

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
1^{er} avril 2015

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

ROTARIX, poudre et solvant pour suspension buvable

B/1 récipient unidose en verre de 1 dose - 1 applicateur pour administration orale en verre de 1 mL avec dispositif de transfert (CIP : 34009 372 325 9 3)

ROTARIX, suspension buvable en applicateur pré-rempli

B/1 applicateur pour administration orale en verre de 1,5 mL (CIP : 34009 390 201 6 7)

ROTARIX, suspension buvable

B/1 tube souple de 1,5 mL (CIP : 34009 390 202 2 8)

Laboratoire GlaxoSmithKline

DCI	vaccin rotavirus, vivant
Code ATC (2014)	J07BH01 (vaccin rotavirus monovalent, vivant atténué)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« ROTARIX est indiqué dans l'immunisation active des nourrissons âgés de 6 à 24 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 21 février 2006, pour la forme lyophilisée L'AMM est associée à un PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2014	
	J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
	J07	Vaccins
	J07B	Vaccins viraux
	J07BH	Vaccins contre la diarrhée à rotavirus
	J07BH01	rotavirus, vivant atténué

02 CONTEXTE

Examen de la première demande d'inscription des spécialités ROTARIX sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Actuellement, seule la spécialité ROTARIX, suspension buvable en applicateur pré-rempli est commercialisée en France. Il est à noter que la présentation en flacon de poudre accompagné d'une seringue pré-remplie de solvant anciennement commercialisée en France pouvait être à l'origine d'erreurs d'administration par injection de ce vaccin oral.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« ROTARIX est indiqué dans l'immunisation active des nourrissons âgés de 6 à 24 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus. »

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

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

04 POSOLOGIE

« *Posologie*

Le schéma de vaccination comporte 2 doses. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines. L'intervalle entre les doses doit être au moins de 4 semaines. Le schéma de vaccination doit préférentiellement être administré avant l'âge de 16 semaines, et doit être terminé avant l'âge de 24 semaines.

[...]

Il est recommandé aux nourrissons qui ont reçu une première dose de ROTARIX de terminer le schéma de vaccination en 2 doses avec ROTARIX. Il n'y a aucune donnée de tolérance, d'immunogénicité ou d'efficacité quand ROTARIX est administré comme 1^{ère} dose et un autre vaccin à rotavirus comme seconde dose ou vice-versa.

Population pédiatrique

ROTARIX ne doit pas être utilisé chez l'enfant âgé de plus de 24 semaines.

Méthode d'administration

ROTARIX doit être administré uniquement par voie orale.

ROTARIX ne doit jamais être injecté. »

05 CONTRE-INDICATIONS

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

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

06 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES VACCINS

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

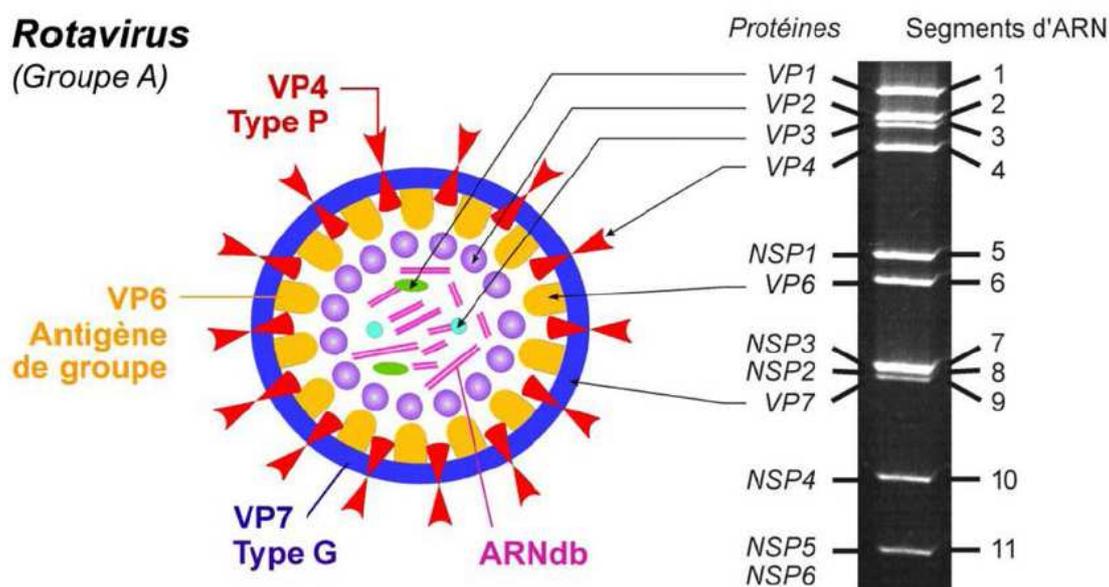
- vaccin hexavalent (DTCa-HepB-IPV/Hib) ;
- vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (DTCa) ;
- vaccin conjugué *Haemophilus influenzae* type b (Hib) ;
- vaccin poliomyélitique inactivé (IPV) ;
- vaccin de l'hépatite B (HepB) ;
- vaccin pneumococcique conjugué ;
- vaccin méningococcique C conjugué.

07 BESOIN THERAPEUTIQUE^{6,7}

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

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

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

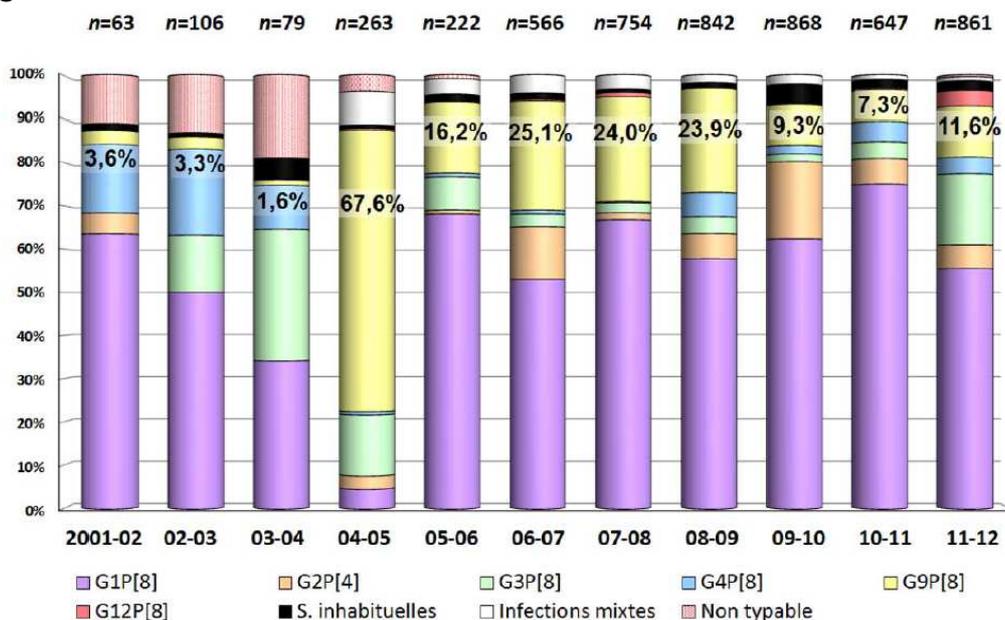


Les rotavirus possèdent une grande diversité et évolutivité génétique grâce à leur capacité de mutation et surtout de réassortiment par échange de segments génomiques entre souches. Actuellement, 12 sérotypes G et 15 sérotypes P sont décrits parmi les rotavirus du groupe A à l'origine de gastro-entérite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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

08 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

08.1 Prévention vaccinale des GEA à rotavirus

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

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Composition		Présentation commercialisée en France	Indication	Posologie
	Qualitative	Quantitative			
ROTATEQ (vaccin rotavirus vivant atténué) <i>Sanofi Pasteur MSD</i>	Vaccin pentavalent réassortant humain-bovin : souches de types G1, G2, G3, G4, P[8]	G1 : 2,2.10 ⁶ UI G2 : 2,8.10 ⁶ UI G3 : 2,2.10 ⁶ UI G4 : 2,0.10 ⁶ UI P1 : 2,3.10 ⁶ UI	Solution buvable en tube unidose	Immunisation active des nourrissons de l'âge de 6 à 32 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus	3 doses <i>per os</i> : - 1 ^{ère} à partir de l'âge de 6 semaines et au plus tard à 12 semaines - intervalle entre les doses ≥ 4 semaines - à administrer avant l'âge de 26 semaines

08.2 Prévention et prise en charge des GEA toutes causes

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

► Conclusion

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

09 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

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

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé les données d'efficacité issues des études suivantes :

- Etudes cliniques de phase III :
 - Etude Rota-036¹¹ contrôlée versus placebo, randomisée, double-aveugle, réalisée en Europe dans l'objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du vaccin chez 3 994 nourrissons jusqu'à deux ans après la vaccination ;
 - Etude Rota-023^{12,13} contrôlée versus placebo, randomisée, double-aveugle, réalisée en Amérique latine dans l'objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du vaccin chez 63 225 nourrissons jusqu'à un an après la vaccination ;
 - Etude Rota-028/029/030¹⁴ contrôlée versus placebo, randomisée, double-aveugle, réalisée en Asie dans l'objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du vaccin chez 10 708 nourrissons jusqu'à trois ans après la vaccination.

Seuls les résultats de l'étude européenne Rota-036, réalisée dans des pays industrialisés ayant une épidémiologie comparable à celle de la France, seront détaillés dans le présent avis. Les données d'immunogénicité issues des études cliniques ne seront pas détaillées en raison de l'absence de corrélation avec la protection vis-à-vis des infections à rotavirus.

En complément de ces données, une revue de la littérature a permis d'identifier une méta-analyse Cochrane¹⁵ ayant étudié l'efficacité des vaccins disponibles contre les diarrhées à rotavirus.

- Etudes épidémiologiques post-AMM :
 - Etude cas-témoins ROTABEL¹⁶, réalisée en Belgique dans l'objectif d'évaluer l'efficacité de la vaccination anti-rotavirus en pratique courante ;
 - Méta-analyse du Comité permanent de la vaccination allemand (Ständigen Impfkommision, STIKO)¹⁷ ayant étudié l'efficacité en pratique courante et/ou l'impact de la vaccination anti-rotavirus.

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

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

¹¹ Vesikari T et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first two years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007; 370: 1757-1763.

¹² Ruiz-Palacios GM et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 5;354:11-22.

¹³ Linhares AC et al. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet* 2008; 5;371:1181-9.

¹⁴ Phua KB et al. Rotavirus vaccine RIX4414 efficacy sustained during the third year of life: a randomized clinical trial in an Asian population. *Vaccine*. 2012 ;30:4552-7.

¹⁵ Soares-Weiser K, Maclehorse H, Bergman H, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD008521.

¹⁶ Braeckman T et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study. *BMJ* 2012; 345:e4752:e4752.

¹⁷ Koch J, et al. Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. *Bundesgesundheitsbl* 2013; 56: 957-84.

010.1 Efficacité

10.1.1 Données issues des études cliniques

10.1.1.1 Etude Rota-036¹¹

Objectif :

L'étude Rota-036 avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité protectrice de ROTARIX, co-administré avec les vaccins habituellement recommandés chez les nourrissons, contre les GEA-RV.

Méthode :

Il s'agit d'une étude multicentrique, contrôlée versus placebo, randomisée, réalisée en double aveugle, entre septembre 2004 et août 2006 dans six pays européens (Allemagne, Espagne, Finlande, France, Italie et République Tchèque).

Population de l'étude :

Les nourrissons âgés de 6 à 14 semaines au moment de l'administration de la première dose et sans comorbidité pouvaient être inclus dans cette étude.

Vaccination :

Les sujets ont été randomisés en deux groupes selon un ratio 2 : 1 (ROTARIX : placebo).

Critère de jugement :

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

Les critères de jugements secondaires comprenaient l'incidence des événements suivants au cours des deux premières années de vie :

- les GEA-RV sévères¹⁸ ;
- les GEA-RV (sévéres ou non) selon le sérotype ;
- les GEA et les GEA sévères toutes causes ;
- les hospitalisations dues à des GEA toutes causes et à des GEA-RV.

Analyse statistique :

Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 3 990 (2 660 dans le groupe ROTARIX et 1 330 dans le groupe placebo) pour permettre de détecter une efficacité vaccinale supérieure à 50 % avec une puissance de 90 %, en considérant que 10 % des sujets auraient une GEA-RV au cours de la première année de suivi, que l'efficacité du vaccin était de 70 % et que 15 % des sujets ne seraient pas évaluables pour l'analyse du critère principal, sur la base des résultats de l'étude clinique finlandaise Rota-004.

L'analyse principale des critères d'efficacité a porté sur les données recueillies la première année suivant la vaccination chez les nourrissons ayant reçu deux doses de vaccins ou de placebo (population per protocole). Une analyse complémentaire a été réalisée à partir des données obtenues au cours des deux années suivant la vaccination.

Résultats :

Au total, 3 994 nourrissons ont été randomisés (2 646 dans le groupe ROTARIX et 1 348 dans le groupe placebo) dont 146 en France (95 dans le groupe ROTARIX et 51 dans le groupe placebo). L'âge médian était de 12 semaines lors de la 1^{ère} dose et de 20 semaines lors de la 2^{nde} dose.

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

¹⁸ Dans l'étude Rota-036, la sévérité de l'épisode de gastro-entérite a été évaluée grâce à l'échelle de Vesikari selon un score de sévérité croissante allant de 0 à 20 en fonction du tableau clinique de la gastro-entérite en tenant compte de la sévérité et de la durée de la diarrhée et des vomissements, de la sévérité de la fièvre et de la déshydratation ainsi que la nécessité de recourir à un traitement. L'épisode a été considéré comme sévère pour un score ≥ 11 points.

L'incidence des GEA-RV au cours de la première saison suivant la vaccination a été de 24 cas chez les nourrissons vaccinés contre 94 chez les nourrissons du groupe placebo correspondant à une efficacité du vaccin de 87,1 % (IC 95 % [79,6 ; 92,1] ; $p < 0,001$) soit une réduction absolue de 131,7 cas de GEA-RV pour 1 000 personnes-année (Tableau 1). Dans l'analyse réalisée sur la population en Intention de Traiter (ITT), l'efficacité vaccinale sur les GEA-RV a été de 87,3 % (IC 95 % [80,3 ; 92,0]).

Les résultats des critères secondaires d'efficacité et de l'analyse complémentaire des données sur les deux saisons suivant la vaccination sont présentés dans les Tableaux 1 et 2.

Tableau 1 : Etude Rota-036 - Résultats d'efficacité pour la première année de vie (analyse principale, population PP)

		Nb de cas		n/N		Efficacité vaccinale		p
		N	%	[IC 95%]	%	[IC 95%]		
GEA-RV								
Tous types (critère principal)	ROTARIX (N = 2 572)	24	0,9	[0,6 ; 1,4]	87,1	[79,6 ; 92,1]	<0,0001	
	placebo (N = 1 302)	94	7,2	[5,9 ; 8,8]				
Type G1	ROTARIX	4	0,2	[0,0 ; 0,4]	95,6	[87,9 ; 98,8]	<0,001	
	placebo	46	3,5	[2,6 ; 4,7]				
Type G2	ROTARIX	3	0,1	[0,0 ; 0,3]	62,0	[-124,4 ; 94,4]	NS	
	placebo	4	0,3	[0,1 ; 0,8]				
Type G3	ROTARIX	1	0,0	[0,0 ; 0,2]	89,9	[9,5 ; 99,8]	0,018	
	placebo	5	0,4	[0,1 ; 0,9]				
Type G4	ROTARIX	3	0,1	[0,0 ; 0,3]	88,3	[57,5 ; 97,9]	<0,001	
	placebo	13	1,0	[0,5 ; 1,7]				
Type G9	ROTARIX	13	0,5	[0,3 ; 0,9]	75,6	[51,1 ; 88,5]	<0,001	
	placebo	27	2,1	[1,4 ; 3,0]				
GEA-RV sévères (score ≥ 11 sur l'échelle de Vesikari)								
Tous types	ROTARIX	5	0,2	[0,1 ; 0,5]	95,8	[89,6 ; 98,7]	<0,001	
	placebo	60	4,6	[3,5 ; 5,9]				
Type G1	ROTARIX	2	0,1	[0,0 ; 0,3]	96,4	[85,7 ; 99,6]	<0,001	
	placebo	28	2,2	[1,4 ; 3,1]				
Type G2	ROTARIX	1	0,0	[0,0 ; 0,2]	74,7	[-386,2 ; 99,6]	NS	
	placebo	2	0,2	[0,0 ; 0,6]				
Type G3	ROTARIX	0	0,0	[0,0 ; 0,1]	100	[44,8 ; 100]	0,004	
	placebo	5	0,4	[0,1 ; 0,9]				
Type G4	ROTARIX	0	0,0	[0,0 ; 0,1]	100	[64,9 ; 100]	<0,001	
	placebo	7	0,5	[0,2 ; 1,1]				
Type G9	ROTARIX	2	0,1	[0,0 ; 0,3]	94,7	[77,9 ; 99,4]	<0,001	
	placebo	19	1,5	[0,9 ; 2,3]				
Hospitalisations pour GEA-RV								
	ROTARIX	0	0,0	[0,0 ; 0,1]	100	[81,8 ; 100]	<0,001	
	placebo	12	0,9	[0,5 ; 1,6]				
GEA toutes causes								
	ROTARIX	559	21,7	[20,2 ; 23,4]	16,5	[4,2 ; 27,2]	0,003	
	placebo	339	26,0	[23,7 ; 28,5]				
GEA sévères toutes causes (score ≥ 11 sur l'échelle de Vesikari)								
	ROTARIX	116	4,5	[3,7 ; 5,4]	52,3	[38,0 ; 63,3]	<0,001	
	placebo	123	9,4	[7,9 ; 11,2]				
Hospitalisations pour GEA toutes causes								
	ROTARIX	11	0,4	[0,2 ; 0,8]	74,7	[45,5 ; 88,9]	<0,001	
	placebo	22	1,7	[1,1 ; 2,5]				

Tableau 2 : Etude Rota-036 - Résultats d'efficacité pour les deux premières années de vie (population PP)

	Nb de cas	n/N		Efficacité vaccinale		p
	n	%	[IC 95%]	%	[IC 95%]	
GEA-RV						
ROTARIX (N = 2 572)	85	3,3	[2,6 ; 4,1]	78,9	[72,7 ; 83,8]	<0,001
Placebo (N = 1 302)	204	15,7	[13,7 ; 17,8]			
GEA-RV sévères (score ≥ 11 sur l'échelle de Vesikari)						
ROTARIX	24	0,9	[0,6 ; 1,4]	90,4	[85,1 ; 94,1]	<0,001
placebo	127	9,8	[8,2 ; 11,5]			
Hospitalisations pour GEA-RV						
ROTARIX	2	0,1	[0,0 ; 0,3]	96,0	[83,8 ; 99,5]	<0,001
placebo	25	1,9	[1,2 ; 2,8]			
GEA toutes causes						
ROTARIX	1 096	42,6	[40,7 ; 44,6]	14,2	[5,4 ; 22,3]	<0,001
placebo	647	49,7	[46,9 ; 52,4]			
GEA sévères toutes causes (score ≥ 11 sur l'échelle de Vesikari)						
ROTARIX	256	10,0	[8,8 ; 11,2]	49,6	[39,8 ; 57,8]	<0,001
placebo	257	19,7	[17,6 ; 22,0]			
Hospitalisations pour GEA toutes causes						
ROTARIX	27	1,0	[0,7 ; 1,5]	71,5	[53,4 ; 82,9]	<0,0001
placebo	48	3,7	[2,7 ; 4,9]			

10.1.1.2 Méta-analyse Cochrane¹⁵

Objectif :

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

Méthode :

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

Résultats concernant ROTARIX :

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

Les données d'efficacité issues des études cliniques menées aux Etats-Unis, en Amérique latine, et en Europe (la majorité de ces pays ayant une mortalité faible ou très faible selon la stratification de l'OMS¹⁹) ont montré une efficacité de ROTARIX contre les GEA-RV sévères de 86 % (RR = 0,14 ; IC 95 % [0,07 ; 0,26]) chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois et de 85 % (RR = 0,15 ; IC 95 % [0,12 ; 0,2]) chez les nourrissons âgés de moins de 24 mois. L'efficacité vaccinale contre les GEA sévères toutes causes a été de 40 % (RR = 0,60 ; IC 95 % [0,50 ; 0,72])

¹⁹ La classification OMS réparties les régions du monde en 5 strates en fonction du niveau de mortalité des enfants et des adultes : strate A (1^{er} quintile), très faible mortalité ; strate B, faible mortalité ; strate C, faible mortalité ; strate D, forte mortalité ; strate E (dernier quintile), très forte mortalité.

chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois et de 37 % (RR = 0,63 ; IC 95 % [0,56 ; 0,71]) chez ceux de moins de 24 mois.

Résultats concernant ROTATEQ :

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

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

Conclusion des auteurs :

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

10.1.2 Etudes épidémiologiques post-AMM

10.1.2.1 Etude ROTABEL¹⁶

L'étude cas-témoins ROTABEL, réalisée en Belgique entre février 2008 et juin 2010, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de la vaccination anti-rotavirus en pratique courante alors que la couverture vaccinale était supérieure à 90 %.

Selon l'analyse ajustée réalisée à partir de 145 cas de GEA-RV et 182 témoins, la vaccination par 2 doses de ROTARIX a été associée à une réduction relative du risque d'hospitalisation pour GEA-RV de 90 % (OR = 0,10 ; IC 95 % [0,05 ; 0,21]) chez les enfants âgés de moins de 31 mois.

10.1.2.2 Méta-analyse STIKO¹⁷

Objectif :

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

Méthode :

Une revue systématique des études épidémiologiques concernant les vaccins disponibles contre les infections à rotavirus a été réalisée. Elle a permis d'identifier : 8 études cas-témoins, 5 études de cohorte et 22 études d'impact (5 réalisées en Europe, 9 aux Etats-Unis, 5 en Australie et 3 au Mexique).

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

En raison de leur hétérogénéité méthodologique, les études d'impact ont donné lieu une analyse descriptive concernant l'incidence des GEA-RV, l'incidence des GEA-RV nosocomiales et

l'immunité de groupe suite à l'introduction de la vaccination ; 3 études ont également contribué à une méta-analyse visant à évaluer l'efficacité des vaccins sur la réduction de l'incidence des GEA-RV nosocomiales.

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

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

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

Résultats des études d'impact :

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

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

Conclusion des auteurs :

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

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

10.1.3 Risque d'émergence de nouvelles souches

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

Actuellement, 5 combinaisons génotypiques (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] et G9P[8]) sont responsables d'environ 90 % des infections à rotavirus chez l'homme avec des variations temporelles et géographiques importantes^{20,21}. Des génotypes G inhabituels (G5, G6, G8, G10 ou G12), résultant parfois de réassortiments homme-animal, circulent également dans certaines régions du monde.

Depuis l'introduction de la vaccination dans certains pays, il existe des interrogations concernant l'impact de la pression immunitaire vaccinale sur l'émergence de nouvelles combinaisons antigéniques. Une augmentation de l'incidence des infections liées à des souches G2P[4], dont la

²⁰ Banyai, K., et al. Systematic review of regional and temporal trends in global rotavirus strain diversity in the pre rotavirus vaccine era: insights for understanding the impact of rotavirus vaccination programs. *Vaccine* 2012; 30 Suppl 1: A122-130.

²¹ Iturriza-Gomara M, et al. Rotavirus genotypes co-circulating in Europe between 2006 and 2009 as determined by EuroRotaNet, a pan-European collaborative strain surveillance network. *Epidemiol Infect* 2011; 139: 895-909.

composition antigénique est différente de celle du vaccin monovalent ROTARIX (G1P[8]), a été observée dans certains pays (Australie²², Belgique²³, Brésil^{24,25}). Cependant, à ce jour, aucune étude épidémiologique réalisée dans le cadre d'une surveillance active n'a permis de montrer l'émergence d'un nouveau génotype résultant de la pression de sélection due à la vaccination. La surveillance des infections à rotavirus devrait être poursuivie afin de suivre l'émergence de nouveaux réassortants contre lesquels les vaccins disponibles pourraient ne pas être protecteurs.

010.2 Tolérance

10.2.1 Tolérance générale

Le profil de tolérance de ROTARIX a été évalué lors de 23 études grâce aux données obtenues chez 54 578 nourrissons. Selon les études, les événements indésirables apparus dans les 8 à 42 jours ont été évalués. Les événements indésirables à types de diarrhées, douleurs abdominales, flatulences et dermatites ont été plus fréquemment rapportés chez les sujets ayant reçu le vaccin que chez les sujets ayant reçu un placebo. L'incidence des autres événements indésirables a été comparable entre les deux groupes.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés ($\geq 1/100$) sont des diarrhées et une irritabilité.

10.2.2 Risques particuliers

10.2.2.1 Invagination intestinale aiguë

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

²² Rotavirus surveillance worldwide - 2009. Wkly Epidemiol Rec 2011; 86:174-176.

²³ Zeller M, Rahman M, Heylen E, et al. Rotavirus incidence and genotype distribution before and after national rotavirus vaccine introduction in Belgium. Vaccine 2010;28:7507-13.

²⁴ Leite JP, et al. Group A rotavirus genotypes and the ongoing Brazilian experience: a review. Mem Inst Oswaldo Cruz 2008; 103: 745-53.

²⁵ Patel MM, et al. Rotavirus P[4]G2 in a vaccinated population, Brazil. Emerg Infect Dis 2008; 14: 863-65.

L'incidence spontanée des IIA pédiatriques est difficile à évaluer et varie selon les régions. En France, l'étude prospective Epistudy^{26,27} réalisée entre 2008 et 2012 a permis d'estimer l'incidence annuelle des IIA idiopathiques entre 25 et 30 pour 100 000 nourrissons avant l'âge d'un an et à environ 15 pour 100 000 nourrissons avant l'âge de quatre mois. Au total, rapporté aux 800 000 naissances annuelles recensées en France, le nombre d'IIA spontanées chez les nourrissons âgés de moins d'un an peut être estimé à près de 250 cas.

En 1999, un risque accru d'IIA a été identifié suite à la vaccination par ROTASHIELD, le premier vaccin anti-rotavirus oral commercialisé aux Etats-Unis. Ce risque, estimé à 10 à 20 cas pour 100 000 nourrissons vaccinés²⁸, a conduit au retrait du marché de ce vaccin.

Données issues des études cliniques :

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

Données issues des études post-AMM :

Une étude cas-témoin réalisée au Mexique dans 221 hôpitaux pédiatriques mexicains auprès de nourrissons âgés de moins de 12 mois a mis en évidence une augmentation du risque d'IIA dans les 7 jours suivants l'administration de la première dose de ROTARIX (IR = 6,49 ; IC 95 % [4,17 ; 10,09]). Au total, le nombre de cas d'IIA en excès a été estimé à 3 à 4 cas pour 100 000 nourrissons vaccinés²⁹.

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

- le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) à partir de la base de données Vaccine Safety Datalink (VSD) montre une augmentation du risque d'IIA dans les 7 jours suivants l'administration de la première et de la seconde dose de ROTARIX³⁰ ;
- la FDA à partir du programme Mini-sentinel's Post licensure Rapid Immunisation Safety Monitoring program (PRISM) suggère également une augmentation du risque d'IIA après la seconde dose de ROTARIX³¹.

La surveillance des IIA post-vaccination réalisée en Australie par la Therapeutics Goods Administration (TGA) montre une augmentation du risque d'IIA dans les 21 jours suivants la première dose de ROTARIX (IR = 6,8 ; IC 95 % [2,4 ; 19,0] dans les 7 premiers jours puis IR = 3,5 ; IC 95 % [1,3 ; 8,9] entre 8 et 21 jours). Une augmentation du risque a également été observé dans les 7 jours suivant la seconde dose (IR = 2,8 ; IC 95 % [1,1 ; 7,3]). Ces données ont permis d'estimer le sur-risque d'IIA à 6 cas pour 100 000 nourrissons vaccinés^{32,33}.

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

²⁶ Fotso Kamdem A et al. Epidémiologie de l'invagination intestinale aiguë chez l'enfant de moins de 1 an. Résultats préliminaires de l'étude Epistudy. BEH 2012;10-11 :138-43

²⁷ Rapport du Haut Conseil de la Santé Publique du 29 novembre 2013 relatif à la place des vaccins contre les infections à rotavirus chez les nourrissons. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=405>

²⁸ Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al; Rotavirus Intussusception Investigation Team. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. N Engl J Med. 2001 ;344:564-72. Erratum in: N Engl J Med 2001 ;344:1564.

²⁹ Velazquez F, et al. Postmarketing surveillance of intussusception following mass introduction of the attenuated human rotavirus vaccine in Mexico. Pediatr Infect Dis J. 2012; 31: 736-44.

³⁰ Weintraub ES, Baggs J, Duffy J, et al. Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. N Engl J Med 2014 ;370:513-9.

³¹ Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. N Engl J Med 2014 ; 370:503-12.

³² Australian Government. Department of Health Therapeutic Foods Administration. Rotavirus vaccination and the risk of intussusception. http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-rotavirus-130828.htm#.VBr65vl_uSx

³³ Carlin JB, Macartney KK, Lee KJ, et al. Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunization Program. Clin Infect Dis 2013;57:1427-34.

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

- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : « *Par mesure de précaution, les professionnels de santé doivent surveiller tout symptôme évocateur d'une invagination intestinale (douleurs abdominales sévères, vomissements persistants, présence de sang dans les selles, ballonnements abdominaux et/ou fièvre élevée) car les données issues d'études observationnelles de tolérance indiquent une augmentation du risque d'invagination intestinale, principalement dans les 7 jours suivant l'administration d'un vaccin à rotavirus (voir rubrique 4.8). Il doit être recommandé aux parents/tuteurs de rapporter immédiatement de tels symptômes à leurs professionnels de santé.* »
- 4.8 Effets indésirables : « *Invagination intestinale : les données d'études observationnelles de tolérance réalisées dans plusieurs pays indiquent que les vaccins à rotavirus sont associés à une augmentation du risque d'invagination intestinale, principalement dans les 7 jours suivant la vaccination. Jusqu'à 6 cas additionnels pour 100 000 nourrissons ont été observés aux États-Unis et en Australie, au regard d'une incidence basale annuelle de 33 à 101 pour 100 000 nourrissons (âgés de moins de un an), respectivement. Il existe des preuves limitées d'une faible augmentation de ce risque après la seconde dose. A ce jour, il n'a pas été déterminé si les vaccins à rotavirus affectent l'incidence globale des invaginations intestinales sur la base de périodes de suivi plus longues (voir rubrique 4.4).* »

Données issues du suivi national de pharmacovigilance :

L'ANSM a mis en place en janvier 2012 un suivi national de pharmacovigilance pour les vaccins anti-rotavirus. En décembre 2014 et février 2015, le Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) a réalisé un bilan à partir des effets indésirables notifiés en France depuis leur commercialisation en 2006 jusqu'au 31/10/2014. Durant cette période, 704 721 doses de ROTARIX ont été vendues et environ 352 360 nourrissons ont été vaccinés en considérant que la vaccination était réalisée selon un schéma complet (2 doses de vaccin).

Ce bilan a confirmé la survenue d'effets indésirables graves (161 des 656 cas notifiés) suite à la vaccination par ROTARIX, en particulier d'IIA avec 35 cas d'IIA survenus dans les 30 jours suivants la vaccination. Parmi ces 35 cas, 12 cas ont été particulièrement graves : 1 décès et 11 cas ayant nécessité une intervention chirurgicale (dont 3 avec résection intestinale et 2 avec hospitalisation en réanimation). Le taux de notification d'IIA post-vaccinales observé lors de ce suivi (9,93 pour 100 000 vaccinés dans le mois suivant la vaccination et 5,96 pour 100 000 vaccinés dans les 7 jours suivants la vaccination) est proche du risque attribuable estimé par les études épidémiologiques post-AMM.

10.2.2.2 Circovirus³⁴

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

³⁴ AFSSaPS. Communiqué de presse du 28 janvier 2011. Actualisation de l'information de sécurité concernant les vaccins ROTARIX et ROTATEQ. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Vaccins-Rotarix-R-et-Rotateq-R-Actualisation-de-l-information-de-securite-Communique>

010.3 Données d'utilisation⁶

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

010.4 Résumé & discussion

ROTARIX est un vaccin vivant atténué monovalent contre les infections à rotavirus contenant une souche de type G1P[8].

Les données d'efficacité issues de l'étude Rota-036 montrent une efficacité vaccinale vis-à-vis des GEA-RV de 87,1 % (IC 95 % [79,6 ; 92,1] ; $p < 0,001$) soit une réduction absolue de 131,7 cas pour 1 000 personnes-année. Au total, les études cliniques menées dans les pays de faible ou très faible mortalité¹⁹ ont montré une efficacité de ROTARIX contre les GEA-RV sévères de 86 % (RR = 0,14 ; IC 95 % [0,07 ; 0,26]) chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois et de 85 % (RR = 0,15 ; IC 95 % [0,12 ; 0,2]) chez les nourrissons âgés de moins de 24 mois. L'efficacité vaccinale contre les GEA sévères toutes causes confondues a été de 40 % (RR = 0,60 ; IC 95 % [0,50 ; 0,72]) chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois et de 37 % (RR = 0,63 ; IC 95 % [0,56 ; 0,71]) chez ceux de moins de 24 mois.

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

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

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

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

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

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

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

011 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

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

012 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

012.1 Service Médical Rendu

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

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

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

► Il existe une alternative, le vaccin pentavalent, réassortant humain-bovin, ROTATEQ.

► Intérêt de santé publique :

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

entérites aiguës est faible et diminue régulièrement^{3,35}. Le nombre de consultations annuelles pour gastroentérite aiguë est estimé en France à 16 688 [IC 95 % : 14 547 ; 18 829] pour 100 000 habitants chez les enfants de moins d'un an et à 19 043 [IC 95 % : 17 921 ; 20 165] chez les moins de 5 ans³⁶. Les gastroentérites virales sont, en fréquence, la 2^{ème} cause de morbidité après les infections respiratoires chez les enfants de 0 à 5 ans ; elles ont toutefois un impact limité sur la qualité de vie en raison de leur résolution rapide.

Ainsi, le poids sur la santé publique représenté par les gastro-entérites toutes causes (118 087 DALYs en 2004 dans la Zone Euro A, dont 35414 DALYs chez les moins de 4 ans) est considéré comme modéré ; il peut varier selon l'intensité des épidémies annuelles.

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

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

La réduction de la mortalité des diarrhées infectieuses à rotavirus est un objectif de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 40 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique « réduire de 20 % la mortalité attribuable aux maladies infectieuses et intestinales chez les enfants de moins d'un an et les personnes de plus de 65 ans »). Toutefois, en 2010 le HCSP³⁷ précise que cet objectif est atteint et que les taux bruts de décès par maladies infectieuses intestinales ont diminué de plus de 20 % entre 2004 et 2006 chez les enfants de moins d'un an et chez les 65-74 ans mais pas chez les 75 ans et plus. Il n'y a donc plus à ce jour de priorité de santé publique établie pour ces affections dans la population pédiatrique. La vaccination contre les rotavirus ne répond donc pas à une priorité de santé publique en France.

Au vu des résultats de l'étude Rota-36 démontrant l'efficacité vaccinale de ROTARIX dans la prévention des gastroentérites à rotavirus tous sérotypes confondus (réduction absolue de 100,5 cas pour 1 000 personnes années – population ITT) au cours d'une saison épidémique, il est attendu de ROTARIX un impact faible sur la réduction de la morbidité associée aux GEARV.

Néanmoins, les données actualisées de tolérance mettent en évidence, après l'introduction des programmes de vaccination à l'étranger et d'études pharmaco-épidémiologiques, une augmentation du risque d'invagination intestinale aiguë attribuable à la vaccination anti-rotavirus dans les 7 jours suivant une première administration de l'ordre de 6 cas pour 100 000 enfants vaccinés^{29,33}, soit près de 50 invaginations intestinales aiguës supplémentaires par an si l'ensemble des nourrissons était vacciné.

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

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

Par ailleurs, il est attendu un impact sur l'organisation des soins en termes de réduction des hospitalisations pour GEA quelle que soit l'étiologie (réduction relative de 75,5 % ; IC 95 % [49,5 ; 88,8] soit une réduction absolue de 20,9 hospitalisations pour 1 000 personnes-année

³⁵ DRESS. L'état de santé de la population en France – L'état de santé de la population en France - Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique - Rapport 2011 http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Etat_sante-population_2011.pdf [accès le 10 07 2014].

³⁶ Réseau Sentinelles. Bilan annuel 2013. Disponible en ligne : <http://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?page=bilan>

³⁷ Objectifs de santé publique. Evaluation des objectifs de santé publique Évaluation des objectifs de la loi du 9 août 2004. Propositions. Avis et Rapports. Haut Conseil de Santé publique. Avril 2010.

dans l'essai Rota-036) qui a été observée dans les pays ayant recommandé la vaccination (réduction relative de 33 % du nombre d'admissions à l'hôpital pour GEA toutes causes et de 36% du nombre de jours d'hospitalisations après 2 ans de campagne vaccinale en Belgique³⁸). Cette réduction pourrait avoir un impact sur la saturation de l'offre de soins constatée en période hivernale en raison de la co-circulation des rotavirus et du virus syncytial respiratoire et de la grippe. Toutefois, elle reste dépendante de l'atteinte d'un taux de couverture vaccinale suffisant dans les populations recommandées.

Enfin, si le vaccin protège de la majorité des infections à rotavirus (90 % des souches circulantes^{9, 39}) celles-ci ne sont elles-mêmes responsables que d'environ 30 à 50 % des GEA chez l'enfant de moins de 5 ans en France. Le renforcement des mesures d'hygiène dans tous les lieux de vie (familiaux et collectifs), le recours aux solutés de réhydratation orale, la promotion de l'allaitement et l'éducation des familles à la prise en charge de la diarrhée de l'enfant sont des mesures qui permettent de lutter efficacement contre les gastroentérites quel que soit l'agent causal au contraire de la vaccination. Par ailleurs, en cas de mise en œuvre d'une vaccination généralisée des nourrissons et de l'obtention d'une couverture vaccinale suffisante, il n'est pas assuré que le vaccin bénéficie à ceux qui en ont le plus besoin. Par ailleurs, la vaccination contre les gastro-entérites à rotavirus ne doit pas conduire à penser qu'une protection vis-à-vis de l'ensemble des gastro-entérites avec un impact sur la santé publique est obtenue.

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

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

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

013 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Le conditionnement actuellement commercialisé en France (B/1 applicateur pour administration orale en verre de 1,5 mL) est adapté aux conditions de prescription et d'utilisation.

► Autres demandes

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

³⁸ Raes M et al. Reduction in Pediatric Rotavirus-related Hospitalizations After Universal Rotavirus Vaccination in Belgium. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30: e120–e125.

³⁹ de Rougemont, A et al. Molecular and Clinical Characterization of Rotavirus From Diarrheal Infants Admitted to Pediatric Emergency Units in France. *Pediatr Infect Dis J* 2011 ; 30 : 118-124.