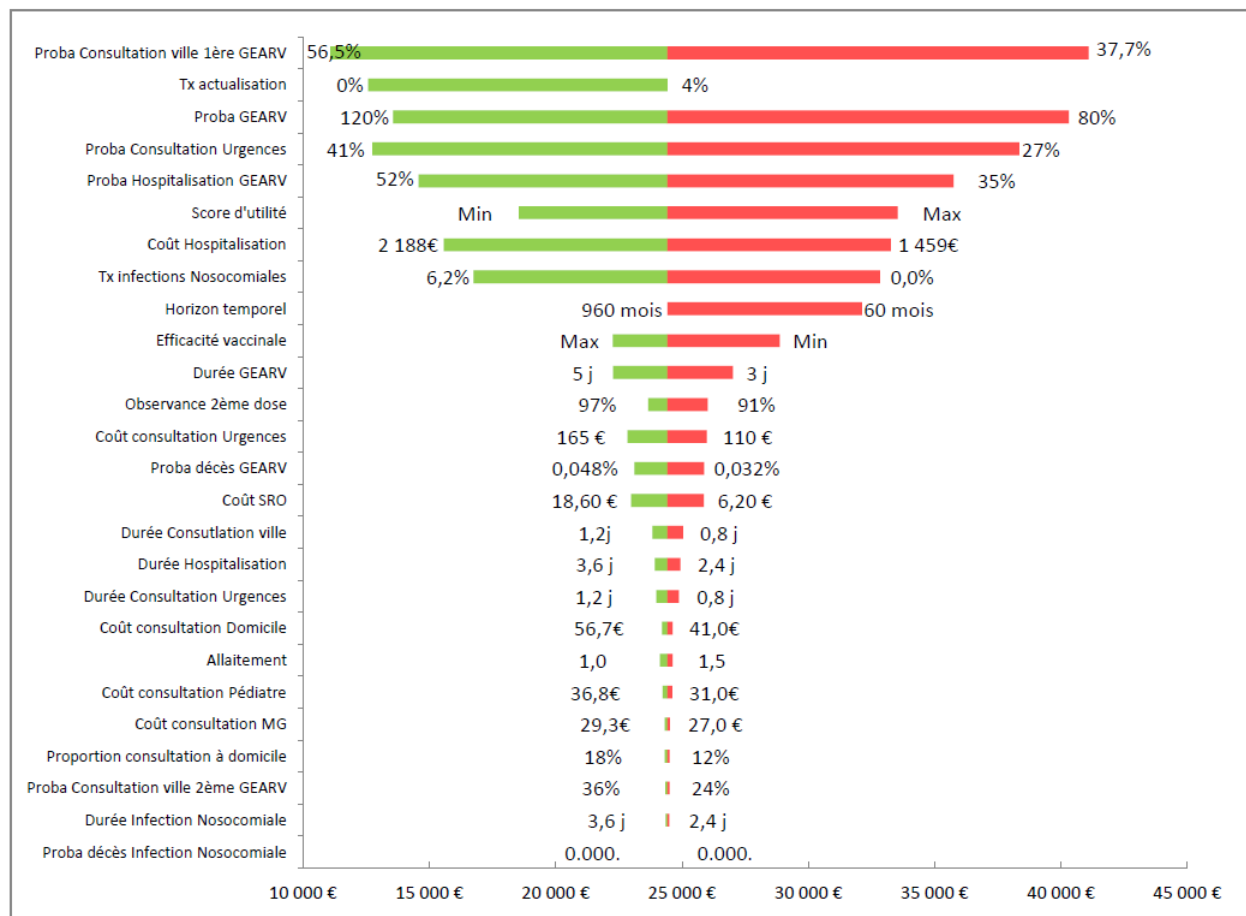
- l'incertitude sur les paramètres structurants :
 - horizon temporel (mois) ;
 - taux d'actualisation.
- les probabilités de transition (1^{er} épisode) :
 - allaitement complet ;
 - taux d'infections nosocomiales à rotavirus ;
 - probabilité d'une consultation de 1^{ère} ligne (1^{er} épisode de GEARV) ;

- probabilité d'une consultation aux urgences ;
- probabilité d'hospitalisation pour GEARV ;
- probabilité de décès pour infection nosocomiale à rotavirus ;
- probabilité de décès pour GEARV.
- les probabilités de transition (2^{ème} épisode) :
 - probabilité d'une consultation pour une seconde GEARV.
- les scores d'utilité : variation combinée sur tous les scores selon les bornes minimales et maximales.
- les durées :
 - GEARV ;
 - consultation en médecine de ville ;
 - consultation aux urgences ;
 - hospitalisation ;
 - infection nosocomiale.
- les données vaccinales :
 - observance au schéma vaccinal (2^{ème} dose) ;
 - variation combinée sur tous les scores.
- les coûts :
 - consultation chez un médecin généraliste ;
 - consultation chez un pédiatre ;
 - consultation à domicile ;
 - consultation aux urgences ;
 - hospitalisation pour GEARV communautaire/infection nosocomiale ;
 - solutés de réhydratation orale ;
 - proportion de consultation à domicile.

Les paramètres ayant le plus d'influence sur la variabilité du RDCR sont :

- Le prix : si le prix revendiqué est égal à 50% du prix de référence, la stratégie de vaccination par Rotarix® est dominante. Si le prix revendiqué est égal à 75% du prix de référence, le coût par QALY de la stratégie de vaccination par Rotarix® est égale à 1 358€ ;
- La force de l'épidémie à rotavirus traduite par la probabilité d'avoir une GEARV ainsi que du niveau de recours aux soins. Selon le diagramme de Tornado (figure 2, horizon vie entière), le RDCR est particulièrement sensible à la probabilité d'avoir une GEARV ainsi qu'aux probabilités décrivant le recours aux soins. En l'occurrence, dans le cadre d'une épidémie d'une moins grande ampleur ou d'un recours moins systématique au système de soins dès la 1^{ère} ligne, les RDCR se situent entre 35 000 et 41 000€ par QALY.
- Le taux d'actualisation : si le taux d'actualisation varie de 0% à 4%, le RDCR varie de 12 567 à 24 413 € par QALY
- Les hypothèses sur les utilités : le RDCR varie entre 18 534 et 33 532 € par QALY.
- Le coût d'hospitalisation pour GEARV/infection nosocomiales : le RDCR varie entre 15 563 et 33 263€ par QALY.
- L'horizon temporel : le RDCR varie entre 24 413 et 32 124 € par QALY.

Figure 2. Diagramme de Tornado– Horizon vie entière - Source : rapport technique-évaluation médico-économique, février 2014 et échange technique, mai 2014



Si l'horizon temporel est fixé à 5 ans, le RDCR est de 32 124 € par QALY. Il reste très sensible à la force de l'épidémie à rotavirus définie par la probabilité d'occurrence des GEARV, le recours aux soins (consultations en ville et en urgence) et le coût de l'hospitalisation.

Comparativement aux résultats d'un horizon temporel vie entière, le poids de l'actualisation sur le RDCR se réduit fortement sur un horizon temporel fixé à 5 ans. En revanche, celui des utilités se renforce.

Analyse de sensibilité probabiliste

La réalisation des analyses probabilistes repose sur les étapes suivantes :

- *Le choix des distributions des paramètres.* Des distributions uniformes ont été associées aux taux d'infections nosocomiales, aux scores d'utilités, au taux d'actualisation, aux coûts pour une consultation en ville ou à domicile, aux durées de séjours hospitaliers, à l'efficacité vaccinale, à l'observance au schéma en deux doses. Des distributions normales ont été associées au taux d'allaitement, à la probabilité de faire une GEARV, aux probabilités de recours aux soins, aux probabilités de décès pour une GEARV ou du fait d'une infection nosocomiales à rotavirus et aux coûts d'un passage aux urgences et d'une hospitalisation.
- *La réalisation d'une première analyse probabiliste selon une simulation de Monte Carlo* sur les variables les plus influentes de l'analyse univariée 1000 simulations ont été réalisées.
- *La réalisation d'une régression pour présenter le poids de ces variables dans l'analyse de sensibilité probabiliste.*

- La réalisation d'une nouvelle simulation de Monte-Carlo finale sur les variables les plus influentes pour construire les graphiques de nuage de points et la courbe d'acceptabilité.

Au prix revendiqué par l'industriel et sur la vie entière, la courbe d'acceptabilité (figure 6) montre que 75% des simulations correspondent à un RDCR inférieur ou égal à 32 745 €/QALY et 95% des simulations correspondent à RDCR inférieur ou égal à 48 954 €/QALY. En revanche, pour un horizon temporel de 5 ans, la courbe d'acceptabilité (figure 7) montre que 75% des simulations correspondent à un RDCR inférieur ou égal à 50 801 €/QALY et 95% des simulations correspondent à un RDCR inférieur ou égal à 72 246 €/QALY.

Figure 6. Courbe d'acceptabilité du RDCR/QALY de Rotarix® – Horizon vie entière -Source : industriel : rapport technique-évaluation médico-économique, février 2014 et échange technique, mai 2014

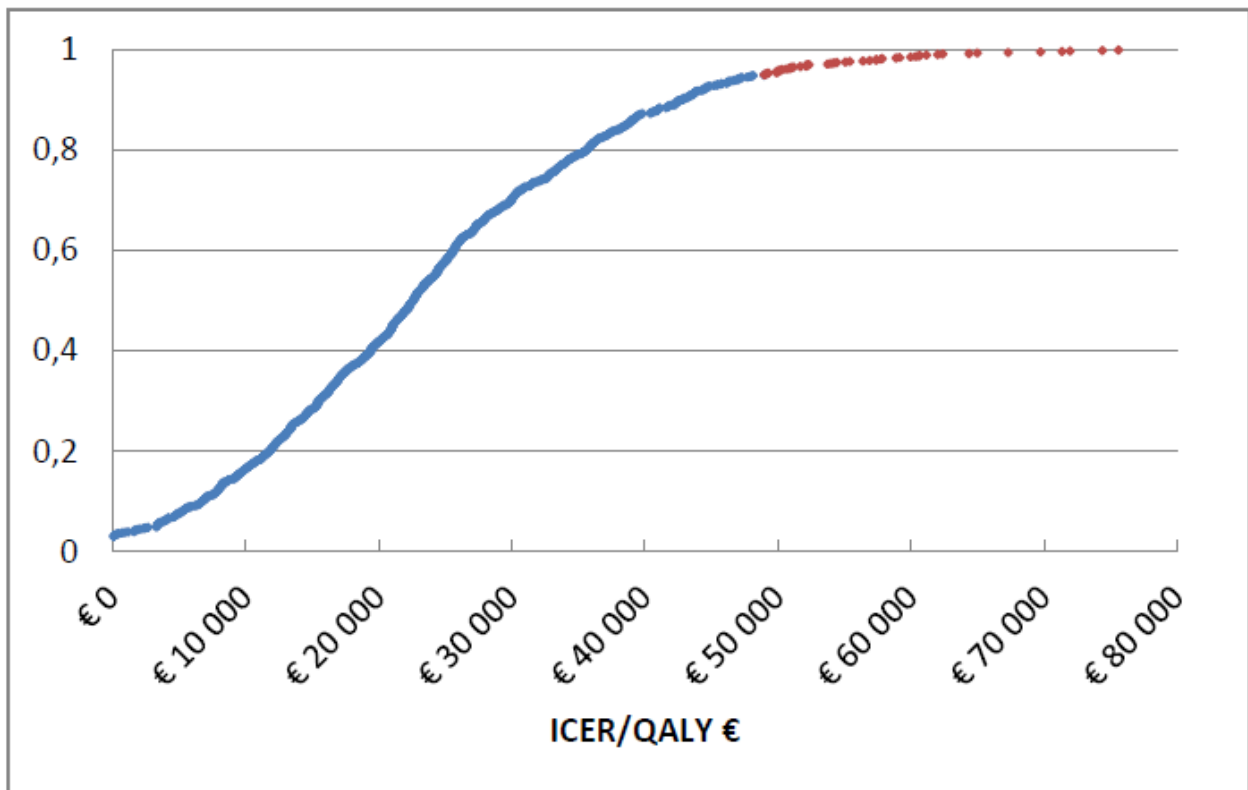
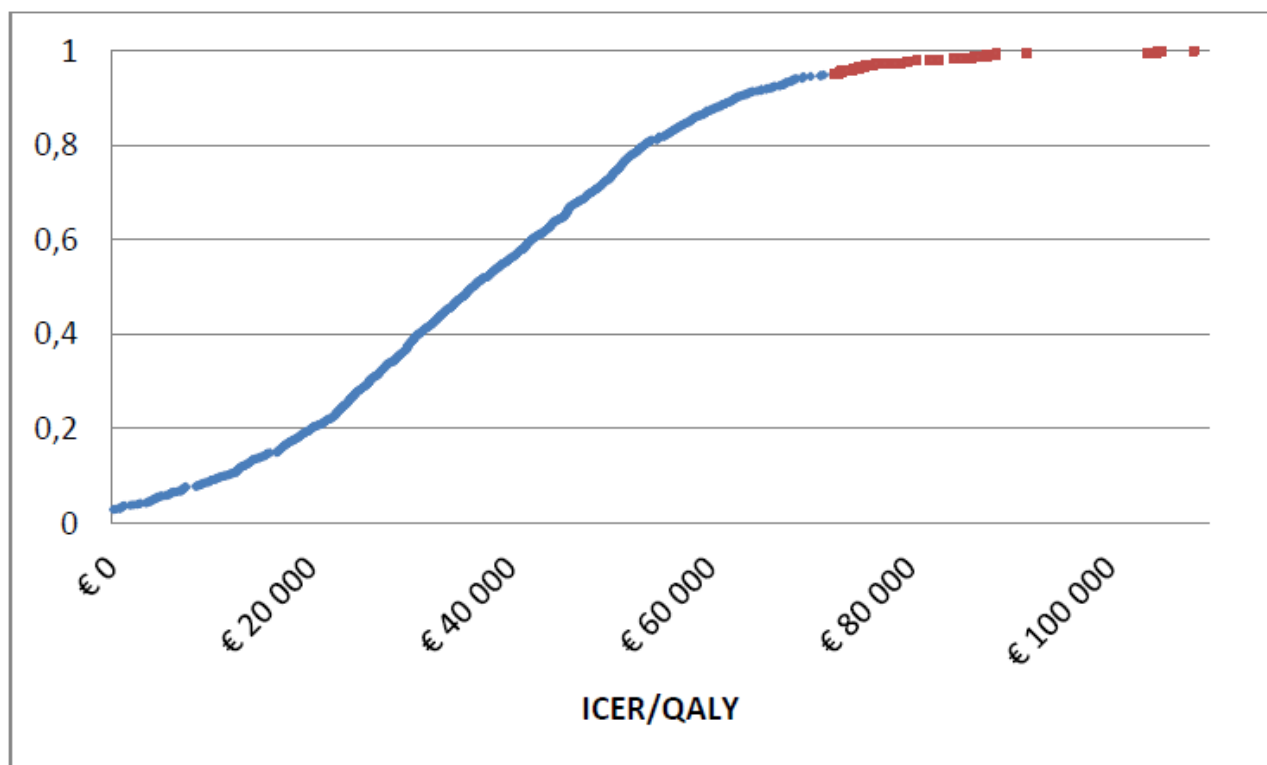


Figure 7. Courbe d'acceptabilité du RDCR/QALY de Rotarix® – Horizon 5 ans - Source : industriel : rapport technique-évaluation médico-économique, février 2014 et échange technique, mai 2014



Analyse des limites et de la validité de l'étude

Validité du modèle

Le modèle n'a pas fait l'objet d'un processus de validation même s'il ressemble dans sa conception, sa structure et sa réalisation au modèle de Melliez (Melliez 2005, 2008) qui a été repris dans les avis du HCSP relatif à la vaccination contre le rotavirus.

Limites du modèle

Le RDCR estimé a été comparé à deux résultats antérieurs :

- Une estimation sur la base du même modèle utilisé par Standaert (2008) et aboutissant à un RDCR de 44 583€/QALY. Les différences entre le modèle proposé et celui de Standaert (2008) concernent le prix pour Rotarix® (57€/dose PPTTC) et l'estimation des coûts de prises en charge des GEARV liées à l'hospitalisation.
- Deux estimations fondées sur deux modèles distincts. Le premier (Melliez 2008), sur lequel s'est fondé le modèle proposé, aboutissait à un RDCR de 94 000 €/QALY. Cette estimation repose sur un horizon temporel de 3 ans, un fardeau de la pathologie couvrant les 3 premières années de la vie, des coûts de 1 400 € par hospitalisation pour GEARV et un taux d'actualisation de 3%.

Le second modèle (Jit 2009, 2010) qui est un modèle de cohorte probabiliste décrivant le fardeau des GEARV sur les 5 premières années de la vie. Ce modèle a été utilisé par les autorités belges, anglaises et du Pays de Galles. Il repose sur un horizon temporel de 5 ans, un taux d'actualisation de 3%, des coûts de 1 240 € par hospitalisation pour GEARV, une prise en considération de l'impact sur la qualité de vie des parents et de l'immunité de groupe. Pour la France, Jit et al. (2010) ont abouti à un RDCR variant de 48 000€ à 65 000€ (pour un prix par dose de 62 €). Selon les scénarios, d'après Jit et al 2010, le seuil de 30 000 € est atteint pour

un prix par dose compris entre 39€ et 46,80€. Selon l'industriel, le prix public TTC/dose de [] € qu'il revendique se situe au milieu de l'intervalle de prix [] € - [] €.

Par ailleurs, la difficulté de l'estimation du fardeau des infections à rotavirus a été évoquée ainsi que les limites du modèle centrées principalement sur :

- la structure statique de la modélisation qui repose sur une simplification très réductrice de l'histoire naturelle des infections rotavirus ;
- l'absence de prise en compte de l'immunité de groupe pour les personnes non éligibles à la vaccination comme les nourrissons les plus jeunes, les enfants au-delà de 5 ans, voire les adultes ;
- l'estimation du coût d'une hospitalisation pour GEARV et pour infection nosocomiale.

3.5.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité

► Résultats de l'étude économique

L'estimation du ratio différentiel coût résultat est exprimée en coût par QALY. Les ressources utilisées sont présentées selon les catégories de coûts. La présentation des principaux résultats de l'analyse de référence est claire et elle est conforme aux recommandations de la HAS. Les données sur la répartition des coûts entre les payeurs ne sont pas fournies. Or, les stratégies comparées impliquent des soins de natures diverses.

► Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

Les résultats des analyses de sensibilité sont clairement présentés.

Analyse de sensibilité déterministe

Conformément aux recommandations de la HAS, les résultats des analyses de sensibilité univariées sont visualisés à l'aide du graphique de Tornado (Figures 2 et 3).

Les paramètres inclus dans le modèle ainsi que leurs bornes inférieures et supérieures sont clairement présentés (tableau 39, rapport technique, page 69). La diminution de l'efficacité de la vaccination a été prise en compte dans le modèle et les scénarios de diminution de l'efficacité vaccinale semblent être acceptables. En revanche :

- Les analyses attendues sur un horizon temporel de 3 ans n'ont pas été fournies (cf. 3.2.2. Analyse critique concernant les choix structurants) ;
- Pour les paramètres utilités et l'efficacité vaccinale, le choix de ne pas privilégier une analyse de sensibilité selon les bornes de fluctuations est acceptable. Toutefois, même si le choix d'une analyse de sensibilité fondée sur les variations combinées de tous les paramètres d'utilité a été clairement explicité par l'industriel, celui-ci n'explique pas pourquoi le poids des utilités ainsi que de l'efficacité vaccinale est plus important dans l'analyse à un horizon de 5 ans que celui à vie entière.
- Quel que soit l'horizon temporel choisi, le RDCR est très sensible à la force de l'épidémie à rotavirus traduite par la probabilité d'avoir une GEARV ainsi qu'au niveau de recours aux soins. Comme la probabilité du recours au système de soins paraît conditionnelle à celle de la survenue d'une GEARV, une analyse déterministe bivariable combinant simultanément ces deux paramètres aurait pu être réalisée pour mieux appréhender la variabilité et l'acceptabilité du RDCR en fonction de ces deux paramètres. Ce type d'analyse peut être aussi répliqué sur d'autres paires de paramètres dont les distributions de probabilité sont dépendantes.

Analyse de sensibilité probabiliste

Le nombre de simulations semble être méthodologiquement acceptable. La présentation des graphiques des nuages de points et de la courbe d'acceptabilité est claire. Le module des analyses

probabilistes n'est pas disponible dans la même version Excel que celle de l'analyse de référence envoyée lors de la soumission du dossier à la CEESP. Ce module a été développé sous le logiciel @risk avant la parution du guide méthodologique de la HAS. Cette explication est peu convaincante car :

- le guide méthodologique HAS est disponible depuis novembre 2011 ;
- l'industriel n'a pas alerté la CEESP sur ce problème lors de la soumission initiale de ce dossier.

Les paramètres des distributions statistiques retenues ne sont pas clairement présentés. A l'instar du tableau 39 (rapport technique, page 69), un tableau synthétique présentant clairement les distributions statistiques aurait dû être proposé, le cas échéant les indicateurs statistiques permettant le calcul de leurs paramètres ainsi que les sources de données.

D'une façon générale, le choix de la majorité des distributions des paramètres pose questions. Par exemple, les choix d'une loi uniforme pour les utilités, d'une loi uniforme pour les infections nosocomiales et d'une loi normale pour décrire les coûts ou la probabilité de faire une GEARV sont discutables.

L'industriel ne précise pas si des données antérieures sur ces paramètres (utilités, infections nosocomiales, coûts) sont disponibles (ou le cas échéant, ne sont pas pertinentes pour choisir les distributions usuelles des paramètres), si c'est le cas, les spécifications usuelles des distributions statistiques des paramètres auraient dû être utilisées dans l'analyse de référence et les spécifications retenues dans la soumission dans les analyses de sensibilité

La PSA est effectuée dans le modèle Roxanne à partir des variables les plus influentes des analyses multivariées (entre 10 et 15 généralement). Cependant, le choix et le(s) critère(s) permettant de retenir ces paramètres influents sont peu documentés. De même, les résultats de la régression estimant le poids de chaque variable prise dans l'analyse de sensibilité probabiliste sur le RDCR ne sont pas donnés.

Conformément aux recommandations de la HAS, les résultats de l'analyse probabiliste sont présentés sous la forme de courbes d'acceptabilité. La courbe d'acceptabilité (figure 6) montre qu'environ 60% des simulations correspondent à un RDCR inférieur ou égal au RDCR de référence (24 413 €/QALY). Le niveau d'incertitude non négligeable associé à la valeur du RDCR de l'analyse de référence n'est pas discuté.

Analyse de sensibilité en scénarios

Les analyses de sensibilité en scénarios sur la variation du prix revendiqué sont clairement présentées. Des analyses en scénarios supplémentaires et conservatrices auraient pu être proposées. Par exemple, des analyses en scénarios conservateurs sur l'observance du vaccin auraient pu être présentées.

Analyse des limites et de la validité de l'étude

Validité du modèle

L'absence d'un processus de validation formel du modèle ROXANNE a été précisée. Néanmoins, il est important de souligner que la vérification du respect des recommandations de la HAS contribue à apprécier la robustesse méthodologique d'un modèle économique mais ne « *compense* » pas l'absence d'un processus de sa validité interne et externe.

Limites du modèle

Certaines limites liées au modèle ROXANNE (modèle de Markov statique, absence de prise en compte d'une immunité de groupe pour les personnes non éligibles à la vaccination pour toutes les classes d'âges...), aux données (absence de données permettant l'estimation des probabilités de consultation pour une GEARV ou de se rendre aux urgences suite à une consultation ou d'être hospitalisé) et aux coûts (notamment l'estimation du coût d'une hospitalisation pour une GEARV et pour infection nosocomiale) sont clairement mentionnées.

Cependant, d'autres limites évoquées dans l'analyse critique méritent d'être précisées. En particulier :

- l'impact des hypothèses « fortes » simplificatrices au niveau de la définition des états de santé sur l'incertitude associée au RDCR n'est pas suffisamment discuté ;
- la forte sensibilité du RDCR aux paramètres utilités et en particulier le poids des utilités dans les analyses sur un horizon court (5 ans) est insuffisamment discutée. De même des analyses de sensibilité à partir d'autres sources exploitables (Brisson et al., 2010; Hoffmann et al. 2011) auraient dû être réalisées.

Par ailleurs, la comparaison des résultats du modèle ROXANNE par rapport à ceux des modèles évoqués dans la discussion suscite les remarques suivantes :

- l'industriel aurait dû davantage comparer ses résultats par rapport à l'analyse de référence du modèle le plus proche (Melliez, 2008) en adoptant les mêmes hypothèses non sujettes à des modifications temporelles ou structurelles depuis 2008. Par exemple, il aurait dû présenter des résultats supplémentaires (en analyse de sensibilité) avec un horizon temporel de 3 ans et un taux d'actualisation de 3%.
- Compte tenu des différences nettes existant entre le modèle de Jit (2009 et 2010) et ROXANNE, la détermination, à partir du modèle de Jit, d'un prix TTC/dose revendiqué de [REDACTED] € correspondant à un RDCR/QALY de 30 000€ et est discutable.

Compte tenu des limites méthodologiques liées essentiellement à l'absence d'un comparateur potentiel (Rotateq®), l'absence d'outils adaptés permettant des estimations reproductibles de la qualité de vie chez des enfants (en particulier ceux dont l'âge est <5 ans) et la prise en compte des effets indirects de la vaccination, des analyses complémentaires telles que des études d'impact budgétaire permettant d'optimiser l'exploration des conséquences économiques de la vaccination à Rotavirus humain auraient dû être proposées.

4. Annexe 3 – Synthèse de l'analyse critique

Les éléments de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.

Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).

Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 7. Synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Documentation insuffisante de l'absence de prise en compte du vaccin Rotateq® comme comparateur	x		
Horizon temporel choisi (vie entière) non approprié au regard de l'évolution de la sévérité des GEARV selon l'âge et l'horizon temporel privilégié dans les avis du HCSP (2013)		x	
Modélisation			
Absence de prise en compte de la sévérité des GEARV dans le modèle insuffisamment discutée	x		
Absence de prise en compte de la saisonnalité dans le modèle et d'une répartition non strictement uniforme des naissances au cours de l'année	x		
Les données utilisées (efficacité vaccinale et observance) sont fondées sur les résultats de la population per protocole.	x		
Mesure et valorisation des états de santé			
Absence de description des limites relatives à l'utilisation des mesures d'utilité à partir du questionnaire EQ-5D modifié de l'étude de Martin et al. (2008)		x	
Hypothèses « fortes » sur les pertes d'utilités et leur impact sur les résultats du modèle non suffisamment explicitées		x	
Absence de prise en compte de l'impact des événements indésirables (notamment les invaginations intestinales) sur la modélisation		x	
Mesure et valorisation des coûts			
Discussion insuffisante sur les estimations des coûts des consultations en médecine de ville et des consultations aux urgences hospitalières	x		
Prise en compte insuffisante des coûts des IIA	x		

Manque de précision sur les sources utilisées pour estimer le recours aux soins après des épisodes GEARV	x		
Présentation des résultats et analyses de sensibilité			
Absence d'analyses de sensibilité sur les utilités en utilisant d'autres sources dont les estimations des pertes d'utilité sont exploitables (Brisson et al. (2010) et Hoffman (2010))		x	
Explication non convaincante de l'absence d'un module d'analyse probabiliste opérationnel sous Excel	x		
Choix non suffisamment explicité des distributions statistiques non usuelles dans l'analyse de sensibilité probabiliste	x		
Absence de discussion sur la corrélation entre la probabilité des GEARV et les paramètres de recours au système de soins	x		
Absence de réalisation d'analyses de sensibilité (déterministe et probabiliste) pour un horizon de 3 ans	x		

Annexe 4 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel avec la mention suivante « **les questions mentionnées en gras doivent être traitées en priorité.** »

L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS.

► Choix structurants

- Il aurait été pertinent de proposer comme comparateur à Rotarix®, le vaccin Rotateq® (concurrent de Rotarix®). L'absence de prise en compte de l'ensemble des comparateur(s) pertinent(s) peut représenter une limite importante de l'étude soumise (notamment en raison du schéma vaccinal des deux vaccins : 2 doses pour Rotarix® et 3 doses pour Rotateq®). Les arguments mis en avant pour expliquer le choix de ne pas comparer Rotarix® à Rotateq® mettent l'accent sur le fait que le HCSP recommande la vaccination par l'un ou l'autre des deux vaccins disponibles en les considérant de même niveau d'efficacité et que le vaccin Rotateq® n'est administré qu'à 2% des nourrissons en France. Toutefois, l'industriel ne mentionne pas s'il existe des données comparatives entre ces deux vaccins et si c'est le cas, les raisons pour lesquelles ces données ne sont pas utilisées sont attendues.

Par ailleurs, la formulation de l'industriel mentionnant que le vaccin Rotateq® n'est administré qu'à 2% des nourrissons n'est pas claire. Des précisions concernant la population de référence sur laquelle se fonde cette estimation et la part que représente Rotarix® sur cette même population de référence sont attendues.

- **Le taux d'actualisation de 2,5% n'est pas conforme aux recommandations de la HAS publiées en 2010. Il correspond à celui proposé par le Commissariat Général à la Prospective en septembre 2013. Le choix du taux d'actualisation doit être conforme à la recommandation en vigueur de la HAS. Une analyse de référence intégrant un taux de 4% pour un horizon temporel inférieur à 30 ans avec une décroissance jusqu'à 2% au-delà est attendue. Les taux de 0%, 2,5%, 3% (de manière comparable à l'étude de Melliez) et 5% peuvent être testés en analyse de sensibilité.**
- L'industriel a précisé les raisons pour lesquelles le recours à une évaluation coût-efficacité ne lui paraissait pas approprié. Cependant, conformément aux recommandations de la HAS, lorsqu'une analyse de type coût-utilité est réalisée, une analyse complémentaire, présentant les résultats d'une évaluation en coût par année de vie gagnée est attendue.
- Le HCSP dans son dernier rapport consacre le choix des 3 premières années pour horizon temporel. Pourquoi ne pas avoir choisi cet horizon temporel ?

► Modélisation

- **Le modèle privilégie de simuler la transition des GEARV entraînant seulement un recours au système de soins plutôt que la prise en compte des GEARV en fonction de leur sévérité. Une discussion sur l'impact de l'absence de prise en compte de la sévérité des GEARV sur l'incertitude associée aux résultats du modèle est attendue.**
- L'hypothèse selon laquelle la réponse immunitaire, induite notamment par la primo-infection, confère progressivement une protection naturelle contre les formes sévères de GEARV (section 3.3.2.1.2, page 21 rapport technique) a-t-elle été prise en compte dans le modèle ? Si oui,

de quelle manière ? Si ce n'est pas le cas, une discussion sur l'impact de l'absence de prise en compte de cette hypothèse sur l'incertitude associée aux résultats du modèle est attendue.

- **Le modèle n'intègre pas le sur-risque confirmé, bien que faible, d'invaginations intestinales aiguës dans les 3 à 7 jours suivant l'administration de la première dose. Les conséquences associées (en termes de coût et d'utilité) ne sont pas modélisées. Une discussion sur l'impact de l'absence de ces événements sur l'incertitude associée aux résultats du modèle est attendue.**

- Une justification sur le choix du taux de couverture vaccinale de 75% est attendue.

L'industriel précise que l'efficacité de la vaccination n'est pas dépendante de la couverture vaccinale (population d'analyse, page 13) alors que la lecture des tableaux 35 et 36 (colonne avec vaccination, page 67) « donne l'impression » que des taux de couverture de 85% et de 75% ont été utilisés. Une explication de la présence de ces chiffres dans ces tableaux est attendue.

- **Des précisions sur la prise en compte (ou l'absence de prise en compte) des fluctuations saisonnières et leur impact sur les résultats du modèle sont attendus.**

► Mesure des résultats de santé

Qualité de vie

- Une comparaison détaillée des résultats des principales publications utilisées (Brisson, 2010 ; Huppertz, 2007 ; Martin, 2008 ; Hoffman, 2011) pour sélectionner et approximer les scores d'utilité pour un nourrisson dans le cas d'une GEARV est attendue.
- La publication de Martin et al. (2008) utilisant l'EQ-5D pour valoriser les scores d'utilité associés aux états de santé du modèle a été retenue.
 - Une description de la méthode retenue dans cette publication est attendue (pays, nature des données, méthode d'estimation des scores d'utilité) ;
 - Une discussion sur le choix de la méthode retenue est attendue (et ce d'autant plus que le questionnaire EQ-5D ne représente pas le système de classement des états de santé le plus approprié à la population pédiatrique).
- Une discussion sur les hypothèses portant sur les scores d'utilité mis à jour à partir de l'étude de Martin et al. (2008) (par exemple, l'hypothèse forte d'une perte d'utilité unique pour les consultations aux urgences quel que soit l'âge de l'enfant) est attendue.
- Une explication complémentaire sur les durées de passage dans chaque état de santé nécessaires au calcul de la perte de QALY associée à l'épidémie des infections à rotavirus en France. Par exemple, pour l'approximation de la durée d'un épisode de GEARV communautaire, l'industriel mentionne seulement l'utilisation d'une étude « Infectious Intestinal Diseases Study » sans donner les détails sur la variabilité de l'estimation et sur l'existence (ou non) d'autres sources pouvant confirmer la robustesse de cette estimation. Cette remarque est également valable pour l'estimation des allongements des épisodes lors de la survenue d'une infection nosocomiale.
- La qualité de vie des parents ne semble pas être prise en compte dans le modèle. Une confirmation et le cas échéant, une justification de ce choix est attendue.

Mesure des coûts

- Les coûts présentés dans le tableau 36 sont-ils actualisés ? Si c'est le cas, quel taux a-t-il été utilisé pour cette actualisation ? L'utilisation des taux conformes aux recommandations actuelles de la HAS est attendue.
- Un certain nombre d'erreurs ont été relevées dans ce même tableau. Une correction est attendue :
 - un coût total par patient de ■■■■■ € avec vaccination (et non de ■■■■■ € comme présenté) ;
 - une différence de coût total par patient de 15,50€ ne correspondant pas à celle présentée (66,71€ - 84€).
- **Deux études auraient mérité d'être plus détaillées ou annexées au rapport technique : l'étude menée en partenariat avec la société Cemka-Eval à partir de l'EGB et l'étude POPCORN utilisées pour estimer le coût des consultations en médecine de ville.**
 En effet, le coût moyen des consultations en médecine de ville estimé par l'industriel est sujet à questions. Par exemple, dans l'étude EGB menée, la manière dont le coût moyen d'une consultation pour un enfant de moins de 5 ans a été déduit du montant des consultations présentées au remboursement mériterait d'être explicitée.
 Par ailleurs, dans l'étude POPCORN, utilisée pour définir la proportion de recours à une consultation chez un MG, un pédiatre ou par le biais d'une visite à domicile, plusieurs remarques peuvent être formulées :
 - une discussion sur l'hypothèse selon laquelle la répartition des consultations pour GEARV serait identique à celle pour vaccination contre l'hépatite B (démarche curative dans un cas et préventive dans l'autre) est attendue ;
 - une argumentation de l'hypothèse de 15% de recours à une visite à domicile proposée par l'industriel est attendue ;
 - par ailleurs, une vérification du calcul des proportions proposées par l'industriel dans ce paragraphe est attendue.
- La proportion de recours à une consultation chez un MG, un pédiatre ou par le biais d'une visite à domicile définie *via* l'étude POPCORN doit être mise en regard de celle observée dans l'EGB pour la population des enfants de moins de 5 ans. Si ces répartitions diffèrent, une analyse de sensibilité sur ce paramètre est attendue.
- **L'industriel ne précise pas sur quel(s) GHM(s) repose la valorisation du coût moyen d'une hospitalisation pour GEARV chez un enfant de moins de 5 ans. Par ailleurs, une précision sur la prise en compte ou non de la répartition entre le public et le privé pour les coûts retenus dans l'ENC est attendue.**
- Une analyse de sensibilité, portant sur le coût moyen d'une consultation aux urgences d'un enfant de moins de 5 ans pour GEARV estimé à partir des données du PMSI, est attendue.
- **L'industriel a fait le choix d'attribuer le coût moyen d'hospitalisation pour GEARV chez un enfant de moins de 5 ans aux coûts des infections nosocomiales à rotavirus. Dans la mesure où l'incidence d'une GEARV allonge la durée de séjour, la règle de calcul du coût des GEARV nosocomiales par GHM est attendue. A défaut, une discussion sur ce choix et son impact sur les résultats de l'analyse de référence est attendue, notamment en ne considérant qu'un surcoût par rapport au séjour initial plutôt que la prise en compte du coût d'un séjour complet.**
- Selon les références identifiées par l'industriel, les différentes études menées sur les coûts associés à la prise en charge des GEARV en France sont antérieures à 2007. Les coûts calculés pour le modèle ROXANNE n'ont pas pu être directement confirmés par les données de la littérature. Seuls des ordres de grandeurs ont pu être dégagés de ces études antérieures et confirmer la cohérence des coûts estimés dans le cadre de ce modèle avec les estimations

passées. Les données sur lesquelles se fonde l'affirmation de l'industriel selon laquelle les coûts estimés semblent cohérents avec les estimations passées sont attendues.

► **Présentation des résultats et analyses de sensibilité**

- **Des résultats de l'analyse de référence (résultats de santé, RDCR) sont attendus pour des horizons de 3, 5, et 50 ans ainsi que les analyses de sensibilité appropriées (déterministe et probabiliste). Le taux d'actualisation utilisé dans cette analyse de référence doit être celui actuellement en vigueur dans les recommandations de la HAS.**
- **Fournir le module Excel des analyses de sensibilité probabilistes.**
- Pour les paramètres scores d'utilité et données vaccinales. L'industriel indique seulement que l'analyse de sensibilité porte sur des variations combinées selon les bornes minimales et maximales. Des précisions sur la façon dont ces paramètres ont été utilisés sont attendues.
- Dans l'analyse probabiliste, une précision sur le critère de sélection des paramètres les plus influents obtenus lors de la régression des 1000 simulations obtenues sur les RCDRs est attendue.
- Des analyses de sensibilité probabilistes se fondant sur une distribution gamma pour les coûts et une distribution beta pour les utilités ainsi que les probabilités de transition sont attendues. Le cas échéant, une justification de l'impossibilité de l'utilisation de ces distributions est attendue.
- L'industriel ne mentionne pas le taux de déclin possible de l'efficacité du vaccin au cours du temps. Une analyse de sensibilité sur ce paramètre est attendue.
- **Une comparaison des résultats de l'étude économique proposée avec le volet français dans les travaux de Jit est attendue.**

Références

Aballea S, Millier A, Quillici S, Caroll S., Petrou S., Toumi M. A critical literature review of health economic evaluations of rotavirus vaccination, *Humain Vaccines & Immunotherapeutics*, 2013, 9:6,1272-1288

Avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) relatif à la vaccination contre le rotavirus des nourrissons de moins de six mois. 28 mai 2010, avis intégral disponible sur www.sante.gouv.fr.

Avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) relatif à la vaccination contre le rotavirus des nourrissons de moins de six mois. 29 novembre 2013, avis intégral disponible sur www.sante.gouv.fr.

Brisson M, Senecal M, Drolet M, et al. Health-related quality of life lost to rotavirus-associated gastroenteritis in children and their parents: a Canadian prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(1): 73-5

De Rougemont A, Kaplon J, Pillet S, et al. Molecular and clinical characterization of rotavirus from diarrheal infants admitted to pediatric emergency units in France. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(2): 118-24.

HAS. Choix Méthodologique pour l'évaluation économique à la HAS. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf. oct 2011

Hoffmann T, Iturriza M, Faaborg-Andersen J, et al. Prospective study of the burden of rotavirus gastroenteritis in Danish children and their families. *Eur J Pediatr* 2011

Jit M, Bilcke J, Mangen MJJ, Salo H, Melliez H, Edmunds WJ, Yazdan Y, Beutels P. The cost-effectiveness of rotavirus vaccination: Comparative analyses for five European countries and transferability in Europe. *Vaccine* 2009; 27:6121-28.

Jit M, Mangen MJ, Melliez H, Yazdanpanah Y, Bilcke J, Salo H, Edmunds WJ, Beutels P. An update to "The cost-effectiveness of rotavirus vaccination: comparative analyses for five European countries and transferability in Europe". *Vaccine*. 2010 Nov 3;28(47):7457-9.

Lebègue D. Révision du taux d'actualisation des investissements publics. Mise à jour du rapport du groupe d'experts présidé par Daniel LEBÈGUE du 21 janvier 2005. Le 27 Mai 2005

Shim E, Galvani AP, Impact of transmission dynamics on the cost effectiveness of rotavirus vaccination, *Vaccine*, 2009, 27:4025-30

Martin A, Cottrell S, Standaert B. Estimating utility scores in young children with acute rotavirus gastroenteritis in the UK. *J Med Econ* 2008;11(3): 471-84.

Melliez H., Boëlle PY., Baron S., Mouton Y., Yazdanpanah Y. Morbidité et coût des infections à rotavirus en France. *Med Mal Infect* 2005; 35:492-499

Melliez H., Levy-Bruhl D., Boëlle PY., Dervaux B., Baron S., Yazdanpanah Y. Cost and cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in France. *Vaccine* 2008 Jan 30;26(5):706-15.

Standaert B, Parez N, Tehard B, Colin X, Detournay B. Cost-effectiveness analysis of vaccination against rotavirus with RIX4414 in France. *Appl Health Econ Health Policy*. 2008;6(4):199-216

Weycker D, Sofrygin O, Kenner JE, Pelton SI, Oster G. Cost of routine immunization of young children against rotavirus infection with Rotarix versus Rotateq, *Vaccine*, 2009, 27:4930-7

Widdowson MA, Meltzer MI, Zhang JS, Parashar UD, Glass RI, Cost effectiveness and potential impact of rotavirus vaccination in the United States, *Pediatrics*, 2007, 119:684-97

Van Damme P, Giaquinto C, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Van der Wielen M; REVEAL Study Group. Multicenter prospective study of the burden of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: the REVEAL study. *J Infect Dis*. 2007 May 1;195 Suppl 1:S4-S16.

