AVIS SUR LES MEDICAMENTS

Vaccin rotavirus (vivant)
ROTARIX,

Solution buvable

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 29 juin 2022

- **Vaccin**
- **Secteurs : Ville et Hôpital**

L'essentiel

Avis favorable au remboursement pour l'immunisation active des nourrissons de l'âge de 6 semaines à 24 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus, selon les recommandations en vigueur de la HAS datant du 23 juin 2022.

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La HAS a élaboré en juin 2022 des recommandations vaccinales contre les infections à rotavirus en actualisant la place des vaccins ROTARIX et ROTATEQ dans la stratégie de prévention.

En France, il est désormais recommandé pour la prévention des infections à rotavirus, la vaccination par :

- ROTARIX chez les nourrissons de 6 à 24 semaines ;
- ROTATEQ chez les nourrissons de 6 à 32 semaines.

Selon les recommandations vaccinales adoptées par le collège de la HAS[1] le 23/06/2022, « la HAS recommande la vaccination contre les rotavirus de tous les nourrissons âgés de 6 semaines à 6

[1] HAS. Recommandation vaccinale contre les infections à rotavirus. Révision de la stratégie vaccinale et détermination de la place des vaccins ROTARIX et ROTATEQ.

mois, selon un schéma vaccinal à deux doses (à 2 et 3 mois de vie) pour le vaccin monovalent (ROTARIX) et à trois doses (à 2, 3 et 4 mois de vie) pour le vaccin pentavalent (ROTATEQ). Le strict respect de ce calendrier vaccinal est primordial afin d'assurer la complétude du schéma vaccinal avant l'âge limite (6 mois pour ROTARIX et 8 mois pour ROTATEQ).

La HAS recommande que l'information sur le risque d'IIA soit systématiquement délivrée par les professionnels de santé aux parents des enfants à vacciner. Cette information doit préciser que l'IIA est un phénomène d'occlusion intestinale qui peut se produire spontanément, en dehors de toute vaccination contre les rotavirus, mais qu'il existe une légère augmentation de la fréquence de ce phénomène dans la semaine qui suit l'ingestion de ces vaccins. Cette information doit faire expressément mention des signes cliniques évocateurs d'IIA chez le nourrisson (accès de pleurs, refus de s'alimenter ou de boire, vomissements itératifs, pâleur, hypotonie, prostration, présence de sang dans les selles) et doit inciter les parents de ces enfants à consulter sans délai pour un diagnostic précoce (recours à l'échographie) et une prise en charge médicale urgente (réduction de l'invagination par simple lavement), la gravité étant souvent le fait d'une prise en charge tardive.

La HAS recommande que soient développés des supports d'information adaptés aux différents professionnels de santé impliqués dans cette vaccination (prescripteur, fournisseur et administrateur). Les professionnels de santé (urgentistes, pédiatres, médecins généralistes, sage-femmes, infirmiers puériculteurs, pharmaciens) doivent être sensibilisés à la survenue de ces symptômes dans cette tranche d'âge, tout particulièrement dans les sept jours après la première dose.

Le suivi renforcé de pharmacovigilance, relatif à la notification des IIA doit être poursuivi.

À ce stade, la HAS estime qu'il est prématuré d'envisager de rendre obligatoire cette vaccination. La HAS insiste sur le fait que dans le but d'obtenir rapidement des taux de couverture vaccinale significatifs, des actions spécifiques devraient être conduites auprès des médecins généralistes qui semblent actuellement réticents à cette vaccination.

La HAS réévaluera la pertinence d'une obligation vaccinale au regard des premières données de couvertures vaccinales.

Ces vaccins, administrés par voie orale, peuvent être coadministrés avec les autres vaccins du calendrier vaccinal du nourrisson.

Il est recommandé de réaliser le schéma vaccinal complet avec le même vaccin.

Il est rappelé que leur administration doit être différée chez les sujets présentant une diarrhée ou des vomissements, ou ayant une maladie fébrile sévère aiguë (en veillant à ne pas dépasser l'âge limite).

D'autre part, la HAS recommande la poursuite de la surveillance des souches, qui serait cruciale pour documenter une éventuelle évolution de la prévalence des souches associées suite à l'introduction de la vaccination contre les infections à rotavirus.

Des travaux spécifiques sont à prévoir afin de discuter de la pertinence d'un schéma incomplet.

Il est rappelé que ces vaccins vivants doivent être administrés avec précautions (mesures d'hygiène après chaque change) chez les enfants en contact étroit avec des patients immunodéprimés, tels que des patients atteints d'affections malignes ou des patients sous traitement immunosuppresseur.

La HAS rappelle que ROTARIX et ROTATEQ ne protègent pas contre les GEA dues à d'autres causes que le rotavirus. La prévention des GEA toutes causes repose sur le maintien des mesures d'hygiène (lavage des mains, nettoyage des surfaces), l'allaitement maternel et leur prise en

charge sur l'administration de solutés de réhydratation orale qui permettent de traiter la déshydratation et d'en prévenir les formes sévères ».

Place du médicament

La Commission de la Transparence considère que ROTARIX vaccin rotavirus (vivant) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur, notamment en respectant le schéma vaccinal et l'âge limite du nourrisson pour la dernière dose administrée.

La Commission considère indispensable pour cette utilisation, que les parents des nourrissons éligibles à la vaccination doivent être informés en amont par les professionnels de santé (pharmaciens, médecins généralistes, pédiatres, etc.) du surrisque transitoire d'invagination intestinale aigüe (IIA) dans les 7 jours suivant l'administration du vaccin et des manifestations cliniques caractéristiques (accès de pleurs, refus de s'alimenter ou de boire, vomissements itératifs, pâleur, hypotonie, prostration, présence de sang dans les selles) qui doivent conduire à une consultation en urgence et à réaliser une échographie abdominale.

Recommandations particulières

Bien que la vaccination contre le rotavirus ne soit pas obligatoire, la Commission insiste sur le fait que, dans le but d'obtenir rapidement un taux de couverture vaccinale significatif, des actions spécifiques encourageant les professionnels de santé (urgentistes, pédiatres, médecins généralistes, sage-femmes, infirmiers puériculteurs, pharmaciens) à proposer cette vaccination aux parents sont nécessaires, prenant en compte :

- d'une part les données disponibles actualisées sur l'utilisation en vie réelle de ces vaccins qui montrent :
  - une bonne efficacité en termes de prévention des GEA-RV conduisant à des consultations ambulatoires, hospitalisations et/ou passages aux urgences et des infections nosocomiales à rotavirus ;
  - un impact sur l'organisation des soins dans les pays ayant introduit la vaccination universelle et ayant une bonne couverture vaccinale en termes de réduction des hospitalisations liées aux GEA-RV chez les enfants éligibles en période post-vaccination comprise entre 65 % et 84 % ;
- et d'autre part les nouvelles recommandations vaccinales en vigueur qui précisent notamment les conditions d'utilisation optimales de ces vaccins, notamment en cas de suspicion d'IIA dans les 7 jours suivants la vaccination.

Par ailleurs, la Commission rappelle que la prévention des GEA toutes causes repose sur le maintien des mesures d'hygiène (lavage des mains, nettoyage des surfaces), l'allaitement maternel et leur prise en charge sur l'administration de solutés de réhydratation orale qui permettent de traiter la déshydratation et d'en prévenir les formes sévères.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	**ROTARIX est indiqué pour l'immunisation active des nourrissons de l'âge de 6 semaines à 24 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus.**
SMR	**IMPORTANT**
ASMR	Compte tenu : – des données cliniques ayant démontré une efficacité vaccinale (réduction du risque de gastro-entérites aigües à rotavirus [GEA-RV] sévères chez les enfants âgés de moins de 1 an, de 93 %) ; – des données de la littérature ayant montré une efficacité en vie réelle en termes de prévention des GEA-RV conduisant à des consultations ambulatoires, hospitalisations et/ou passages aux urgences et des infections nosocomiales à rotavirus, ainsi qu'une efficacité contre les six combinaisons génotypiques circulant majoritairement en France à ce jour (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] et G12P[8]) ; – de l'impact sur l'organisation des soins dans les pays ayant introduit la vaccination universelle et ayant une bonne couverture vaccinale en termes de réduction des hospitalisations liées aux GEA-RV chez les enfants éligibles en période post-vaccination comprise entre 65 % et 84 % ; – d'un profil de tolérance globalement favorable malgré un surrisque transitoire d'invagination intestinale aiguë (IIA) survenant principalement dans les 7 jours suivant la 1ère dose de vaccin (jusqu'à 6 cas pour 100 000 nourrissons vaccinés) ; Mais : – de l'absence d'impact démontré sur la réduction des décès attribuables aux gastro-entérites (risque faible en France). **la Commission de la Transparence considère que la spécialité ROTARIX, vaccin rotavirus (vivant) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus chez les nourrissons âgés de 6 semaines à 24 semaines.**
ISP	**ROTARIX, vaccin rotavirus (vivant) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.**
Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission de la Transparence considère que ROTARIX vaccin rotavirus (vivant) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur, notamment en respectant le schéma vaccinal et l'âge limite du nourrisson pour la dernière dose administrée. La Commission considère indispensable pour cette utilisation, que les parents des nourrissons éligibles à la vaccination doivent être informés en amont par les professionnels de santé (pharmaciens, médecins généralistes, pédiatres, etc.) du surrisque transitoire d'invagination intestinale aigüe (IIA) dans les 7 jours suivant l'administration du vaccin et des manifestations cliniques caractéristiques (accès de pleurs, refus de s'alimenter ou de boire, vomissements

	itératifs, pâleur, hypotonie, prostration, présence de sang dans les selles) qui doivent conduire à une consultation en urgence et à réaliser une échographie abdominale.
Population cible	La population cible de ROTARIX est d'environ 737 000 nourrissons âgés de 6 semaines à 24 semaines chaque année.
Recommandations	Bien que la vaccination contre le rotavirus ne soit pas obligatoire, la Commission insiste sur le fait que, dans le but d'obtenir rapidement un taux de couverture vaccinale significatif, des actions spécifiques encourageant les professionnels de santé (urgentistes, pédiatres, médecins généralistes, sage-femmes, infirmiers puériculteurs, pharmaciens) à proposer cette vaccination aux parents sont nécessaires, prenant en compte : – d'une part les données disponibles actualisées sur l'utilisation en vie réelle de ces vaccins qui montrent : • une bonne efficacité en termes de prévention des GEA-RV conduisant à des consultations ambulatoires, hospitalisations et/ou passages aux urgences et des infections nosocomiales à rotavirus ; • un impact sur l'organisation des soins dans les pays ayant introduit la vaccination universelle et ayant une bonne couverture vaccinale en termes de réduction des hospitalisations liées aux GEA-RV chez les enfants éligibles en période post-vaccination comprise entre 65 % et 84 % ; – et d'autre part les nouvelles recommandations vaccinales en vigueur qui précisent notamment les conditions d'utilisation optimales de ces vaccins, notamment en cas de suspicion d'IIA dans les 7 jours suivants la vaccination. Par ailleurs, la Commission rappelle que la prévention des GEA toutes causes repose sur le maintien des mesures d'hygiène (lavage des mains, nettoyage des surfaces), l'allaitement maternel et leur prise en charge sur l'administration de solutés de réhydratation orale qui permettent de traiter la déshydratation et d'en prévenir les formes sévères.

Sommaire

1. Contexte **7**

2. Indications **8**

3. Posologie **8**

4. Besoin médical Erreur ! Signet non défini.

5. Comparateurs cliniquement pertinents **9**

5.1 Médicaments **Erreur ! Signet non défini.**

5.2 Comparateurs non médicamenteux **Erreur ! Signet non défini.**

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international Erreur ! Signet non défini.

7. Rappel des précédentes évaluations **10**

8. Analyse des données disponibles **10**

8.1 Efficacité **Erreur ! Signet non défini.**

8.2 Qualité de vie **Erreur ! Signet non défini.**

8.3 Tolérance **Erreur ! Signet non défini.**

8.4 Données relatives aux études post inscription sollicitées par la CT **Erreur ! Signet non défini.**

8.5 Données d'utilisation **Erreur ! Signet non défini.**

8.6 Résumé & discussion 13

8.7 Programme d'études **Erreur ! Signet non défini.**

9. Place dans la stratégie thérapeutique **17**

10. Conclusions de la Commission **18**

10.1 Service Médical Rendu 18

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu 19

10.3 Population cible 20

11. Autres Recommandations de la Commission **20**

12. Informations administratives et réglementaires **22**

13. Annexe **23**

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de ROTARIX sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le vaccin ROTARIX, vaccin vivant atténué monovalent d'origine humaine[2], a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 01 septembre 2008 pour l'immunisation active des nourrissons de l'âge de 6 semaines à 24 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus.

Un deuxième vaccin oral, vivant atténué indiqué dans la prévention des infections à rotavirus est commercialisé en France depuis 2006 : ROTATEQ, vaccin pentavalent recombinant humain-bovin[3].

En France, le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) a octroyé une recommandation positive en 2013 pour la vaccination des nourrissons âgés de moins de 6 mois contre les gastroentérites aiguës à rotavirus selon un schéma vaccinal à deux doses pour ROTARIX. Cette recommandation s'était fondée sur la reconnaissance d'un poids important des gastroentérites aiguës à rotavirus décembre 2015 en France, sur les données établies concernant un éventuel risque d'invagination intestinale aiguë (IIA), et sur les limites d'utilisation des solutés de réhydratation oraux[4].

En mars 2015, suite à la saisine de la Direction Générale de la Santé subséquente à la notification d'effets indésirables graves (EIG) et de l'évolution défavorable de certains cas rapportés d'IIA (décès, prise en charge tardive), le HCSP a suspendu la recommandation de vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus en population générale[5]. Dans son avis du 1er avril 2015, la Commission de transparence (CT) a rendu un avis défavorable au remboursement du vaccin ROTARIX dans la prévention des gastroentérites à rotavirus chez les nourrissons[6].

Par la suite, des données complémentaires d'efficacité, d'impact et de tolérance du vaccin en condition réelle d'utilisation dans les pays où le vaccin est recommandé, ont été soumises à l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Ces nouvelles données ont confirmé le rapport bénéfice/risque favorable de la vaccination et a abouti à une actualisation du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et de la notice de ROTARIX en février 2017 (cf. annexe), soulignant notamment l'information des professionnels de santé et des parents sur l'augmentation du risque d'invagination intestinale aiguë (IIA) post-vaccinale.

Aussi, une surveillance moléculaire des souches de rotavirus en milieu pédiatrique avait été mise en place en France en prévision de la prochaine disponibilité de vaccins contre les rotavirus depuis 2004. Ce réseau national est connecté à un plus large réseau européen, le réseau EuroRotaNet[7].

En date du 23 Juin 2022, la HAS a actualisé la stratégie vaccinale des vaccins ROTARIX et ROTATEQ dans la prévention des infections à rotavirus en prenant en compte notamment de nouvelles données de tolérance et d'efficacité en conditions réelles d'utilisation[8].

Pour rappel, lors de son dernier avis, la Commission a mentionné être favorable à la production de vaccins dépourvus de circovirus porcins (PCV). À noter que le laboratoire a fourni les résultats de

---

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

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

[4] HCSP. Avis relatif à la vaccination des nourrissons vis-à-vis des gastroentérites à rotavirus. 29 novembre 2013. Disponible sur : https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=404 [Consulté le 13/06/2022].

[5] HCSP. Avis relatif à la vaccination des nourrissons vis-à-vis des gastroentérites à rotavirus. 21 avril 2015. Disponible sur : https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=501 [Consulté le 13/06/2022].

[6] HAS. Avis de la Commission de la transparence relatif à ROTARIX. 01/04/2015. Disponible sur : Haute Autorité de Santé - ROTARIX (vaccin rotavirus, vivant) (has-sante.fr) [Consulté le 15/06/2022].

[7] www.eurorotanet.net

[8] HAS. Recommandation vaccinale contre les infections à rotavirus. Révision de la stratégie vaccinale et détermination de la place des vaccins ROTARIX et ROTATEQ. 23/06/2022. Disponible sur : XXX [Consulté le XX/06/2022].

l'étude IIIa « Rota-081 » multicentrique, randomisée, en simple aveugle ayant démontré la non-infériorité de la formulation de ROTARIX sans PCV par rapport à ROTARIX avec PCV en termes d'immunogénicité ainsi que la reproductibilité des lots du ROTARIX sans PCV (les résultats ne sont pas détaillés dans cet avis).

2. Indications

« 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 (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP).

L'utilisation de ROTARIX doit se baser sur les recommandations officielles. »

3. 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.

ROTARIX peut être administré à la même posologie à des nourrissons nés prématurés à 27 semaines de grossesse ou plus (voir rubriques 4.8 et 5.1 du RCP). Dans les essais cliniques, le vaccin a rarement été craché ou régurgité et, dans ces circonstances, une dose de remplacement n'a pas été administrée. Cependant, dans l'éventualité rare où un nourrisson recrache ou régurgite la majeure partie de la dose administrée de vaccin, une dose unique de remplacement peut être donnée lors de la même consultation. 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 1ère 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 ».

4. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de ROTARIX sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans l'immunisation active des nourrissons de l'âge de 6 semaines à 24 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus.

4.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique **Oui / Non**	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge **Oui / Non/ en cours**
ROTATEQ (vaccin pentavalent rotavirus vivant) *MSD*	Oui	Immunisation active des nourrissons âgés de 6 à 32 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus	01/04/2015 (inscription)	INSUFFISANT	Sans objet	Non

*classe pharmaco-thérapeutique

4.2 Comparateurs non médicamenteux

Chez les nourrissons, la prévention et la prise en charge des gastroentérites aiguës 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 de ROTARIX dans l'indication AMM évalué est le vaccin pentavalent ROTATEQ.

5. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis **(motif de la demande)**	01/04/2015 Inscription
Indication	« ROTARIX est indiqué pour l'immunisation active des nourrissons de l'âge de 6 semaines à 24 semaines pour la prévention des gastroentérites dues à une infection à rotavirus »
SMR	Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	Sans objet.
Place dans la stratégie thérapeutique	Selon l'avis du HCSP du 29 novembre 2013, la vaccination contre les rotavirus avec le vaccin ROTARIX est recommandée pour les nourrissons âgés de moins de 6 mois avec un schéma vaccinal à 2 doses (2, 3 mois de vie). 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.

6. Analyse des données disponibles

Les principales données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance disponibles sont détaillées dans le RCP et dans la recommandation du collège de la HAS, relative au vaccin monovalent rotavirus (vivant), ROTARIX[8].

Il s'agit de :

- Trois études cliniques de phase III (prises en compte dans l'avis de la CT de 2015) :
  - Étude pivotale **Rota-036**[9] 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 ;
  - Étude **Rota-023**[10,11] 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 ;

[9] 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.

[10] 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.

[11] Linhares AC et al. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroeFnteritis 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.

- Étude **Rota-028/029/030**[12] 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.

- Étude cas-témoins **ROTABEL**[13], réalisée en Belgique dans l'objectif d'évaluer l'efficacité de la vaccination anti-rotavirus en pratique courante (prise en compte dans l'avis de la CT de 2015) ;
- Méta-analyse du Comité permanent de la vaccination allemand (**Ständigen Impfkommission, STIKO**)[14] ayant étudié l'efficacité en pratique courante et/ou l'impact de la vaccination anti-rotavirus (prise en compte dans l'avis de la CT de 2015).
- Une méta-analyse Cochrane[15] ayant évalué l'efficacité et la tolérance des vaccins disponibles (ROTATEQ, ROTARIX, ROTAVAC) contre les infections à rotavirus chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois et de moins de 24 mois. Elle actualise la méta-analyse réalisée en 2019[16] et celle de 2012[17] ;
- Une analyse des nouvelles données de la littérature a été réalisée afin de sélectionner des données issues de pays caractérisés par une mortalité faible des GEA et un fardeau hospitalier **comparable à celui de la France** (pays européens, Amérique du Nord, Israël, Singapour, Taïwan, Australie, Hong-Kong). Les données obtenues après un schéma vaccinal complet ont été présentées préférentiellement lorsque plusieurs schémas étaient documentés.

  En plus des revues systématiques sélectionnées, les études publiées après juillet 2020 ont été retenues (date limite d'inclusion de la revue systématique la plus récente), mais seules les études les plus récentes de pays européens concernant l'évaluation de l'impact de la vaccination au niveau national ont été privilégiées.

  Au total, l'analyse a retenu 6 revues systématiques avec méta-analyses[18,19,20,21,22,23], et 1 revue systématique sans méta-analyse de nombreuses études observationnelles[24] ayant évalué l'efficacité de ROTARIX et/ou de ROTATEQ en termes de réduction des GEA-RV toutes sévérités, des hospitalisations et/ou les passages aux urgences pour GEA-RV ou GEA toutes causes,

---

[12] 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.

[13] 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

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

[15] Bergman H et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. The Cochrane database of systematic reviews 2021;11:CD008521.

[16] Soares-Weiser K et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. The Cochrane database of systematic reviews 2019;2019(10).

[17] Soares-Weiser K et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14;11:CD008521.

[18] Jonesteller CL et al. Effectiveness of rotavirus vaccination: A systematic review of the first decade of global postlicensure data, 2006-2016. Clin Infect Dis 2017;65(5):840-50.

[19] Lamberti LM et al. A systematic review of the effect of rotavirus vaccination on diarrhea outcomes among children younger than 5 years. Pediatr Infect Dis J 2016;35(9):992-8.

[20] Sun ZW et al. Association of rotavirus vaccines with reduction in Rotavirus gastroenteritis in children younger than 5 Years: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. JAMA pediatrics 2021;175(7):e210347.

[21] Willame C et al. Effectiveness of the oral human attenuated rotavirus vaccine: A systematic review and meta-analysis-2006-2016. Open forum Infect Dis 2018;5(11):ofy292.

[22] Hungerford D et al. Population effectiveness of the pentavalent and monovalent rotavirus vaccines: A systematic review and meta-analysis of observational studies. BMC Infect Dis 2017;17(1).

[23] Burnett E et al. Real-world effectiveness of rotavirus vaccines, 2006-19: a literature review and meta-analysis. Lancet Glob Health 2020;8(9):e1195-e202.

[24] Karafillakis E et al. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006–2014. Vaccine 2015;33(18):2097-107.

des consultations ambulatoires pour GEA-RV ou GEA toutes causes et des infections nosocomiales ;

- Deux méta-analyses[25,26] ayant évalué l'efficacité indirecte de la vaccination en vie réelle chez des enfants non vaccinés, éligibles ou non à la vaccination ;
- Une méta-analyse[27] ayant évalué le risque d'invagination intestinale aigüe après vaccination rotavirus à partir de 10 études observationnelles utilisant la méthode « Self Controlled Case Series » publiées entre 2002 et 2016 ;
- Une méta-analyse[28] ayant évalué le risque d'invagination intestinale aigüe dans les 7 jours après la 1ère et 2ème dose des vaccins ROTARIX et ROTATEQ à partir de six études observationnelles (3 études de cohorte et 3 études de « Self Controlled Case Series ») publiées entre 2006 et 2013 ;
- Un rapport du Center for Disease Control and prevention (CDC) des Etats-Unis[29] ayant rapporté les données du système de surveillance des effets secondaires vaccinaux (VAERS) entre janvier 2006 et janvier 2020, chez les enfants vaccinés contre le rotavirus après l'âge de 8 mois ;
- Une revue systémique de la littérature[30] réalisée par l'Agency for healthcare Research and Quality en charge de la sécurité des vaccins recommandés pour les enfants, adultes et femmes enceintes aux Etats-Unis ayant évalué la tolérance des vaccins rotavirus.

6.1 Rappel des précédentes conclusions de la Commission[6]

« 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 mortalité 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 :
  - 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 ;

[25] Rosettie KL et al. Indirect rotavirus vaccine effectiveness for the prevention of rotavirus hospitalization: a systematic review and meta-analysis. Am J Trop Med Hygiene 2018;98(4):1197-201.
[26] Pollard SL et al. Estimating the herd immunity effect of rotavirus vaccine. Vaccine 2015;33(32):3795-800.
[27] Koch J et al. Risk of intussusception after rotavirus vaccination. Deutsches Arzteblatt Int 2017;114(15):255-62.
[28] Rosillon D et al. Risk of intussusception after rotavirus vaccination: Meta-analysis of postlicensure studies. Pediatric Infect Dis J 2015;34(7):763-8.
[29] Haber P et al. Safety profile of rotavirus vaccines among individuals aged ≥8 months of age, United States, vaccine adverse event reporting system (VAERS), 2006–2019. Vaccine 2021;39(4):746-50.
[30] Gidengil C et al. Safety of vaccines used for routine immunization in the United States: An updated systematic review and meta-analysis. Vaccine 2021;39(28):3696-716.

- 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 surrisque peut être estimé jusqu'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 ».

6.2 Résumé & discussion

L'analyse des principales données d'immunogénicité et de tolérance chez des sujets âgés de 6 semaines à 24 semaines est résumée ci-après.

➔ Efficacité

Données des essais cliniques

La méta-analyse d'essais contrôlés randomisés réalisée par la Cochrane en 2021[15] dans les pays à faible mortalité infantile, a montré une efficacité vaccinale de ROTARIX sur la réduction du risque de GEA-RV sévères chez les enfants âgés de moins de 1 an, de 93 % (RR = 0,07, IC 95% : [0,03 ; 0,18], 7 688 sujets).

Données des études en vie réelle

Les estimations d'efficacité en vie réelle présentées dans cette revue de la littérature confirment les résultats d'efficacité provenant d'essais cliniques randomisés. ROTARIX s'avère très efficace dans la prévention des consultations ambulatoires, hospitalisations et/ou passages aux urgences pour GEA-RV et des infections nosocomiales à rotavirus.

ROTARIX a également montré une efficacité vaccinale estimée en vie réelle contre les GEA toutes causes, contre les formes graves d'infections nécessitant une hospitalisation et/ou un passage aux urgences et contre celles traitées en ville.

ROTARIX et ROTATEQ ont montré une efficacité en vie réelle comparable : une méta-analyse d'études observationnelles réalisées dans des pays à faible mortalité pour GEA[18] a estimé l'efficacité vaccinale en vie réelle chez des enfants âgés de moins de 5 ans atteints de GEA-RV toutes sévérités était de 86% (IC 95% : 82-89, 20 études) pour ROTATEQ et de 82% (IC95% : 72-88, 13 études) pour ROTARIX ; avec cependant une forte hétérogénéité des résultats.

En termes d'impact, dans les pays ayant introduit la vaccination universelle au niveau national avec une bonne couverture vaccinale, la réduction des hospitalisations liées aux GEA-RV variait de 65 à 84% chez les enfants éligibles en période post-vaccination.

Les résultats stratifiés par groupes d'âge ont permis de démontrer que l'efficacité de la vaccination ne décroit pas au moins durant la 2ème année de vie. Des analyses stratifiées en fonction du statut socio-économique, suggéreraient que l'impact de la vaccination serait plus important chez les plus défavorisés par rapport aux moins défavorisés.

Ces études observationnelles présentent néanmoins des limites méthodologiques qui peuvent affecter les estimations de l'efficacité vaccinale. En particulier, plusieurs facteurs sont susceptibles d'impacter différemment les sujets vaccinés et les sujets non vaccinés comme l'accès aux soins ou le respect des mesures d'hygiène. La mesure d'impact d'un programme de vaccination se base sur la comparaison d'études de cohortes actuelles avec des cohortes historiques pouvant exposer à d'autres biais : couverture vaccinale variable, saisonnalité des génotypes, pratiques de dépistage différentes, ect… Les estimations de l'efficacité en vie réelle doivent donc être interprétées avec précaution, car il reste délicat de déterminer des liens ou de causalité ou de mesurer les biais potentiels en l'absence de randomisation.

De plus, les données récentes de la littérature confirment une bonne efficacité croisée de ROTARIX et de ROTATEQ contre les six combinaisons génotypiques circulant majoritairement en France à ce jour (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] et G12P[8]). Selon les études, les vaccins considérés et les génotypes, l'efficacité en vie réelle contre les différentes souches génotypiques était estimée entre 88 et 90 % pour les souches homotypiques, avec une diminution observée d'environ 10% pour les souches partiellement ou totalement hétérotypiques.

Impact de la vaccination sur les génotypes circulants

Il n'existe pas à ce jour de preuve suffisante pour attribuer à l'introduction de la vaccination contre les rotavirus (que ce soit à ROTARIX ou ROTATEQ, utilisé exclusivement ou en mixte) les variations en souches circulantes de rotavirus observées. Si une évolution des souches est généralement observée dans les pays ayant introduit la vaccination, d'autres facteurs tels que le cycle naturel des génotypes et les différences nationales dans la distribution des souches peuvent influencer la circulation des souches. La poursuite de la surveillance des souches est donc cruciale pour documenter tout changement dans la prévalence de la souche associée à l'introduction du recours aux vaccins contre les infections à rotavirus.

Immunité indirecte

L'immunité indirecte conférée par la vaccination dans les populations non vaccinées, est un phénomène désormais bien caractérisé. Il est important de souligner que la vaccination contre les rotavirus des nourrissons peut avoir un impact indirect non seulement chez les enfants non éligibles à la vaccination, mais également chez les adultes âgés de 65 ans et plus. Néanmoins, les estimations sont très variables selon les méta-analyses et études observationnelles considérées, selon les pays, leurs couvertures vaccinales, les saisons et les groupes d'âge considérés. L'efficacité indirecte de la

vaccination, estimée à partir de deux méta-analyses[25,26] a été comprise entre 22 % (IC 95% : [19 ; 25]) et 48 % (IC 95% : [39 ; 55] ; I^2=88,3).

➔ Vaccinations concomitantes

Selon le RCP actuellement en vigueur et les récentes données de la littérature, l'administration concomitante de ROTARIX avec les vaccins infantiles de routine inscrits au calendrier vaccinal ont montré l'absence d'interférence immunitaire (voies d'administration différentes) et une bonne tolérance en cas de co-administration des vaccins contre les rotavirus, avec notamment le vaccin méningococcique du sérogroupe B récemment recommandé en France pour l'ensemble des nourrissons.

➔ Tolérance

Données de littérature relatives aux invaginations intestinales aiguës (IIA)

La mise à jour de la méta-analyse d'essais contrôlés randomisés menée par la Cochrane Library[15] en 2021 n'a pas permis pas de mettre en évidence de surrisque d'IIA après vaccination. Cependant, les effectifs insuffisants de nourrissons inclus dans les analyses poolées n'ont pas permis de conclure sur le niveau de risque.

Dans les études observationnelles, le risque de survenue d'invagination intestinale, principalement dans les sept jours suivant la vaccination, notamment après la 1ère dose, est qualifié de très rare.

Ainsi, une méta-analyse d'études observationnelles conduite par Koch et al. en 2017[14] a conclu à un excès de risque modéré d'IIA dans les sept jours suivant la 1ère dose (RR=5,71 ; IC 95% : [4,5-7,25]) et à un excès de risque faible dans les sept jours après la 2ème dose (RR=1,69 ; IC 95% : [1,33-2,14]).

Ces excès de risque ont été similaires pour les deux vaccins et du même ordre de grandeur dans une autre méta-analyse conduite par Rosillon et al. en 2015[28], que ce soit pour ROTARIX avec un RR de 5,4 ; IC 95% : [3,9-7,4] après la 1ère dose et RR de 1,8 ; IC 95% : [1,3-2,5] après la 2ème dose ou pour ROTATEQ avec un RR de 5,5 ; IC 95% : [3,3-9,3] après la 1ère dose et un RR de 1,7 ; IC 95% : [1,1-2,6] après la 2ème dose.

Dans la méta-analyse et Koch et al., le risque additionnel d'IIA après la 1ère dose était estimé à 1,7 cas pour 100 000 nourrissons vaccinés lorsque l'âge préconisé de vaccination était respecté (deux doses de vaccin, espacées de quatre semaines, entre l'âge de 6 et 24 semaines) et de 5,6 pour 100 000 vaccinés si la vaccination avait été réalisée au-delà de l'âge de 3 mois.

Au total, l'indication de pratiquer la 1ère dose de vaccination entre 6 et 16 semaines est basée sur le fait que l'incidence de survenue des IIA « naturelles » est plus basse à cet âge comparé à une tranche d'âge supérieure. La vaccination par rotavirus semble ne pas influencer, voire semble diminuer l'incidence globale des IIA, probablement en diminuant le nombre d'IIA liés aux infections à rotavirus et autres virus de GEA, mais semble augmenter modérément leur incidence avant l'âge de 16 semaines.

Données de littérature relatives aux autres effets secondaires

Les données de surveillance des effets secondaires, autres que les IIA, en vie réelle et à large échelle, telles que celles publiées en 2021 par Haber et al. (CDC des États-Unis)[29], une méta-analyse récente réalisée en 2021 par Bergman et al.[15] et une revue systématique de la littérature réalisée par Gigendil et al.[30] n'ont pas identifié de risques inattendus liés aux vaccins ROTARIX et ROTATEQ. En particulier il n'est pas retrouvé d'augmentation du nombre de cas de syndrome de Kawasaki chez les enfants vaccinés. En revanche une attention particulière doit être portée aux immunodéprimés dans l'entourage d'enfants vaccinés. En effet, après vaccination, le portage de la souche vaccinale peut perdurer

pendant plusieurs mois avec une possibilité de transmission notamment à des sujets à risque de développer une GEA à souche vaccinale.

Données de pharmacovigilance

Au vu des données présentées de pharmacovigilance disponibles au niveau français, européen et mondial, aucun signal de sécurité particulier n'a été mis en évidence. Le profil de sécurité du vaccin ROTARIX correspond à son RCP. Le dernier avis du PRAC sur les PSUR de ROTARIX (13 février 2020) a conclu à une balance bénéfice/risque favorable, sans aucun signal de sécurité particulier. La surveillance de ces deux vaccins continue, avec des nouveaux rapports PSUR attendus pour octobre 2022 pour ROTARIX.

Au niveau Français, une enquête de pharmacovigilance est toujours en cours, réalisé par le CRPV de Tours. Le prochain rapport, couvrant la période du 01/01/2020 au 31/12/2021, est attendu dans les prochains mois.

Au total, depuis le début de la commercialisation du vaccin ROTARIX, l'évaluation du lien éventuel entre IIA et ce vaccin contre les rotavirus a fait l'objet de nombreuses études et d'un suivi renforcé de la pharmacovigilance. **Les données de surveillance après l'introduction du vaccin rotavirus montrent qu'il ne semble pas exister d'augmentation du nombre de cas global d'IIA mais bien un surrisque transitoire dans les 7 jours suivant la 1ère dose de vaccin.**

Risque d'émergence de souches nouvelles

Une surveillance moléculaire des souches de rotavirus en milieu pédiatrique avait été mise en place en France en prévision de la prochaine disponibilité de vaccins contre les rotavirus depuis 2004. Ce réseau national est connecté à un plus large réseau européen, le réseau EuroRotaNet[31].

À ce jour, même si le risque d'émergence de souches nouvelles est considéré comme possible, aucune preuve ne permet de montrer que la pression d'une vaccination de masse conduirait à l'émergence d'une souche qui échapperait à l'immunité induite par les vaccins.

➔ **Conclusion**

Sur la base des données d'efficacité et de tolérance issues des études cliniques et des études en vie réelle disponibles, il est attendu un impact supplémentaire de ROTARIX, vaccin rotavirus (vivant), sur la morbi-mortalité en termes de réduction de l'incidence des GEA-RV sévères et les GEA toutes causes ; et sur l'organisation des soins en termes de réduction des hospitalisations. Cependant, il n'a pas été démontré d'impact sur la réduction de la mortalité (risque faible en France).

En conséquence, ROTARIX, vaccin rotavirus (vivant) contribue à répondre au besoin médical non couvert dans la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus chez les nourrissons âgés de 6 semaines à 24 semaines.

6.3 Programme d'études

➔ Sans objet.

[31] www.eurorotanet.net

7. Place dans la stratégie thérapeutique[8]

La HAS recommande la vaccination contre les rotavirus de tous les nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois, selon un schéma vaccinal à deux doses (à 2 et 3 mois de vie) pour le vaccin monovalent (ROTARIX) et à trois doses (à 2, 3 et 4 mois de vie) pour le vaccin pentavalent (ROTATEQ). Le strict respect de ce calendrier vaccinal est primordial afin d'assurer la complétude du schéma vaccinal avant l'âge limite (6 mois pour ROTARIX et 8 mois pour ROTATEQ).

La HAS recommande que l'information sur le risque d'IIA soit systématiquement délivrée par les professionnels de santé aux parents des enfants à vacciner. Cette information doit préciser que l'IIA est un phénomène d'occlusion intestinale qui peut se produire spontanément, en dehors de toute vaccination contre les rotavirus, mais qu'il existe une légère augmentation de la fréquence de ce phénomène dans la semaine qui suit l'ingestion de ces vaccins. Cette information doit faire expressément mention **des signes cliniques évocateurs d'IIA chez le nourrisson** (accès de pleurs, refus de s'alimenter ou de boire, vomissements itératifs, pâleur, hypotonie, prostration, présence de sang dans les selles) et doit inciter les parents de ces enfants à consulter sans délai pour un diagnostic précoce (recours à l'échographie) et une prise en charge médicale urgente (réduction de l'invagination par simple lavement), la gravité étant souvent le fait d'une prise en charge tardive.

La HAS recommande que soient développés des supports d'information adaptés aux différents professionnels de santé impliqués dans cette vaccination (prescripteur, fournisseur et administrateur). Les professionnels de santé (urgentistes, pédiatres, médecins généralistes, sage-femmes, infirmiers puériculteurs, pharmaciens) doivent être sensibilisés à la survenue de ces symptômes dans cette tranche d'âge, tout particulièrement **dans les sept jours après la première dose**.

Le suivi renforcé de pharmacovigilance, relatif à la notification des IIA doit être poursuivi.

À ce stade, la HAS estime qu'il est prématuré d'envisager de rendre obligatoire cette vaccination. La HAS insiste sur le fait que dans le but d'obtenir rapidement des taux de couverture vaccinale significatifs, **des actions spécifiques devraient être conduites auprès des médecins généralistes** qui semblent actuellement réticents à cette vaccination.

La HAS réévaluera la pertinence d'une obligation vaccinale au regard des premières données de couvertures vaccinales.

Ces vaccins, administrés par voie orale, peuvent être coadministrés avec les autres vaccins du calendrier vaccinal du nourrisson.

Il est recommandé de réaliser le schéma vaccinal complet avec le même vaccin.

Il est rappelé que leur administration doit être différée chez les sujets présentant une diarrhée ou des vomissements, ou ayant une maladie fébrile sévère aiguë (en veillant à ne pas dépasser l'âge limite).

D'autre part, la HAS recommande la poursuite de la surveillance des souches, qui serait cruciale pour documenter une éventuelle évolution de la prévalence des souches associées suite à l'introduction de la vaccination contre les infections à rotavirus.

Des travaux spécifiques sont à prévoir afin de discuter de la pertinence d'un schéma incomplet.

Il est rappelé que ces vaccins vivants doivent être administrés avec précautions (mesures d'hygiène après chaque change) chez les enfants en contact étroit avec des patients immunodéprimés, tels que des patients atteints d'affections malignes ou des patients sous traitement immunosuppresseur.

La HAS rappelle que ROTARIX et ROTATEQ ne protègent pas contre les GEA dues à d'autres causes que le rotavirus. La prévention des GEA toutes causes repose sur le maintien des mesures d'hygiène (lavage des mains, nettoyage des surfaces), l'allaitement maternel et leur prise en charge sur l'administration de solutés de réhydratation orale qui permettent de traiter la déshydratation et d'en prévenir les formes sévères.

Place de ROTARIX (vaccin rotavirus vivant) dans la stratégie thérapeutique :

La Commission de la Transparence considère que ROTARIX vaccin rotavirus (vivant) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur, notamment en respectant le schéma vaccinal et l'âge limite du nourrisson pour la dernière dose administrée.

La Commission considère indispensable pour cette utilisation, que les parents des nourrissons éligibles à la vaccination doivent être informés en amont par les professionnels de santé (pharmaciens, médecins généralistes, pédiatres, etc.) du surrisque transitoire d'invagination intestinale aigüe (IIA) dans les 7 jours suivant l'administration du vaccin et des manifestations cliniques caractéristiques (accès de pleurs, refus de s'alimenter ou de boire, vomissements itératifs, pâleur, hypotonie, prostration, présence de sang dans les selles) qui doivent conduire à une consultation en urgence et à réaliser une échographie abdominale.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

8. Conclusions de la Commission

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

8.1 Service Médical Rendu

- En France métropolitaine, les gastro-entérites à rotavirus représentent 30 à 50 % des gastroentérites aiguës d'origine virale chez le nourrisson et le jeune enfant avec une prédominance pendant la période hivernale. Elles se manifestent principalement par la diarrhée et des vomissements d'intensité variable, généralement modérés mais pouvant, dans de rares cas, entrainer une déshydratation sévère mais aussi de façon exceptionnelle des invaginations intestinales aiguës. Selon les données disponibles, les décès liés à une gastroentérite 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.
- La spécialité ROTARIX, vaccin rotavirus (vivant) entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- Le rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables est important chez les nourrissons âgés de 6 à 24 semaines, sous réserve du respect des conditions d'utilisation optimales selon les recommandations en vigueur.
- Il existe une alternative vaccinale : ROTATEQ, vaccin rotavirus pentavalent, indiqué chez les nourrissons âgés de 6 à 32 semaines.
- ROTARIX, vaccin rotavirus (vivant), peut être utilisé selon son AMM et dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur à partir de l'âge de 6 semaines.

Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité des gastro-entérites aiguës à rotavirus conduisant à 28 000 passages aux urgences et à l'hospitalisation d'environ 20 000 nourrissons par saison hivernale en France. Le nombre de décès est estimé à 3,2 par saison attribuable au rotavirus ;
- du besoin médical non couvert en dehors des traitements symptomatique par les solutés réhydratations oraux, l'allaitement maternel et les mesures d'hygiènes (lavage des mains, nettoyage des surfaces) ;

- d'un impact supplémentaire de la spécialité ROTARIX sur la réduction de l'incidence des GEA-RV sévères et les GEA toutes causes au vu des essais cliniques et des données d'efficacité en vie réelle ;
- d'un impact supplémentaire sur l'organisation des soins (réduction des consultations ambulatoires, hospitalisations et/ou passages aux urgences et des infections nosocomiales à rotavirus) et sur le parcours de soins et de vie (immunité indirecte conférée par la vaccination chez les enfants non éligibles à la vaccination et chez les adultes âgés de 65 ans et plus) ;

ROTARIX, vaccin rotavirus (vivant) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ROTARIX est IMPORTANT dans l'immunisation active des nourrissons de l'âge de 6 semaines à 24 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus et uniquement dans les populations recommandées par la HAS le 23/06/2022.

La Commission donne un avis favorable 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'immunisation active des nourrissons de l'âge de 6 semaines à 24 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus, uniquement dans les populations recommandées par la HAS le 23/06/2022 et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 65 %

8.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- **des données cliniques ayant démontré une efficacité vaccinale (réduction du risque de gastro-entérites aigües à rotavirus [GEA-RV] sévères chez les enfants âgés de moins de 1 an, de 93 %) ;**
- **des données de la littérature ayant montré une efficacité en vie réelle en termes de prévention des GEA-RV conduisant à des consultations ambulatoires, hospitalisations et/ou passages aux urgences et des infections nosocomiales à rotavirus, ainsi qu'une efficacité contre les six combinaisons génotypiques circulant majoritairement en France à ce jour (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] et G12P[8]) ;**
- **de l'impact sur l'organisation des soins dans les pays ayant introduit la vaccination universelle et ayant une bonne couverture vaccinale en termes de réduction des hospitalisations liées aux GEA-RV chez les enfants éligibles en période post-vaccination comprise entre 65 % et 84 % ;**
- **d'un profil de tolérance globalement favorable malgré un surrisque transitoire d'invagination intestinale aiguë (IIA) survenant principalement dans les 7 jours suivant la 1ère dose de vaccin (jusqu'à 6 cas pour 100 000 nourrissons vaccinés) ;**

Mais :

- **de l'absence d'impact démontré sur la réduction des décès attribuables aux gastro-entérites (risque faible en France).**

la Commission de la Transparence considère que la spécialité ROTARIX, vaccin rotavirus (vivant) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus chez les nourrissons âgés de 6 semaines à 24 semaines.

8.3 Population cible

La population cible de ROTARIX, vaccin rotavirus (vivant) est représentée par les nourrissons de l'âge de 6 semaines à 24 semaines contre les gastro-entérites dues à une infection à rotavirus, conformément aux recommandations nationales en vigueur.

Ainsi, la population cible repose sur une cohorte de naissance, sans aucun rattrapage à envisager, et sans compter les nourrissons qui présentent des contre-indications à l'utilisation des vaccins rotavirus.

Selon les données de l'INSEE, le nombre de naissances en France est estimé à 741 260 en 2021[32].

Les principales contre-indications à l'utilisation de ROTARIX, vaccin rotavirus (vivant) sont :

- les malformations congénitales de l'appareil gastro-intestinal qui touchent 811 enfants sur 19 % des naissances[33], soit environ 4 200 enfants par an, par extrapolation sur l'ensemble des naissances en France en 2021 ;
- l'immunodépression connue ou suspectée qui touche 1 nourrisson sur 5 000 naissances[34], soit environ 150 nourrissons en 2021.

Ainsi, la population cible de ROTARIX est donc d'environ 736 850 nourrissons âgés de 6 semaines à 24 semaines chaque année.

9. Autres Recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

➔ Recommandations particulières

Bien que la vaccination contre le rotavirus ne soit pas obligatoire, la Commission insiste sur le fait que, dans le but d'obtenir rapidement un taux de couverture vaccinale significatif, des actions spécifiques encourageant les professionnels de santé (urgentistes, pédiatres, médecins généralistes, sage-femmes, infirmiers puériculteurs, pharmaciens) à proposer cette vaccination aux parents sont nécessaires, prenant en compte :

- **d'une part les données disponibles actualisées sur l'utilisation en vie réelle de ces vaccins qui montrent :**
  - **une bonne efficacité en termes de prévention des GEA-RV conduisant à des consultations ambulatoires, hospitalisations et/ou passages aux urgences et des infections nosocomiales à rotavirus ;**

[32] Institut nationale de la statistique et des études économiques. INSEE. Naissances par mois en 2021. Disponible sur : https://www.insee.fr/fr/statistiques/6041515?sommaire=5348638#tableau-figure1 [Consulté le 17/06/2022].

[33] Santé Publique France. Anomales digestives et de la paroi abdominale. Mis à jour le 20 mai 2019. Disponible sur : https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-de-la-mere-et-de-l-enfant/anomalies-et-malformations-congenitales/articles/anomales-digestives-et-de-la-paroi-abdominale [Consulté le 17/06/2022].

[34] Vaccination Info Service. Déficits immunitaires congénitaux. Publié le 01.03.2017. Disponible sur : https://vaccination-info-service.fr/Vaccination-et-maladies-chroniques/Immunodepression/Deficits-immunitaires-congenitaux [Consulté le 17/06/2022].

- **un impact sur l'organisation des soins dans les pays ayant introduit la vaccination universelle et ayant une bonne couverture vaccinale en termes de réduction des hospitalisations liées aux GEA-RV chez les enfants éligibles en période post-vaccination comprise entre 65 % et 84 % ;**

– **et d'autre part les nouvelles recommandations vaccinales en vigueur qui précisent notamment les conditions d'utilisation optimales de ces vaccins, notamment en cas de suspicion d'IIA dans les 7 jours suivants la vaccination.**

Par ailleurs, la Commission rappelle que la prévention des GEA toutes causes repose sur le maintien des mesures d'hygiène (lavage des mains, nettoyage des surfaces), l'allaitement maternel et leur prise en charge sur l'administration de solutés de réhydratation orale qui permettent de traiter la déshydratation et d'en prévenir les formes sévères.

10. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 9 mars 2022. Date d'examen et d'adoption : 29 juin 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	ROTARIX, vaccin rotavirus (vivant), solution buvable – B/1 solution en tube unidose de 1,5 ml (CIP : 34009 390 202 2 8) – B/10 solution en tube unidose de 1,5 ml (CIP : 34009 574 046 3 5)
Demandeur	LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 01/09/2008 Date des rectificatifs et teneur : – 4.9 du RCP : Mise à jour des informations sur les cas de surdosage (24/09/2015) – 4.2, 4.8 et 5.1 du RCP : Ajout de nouvelles informations en vie réelle (efficacité du vaccin contre 2 souches supplémentaires totalement hétérotypiques qui n'ont pas circulé pendant les essais cliniques de phase II et III sponsorisés par GSK (G9P[6] et G9P[4]) et impact du vaccin sur les hospitalisations dues à des diarrhées toutes causes confondues, étendues de 2 à 4 ans après l'introduction du vaccin (02/03/2017) – 4.8 du RCP : Mise à jour de l'information produit pour renforcer la nécessité d'une attention médicale immédiate en cas de symptômes d'invagination, sur la base des données post-commercialisation (23/02/2017) – 4.4 et 4.8 du RCP : Mise à jour des informations sur l'administration du vaccin à des nourrissons présentant une immunodéficience connue ou suspectée, y compris une exposition in utero à un traitement immunosuppresseur et Ajout de "urticaire" comme effet indésirable (fréquence : très rare), selon les données post-commercialisation (31/01/2019) – 4.4 du RCP : Changement de formulation pour remédier à la présence de circovirus porcin de type 1 (PCV-1) dans le vaccin (13/02/2020)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	J — Anti-infectieux généraux à usage systémique J07 — Vaccins J07B — Vaccins viraux J07BH — Vaccins contre les diarrhées à rotavirus J07BH01 — Rotavirus vivant atténué

* : **cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire**

11. Annexe : Modifications de RCP intervenues depuis la soumission du précédent dossier à la Commission de transparence

AMM du 08/04/2015	AMM en vigueur (rectificatif en date du 01/02/2021)
4.8 Effets indésirables	4.8 Effets indésirables
Résumé du profil de tolérance Le profil de sécurité présenté ci-dessous repose sur les données issues des essais cliniques réalisés, soit avec la formulation lyophilisée, soit avec la formulation liquide de Rotarix. Au cours de 4 essais cliniques, environ 3 800 doses de Rotarix formulation liquide ont été administrées à environ 1 900 nourrissons. Ces essais ont montré que le profil de sécurité de la formulation liquide est comparable à celui de la formulation lyophilisée. Au cours des 23 études cliniques, environ 106 000 doses de Rotarix (formulation lyophilisée ou liquide) ont été administrées à environ 51 000 nourrissons. Dans 3 essais cliniques contrôlés versus placebo (Finlande, Inde et Bangladesh), dans lesquels Rotarix a été administré seul (l'administration des vaccins pédiatriques usuels était décalée), l'incidence et la sévérité des événements attendus sollicités (rapportés dans les 8 jours post-vaccination), diarrhées, vomissements, perte d'appétit, fièvre, irritabilité et toux/écoulement nasal n'étaient pas significativement différentes dans le groupe recevant Rotarix comparé au groupe placebo. Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité de ces événements n'a été observée après la seconde dose. Au cours d'une analyse poolée de 17 essais cliniques contrôlés versus placebo (Europe, Amérique du Nord, Amérique Latine, Asie, Afrique) incluant les essais dans lesquels Rotarix était co-administré avec des vaccins pédiatriques habituels (voir rubrique 4.5), les effets indésirables suivants (rapportés dans les 31 jours post-vaccination) ont été considérés comme possiblement liés à la vaccination.	Résumé du profil de tolérance Le profil de sécurité présenté ci-dessous repose sur les données issues des essais cliniques réalisés, soit avec la formulation lyophilisée, soit avec la formulation liquide de Rotarix. Au cours de 4 essais cliniques, environ 3800 doses de Rotarix formulation liquide ont été administrées à environ 1 900 nourrissons. Ces essais ont montré que le profil de sécurité de la formulation liquide est comparable à celui de la formulation lyophilisée. Au cours des 23 études cliniques, environ 106 000 doses de Rotarix (formulation lyophilisée ou liquide) ont été administrées à environ 51 000 nourrissons. Dans 3 essais cliniques contrôlés versus placebo (Finlande, Inde et Bangladesh), dans lesquels Rotarix a été administré seul (l'administration des vaccins pédiatriques usuels était décalée), l'incidence et la sévérité des événements sollicités (rapportés dans les 8 jours post-vaccination), diarrhées, vomissements, perte d'appétit, fièvre, irritabilité et toux/écoulement nasal n'étaient pas significativement différentes dans le groupe recevant Rotarix comparé au groupe placebo. Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité de ces événements n'a été observée après la seconde dose. Au cours d'une analyse poolée de 17 essais cliniques contrôlés versus placebo (Europe, Amérique du Nord, Amérique Latine, Asie, Afrique) incluant les essais dans lesquels Rotarix était co-administré avec des vaccins pédiatriques habituels (voir rubrique 4.5), les effets indésirables suivants (rapportés dans les 31 jours post-vaccination) ont été considérés comme possiblement liés à la vaccination.
Tableau récapitulatif des effets indésirables Les effets indésirables rapportés sont listés selon les fréquences suivantes : Les fréquences sont reportées comme suit : Très fréquent (≥1/10) Fréquent (≥1/100, <1/10) Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100)	Tableau récapitulatif des effets indésirables Les effets indésirables rapportés sont listés selon les fréquences suivantes : Les fréquences sont reportées comme suit : Très fréquent (≥1/10) Fréquent (≥1/100 à <1/10) Peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100)

Document confidentiel - Ne pas diffuser

Rare (≥1/10 000, <1/1 000)

Très rare (<1/10 000)

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée
	Peu fréquent	Douleurs abdominales, flatulences
	Très rare	Invagination intestinale (voir rubrique 4.4)
	Inconnue*	Rectorragies
	Inconnue*	Gastroentérite avec excrétion du virus vaccinal chez les nourrissons ayant une ImmunoDéficience Combinée Sévère (IDCS)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Dermatites
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Irritabilité
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	Inconnue*	Apnée chez les très grands prématurés (≤ 28 semaines de grossesse) (voir rubrique 4.4)

* Ces événements ayant été rapportés spontanément, il n'est pas possible d'estimer de manière fiable leur fréquence.

Description de certains 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

Rare (≥1/10 000 à <1/1 000)

Très rare (<1/10 000)

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée
	Peu fréquent	Douleurs abdominales, flatulences
	Très rare	Invagination intestinale (voir rubrique 4.4)
	Indéterminée*	Rectorragies
	Indéterminée*	Gastroentérite avec excrétion du virus vaccinal chez les nourrissons ayant une ImmunoDéficience Combinée Sévère (IDCS)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Dermatites
	Très rare	Urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Irritabilité
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	Indéterminée*	Apnée chez les très grands prématurés (≤ 28 semaines de grossesse) (voir rubrique 4.4)

* Ces événements ayant été rapportés spontanément, il n'est pas possible d'estimer de manière fiable leur fréquence.

Description de certains 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).	d'invagination intestinale, principalement dans les 7 jours suivant la vaccination. Jusqu'à 6 cas additionnels pour 100 000 nourrissons ont été observés dans ces pays, au regard d'une incidence basale annuelle de 25 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).
Autres populations spécifiques Tolérance chez les nourrissons nés prématurés Dans une étude clinique, 670 nourrissons prématurés nés entre 27 à 36 semaines de grossesse ont reçu Rotarix formulation lyophilisée et 339 un placebo. La première dose a été administrée à partir de l'âge de six semaines. Des événements indésirables graves ont été observés chez 5,1% des nourrissons ayant reçu Rotarix et chez 6,8% des nourrissons ayant reçu un placebo. Des taux similaires d'autres événements indésirables ont été observés chez les nourrissons ayant reçu Rotarix ou un placebo. Aucun cas d'invagination intestinale n'a été rapporté. Tolérance chez les nourrissons infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) Dans une étude clinique, 100 nourrissons infectés par le VIH ont reçu du Rotarix formulation lyophilisée ou un placebo. Le profil de sécurité était similaire entre les nourrissons ayant reçu Rotarix et ceux ayant reçu le placebo.	Autres populations spécifiques Tolérance chez les nourrissons nés prématurés Dans une étude clinique, 670 nourrissons prématurés nés entre 27 et 36 semaines de grossesse ont reçu Rotarix formulation lyophilisée et 339 un placebo. La première dose a été administrée à partir de l'âge de six semaines. Des événements indésirables graves ont été observés chez 5,1% des nourrissons ayant reçu Rotarix et chez 6,8% des nourrissons ayant reçu un placebo. Des taux similaires d'autres événements indésirables ont été observés chez les nourrissons ayant reçu Rotarix ou un placebo. Aucun cas d'invagination intestinale n'a été rapporté. Tolérance chez les nourrissons infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) Dans une étude clinique, 100 nourrissons infectés par le VIH ont reçu du Rotarix formulation lyophilisée ou un placebo. Le profil de sécurité était similaire entre les nourrissons ayant reçu Rotarix et ceux ayant reçu le placebo.
4.9 Surdosage	4.9 Surdosage
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.	Des cas de surdosage ont été rapportés. En général, les événements indésirables rapportés dans ces cas étaient similaires à ceux observés après l'administration de la dose recommandée de Rotarix.
5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES	5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES
5.1 Propriétés pharmacodynamiques	5.1 Propriétés pharmacodynamiques
Classe pharmaco thérapeutique : vaccins contre les diarrhées à rotavirus, code ATC : J07BH01	Classe pharmaco thérapeutique : vaccins contre les diarrhées à rotavirus, code ATC : J07BH01
Efficacité protectrice de la formulation lyophilisée	Efficacité protectrice de la formulation lyophilisée

L'efficacité a été démontrée dans les essais cliniques, contre les gastro-entérites à rotavirus des génotypes les plus courants G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8] et G9P [8]. En outre, l'efficacité contre les génotypes peu fréquents de rotavirus G8P [4] (gastro-entérites sévères) et G12P [6] (autres gastro-entérites) a été démontrée. Ces souches sont en circulation à travers le monde. Des études cliniques ont été conduites en Europe, en Amérique Latine, Afrique et en Asie pour évaluer l'efficacité protectrice de Rotarix contre toutes les gastro-entérites et les gastro-entérites sévères à rotavirus. La sévérité de la gastro-entérite était définie selon deux critères différents : - l'échelle à 20 points de Vesikari qui évalue le tableau clinique complet de la gastro-entérite à rotavirus en tenant compte de la sévérité et de la durée de la diarrhée et des vomissements, la sévérité de la fièvre et de la déshydratation ainsi que la nécessité de recourir à un traitement ou - la définition des cas cliniques basée sur le critère de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) L'efficacité de la protection clinique était évaluée dans la cohorte per protocole (ATP) qui inclut tous les sujets entrant dans la période de suivi de l'efficacité.	L'efficacité a été démontrée dans les essais cliniques, contre les gastro-entérites à rotavirus des génotypes les plus courants G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8] et G9P [8]. En outre, l'efficacité contre les génotypes peu fréquents de rotavirus G8P [4] (gastro-entérites sévères) et G12P [6] (autres gastro-entérites) a été démontrée. Ces souches sont en circulation à travers le monde. Des études cliniques ont été conduites en Europe, en Amérique Latine, en Afrique et en Asie pour évaluer l'efficacité protectrice de Rotarix contre toutes les gastro-entérites et les gastro-entérites sévères à rotavirus. La sévérité de la gastro-entérite était définie selon deux critères différents : -l'échelle à 20 points de Vesikari qui évalue le tableau clinique complet de la gastro-entérite à rotavirus en tenant compte de la sévérité et de la durée de la diarrhée et des vomissements, la sévérité de la fièvre et de la déshydratation ainsi que la nécessité de recourir à un traitement ou -la définition des cas cliniques basée sur le critère de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) L'efficacité de la protection clinique était évaluée dans la cohorte per protocole (ATP) qui inclut tous les sujets entrant dans la période de suivi de l'efficacité.
Efficacité protectrice en Europe Une étude clinique réalisée en Europe a évalué Rotarix administré selon différents schémas d'administration européens (2, 3 mois ; 2, 4 mois ; 3, 4 mois ; 3, 5 mois) chez 4000 sujets. Après 2 doses de Rotarix, l'efficacité protectrice du vaccin observée au cours des 1ère et 2ème années de vie est présentée dans le tableau suivant :	Efficacité protectrice en Europe Une étude clinique réalisée en Europe a évalué Rotarix administré selon différents schémas d'administration européens (2, 3 mois ; 2, 4 mois ; 3, 4 mois ; 3, 5 mois) chez 4 000 sujets. Après 2 doses de Rotarix, l'efficacité protectrice du vaccin observée au cours des 1ère et 2ème années de vie est présentée dans le tableau suivant :

	1ère année de vie Rotarix N=2 572 Placebo N=1 302	2ème année de vie Rotarix N=2 554 Placebo N=1 294
Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus de tout grade et les gastro-entérites à rotavirus sévères [IC 95%]		

	1ère année de vie Rotarix N=2 572 Placebo N=1 302	2ème année de vie Rotarix N=2 554 Placebo N=1 294
Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus de tout grade et les gastro-entérites à rotavirus sévères [IC 95%]		

Génotype	Tout grade	Sévère†	Tout grade	Sévère†
G1P[8]	95,6 [87,9;98,8]	96,4 [85,7;99,6]	82,7 [67,8;91,3]	96,5 [86,2;99,6]
G2P[4]	62,0* [<0,0;94,4]	74,7* [<0,0;99,6]	57,1 [<0,0;82,6]	89,9 [9,4;99,8]
G3P[8]	89,9 [9,5;99,8]	100 [44,8;100]	79,7 [<0,0;98,1]	83,1* [<0,0;99,7]
G4P[8]	88,3 [57,5;97,9]	100 [64,9;100]	69,6* [<0,0;95,3]	87,3 [<0,0;99,7]
G9P[8]	75,6 [51,1;88,5]	94,7 [77,9;99,4]	70,5 [50,7;82,8]	76,8 [50,8;89,7]
Souches contenant le génotype P[8]	88,2 [80,8;93,0]	96,5 [90,6;99,1]	75,7 [65,0;83,4]	87,5 [77,8;93,4]
Souches de rotavirus circulantes	87,1 [79,6;92,1]	95,8 [89,6;98,7]	71,9 [61,2;79,8]	85,6 [75,8;91,9]
Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus nécessitant une prise en charge médicale [IC 95%]				
Souches de rotavirus circulantes	91,8 [84;96,3]		76,2 [63,0;85,0]	
Efficacité du vaccin (%) contre les hospitalisations causées par une gastro-entérite à rotavirus [IC 95%]				
Souches de rotavirus circulantes	100 [81,8;100]		92,2 [65,6;99,1]	

† La gastro-entérite sévère était définie par un score ³11 sur l'échelle de Vesikari

Génotype	Tout grade	Sévère†	Tout grade	Sévère†
G1P[8]	95,6 [87,9;98,8]	96,4 [85,7;99,6]	82,7 [67,8;91,3]	96,5 [86,2;99,6]
G2P[4]	62,0* [<0,0;94,4]	74,7* [<0,0;99,6]	57,1 [<0,0;82,6]	89,9 [9,4;99,8]
G3P[8]	89,9 [9,5;99,8]	100 [44,8;100]	79,7 [<0,0;98,1]	83,1* [<0,0;99,7]
G4P[8]	88,3 [57,5;97,9]	100 [64,9;100]	69,6* [<0,0;95,3]	87,3 [<0,0;99,7]
G9P[8]	75,6 [51,1;88,5]	94,7 [77,9;99,4]	70,5 [50,7;82,8]	76,8 [50,8;89,7]
Souches contenant le génotype P[8]	88,2 [80,8;93,0]	96,5 [90,6;99,1]	75,7 [65,0;83,4]	87,5 [77,8;93,4]
Souches de rotavirus circulantes	87,1 [79,6;92,1]	95,8 [89,6;98,7]	71,9 [61,2;79,8]	85,6 [75,8;91,9]
Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus nécessitant une prise en charge médicale [IC 95%]				
Souches de rotavirus circulantes	91,8 [84;96,3]		76,2 [63,0;85,0]	
Efficacité du vaccin (%) contre les hospitalisations causées par une gastro-entérite à rotavirus [IC 95%]				
Souches de rotavirus circulantes	100 [81,8;100]		92,2 [65,6;99,1]	

† La gastro-entérite sévère était définie par un score ³11 sur l'échelle de Vesikari

* Statistiquement non significatif (p³0,05). Ces données sont à interpréter avec précaution.

L'efficacité du vaccin durant la première année de vie a progressivement augmenté avec la sévérité de la maladie, en atteignant 100% (IC 95% : 84,7;100) pour les scores de Vesikari ³17.

Efficacité protectrice en Amérique latine

Une étude clinique conduite en Amérique Latine a évalué Rotarix chez plus de 20 000 sujets. La sévérité des gastro-entérites (GE) était définie selon les critères OMS. L'efficacité protectrice du vaccin contre les gastro-entérites sévères à rotavirus (RV) nécessitant une hospitalisation et/ou un traitement par réhydratation dans une structure médicale et l'efficacité spécifique du vaccin par génotype après 2 doses de Rotarix sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Génotype	Gastro-entérite sévère à rotavirus† (1ère année de vie) Rotarix N=9 009 Placebo N=8 858	Gastro-entérite sévère à rotavirus† (2ème année de vie) Rotarix N=7 175 Placebo N=7 062
	Efficacité (%) [IC 95%]	Efficacité (%) [IC 95%]
Toute gastro-entérite à rotavirus	84,7 [71,7 ; 92,4]	79,0 [66,4 ; 87,4]
G1P[8]	91,8 [74,1 ; 98,4]	72,4 [34,5 ; 89,9]
G3P[8]	87,7 [8,3 ; 99,7]	71,9* [<0,0 ; 97,1]
G4P[8]	50,8#* [<0,0 ; 99,2]	63,1 [0,7 ; 88,2]
G9P[8]	90,6 [61,7 ; 98,9]	87,7 [72,9 ; 95,3]

* Statistiquement non significatif (p³0,05). Ces données sont à interpréter avec précaution.

L'efficacité du vaccin durant la première année de vie a progressivement augmenté avec la sévérité de la maladie, en atteignant 100% (IC 95% : 84,7;100) pour les scores de Vesikari ³17.

Efficacité protectrice en Amérique latine

Une étude clinique conduite en Amérique Latine a évalué Rotarix chez plus de 20 000 sujets. La sévérité des gastro-entérites (GE) était définie selon les critères OMS. L'efficacité protectrice du vaccin contre les gastro-entérites sévères à rotavirus (RV) nécessitant une hospitalisation et/ou un traitement par réhydratation dans une structure médicale et l'efficacité spécifique du vaccin par génotype après 2 doses de Rotarix sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Génotype	Gastro-entérite sévère à rotavirus† (1ère année de vie) Rotarix N=9 009 Placebo N=8 858	Gastro-entérite sévère à rotavirus† (2ème année de vie) Rotarix N=7 175 Placebo N=7 062
	Efficacité (%) [IC 95%]	Efficacité (%) [IC 95%]
Toute gastro-entérite à rotavirus	84,7 [71,7 ; 92,4]	79,0 [66,4 ; 87,4]
G1P[8]	91,8 [74,1 ; 98,4]	72,4 [34,5 ; 89,9]
G3P[8]	87,7 [8,3 ; 99,7]	71,9* [<0,0 ; 97,1]
G4P[8]	50,8#* [<0,0 ; 99,2]	63,1 [0,7 ; 88,2]
G9P[8]	90,6 [61,7 ; 98,9]	87,7 [72,9 ; 95,3]

Souches contenant le génotype P[8]	90,9 [79,2 ; 96,8]	79 ,5 [67,0 ; 87,9]

† La gastro-entérite sévère à rotavirus était définie comme un épisode de diarrhée avec ou sans vomissements qui a nécessité une hospitalisation et/ou un traitement par réhydratation dans une structure médicale (critère de l'OMS)

* Statistiquement non significatif (p≥0,05). Ces données sont à interpréter avec précaution.

Le nombre de cas sur lequel repose l'estimation de l'efficacité contre le sérotype G4P[8] était faible (1 cas dans le groupe Rotarix et 2 cas dans le groupe placebo).

Une analyse poolée de 5 études d'efficacité* a estimé à 71,4% (IC 95% : 20,1 ; 91,1) l'efficacité contre les gastro-entérites sévères à rotavirus (score Vesikari ³ 11) dues au rotavirus de génotype G2P[4] pendant la 1ère année de vie.

*Dans ces études, l'efficacité estimée et les intervalles de confiance étaient respectivement : 100% (IC : 95% : -1 858,0 ; 100), 100% (IC 95% : 21,1 ; 100), 45,4% (IC 95% : -81,5 ; 86,6) et 74,7% (IC 95% : -386,2 ; 99,6). Aucune estimation n'était disponible dans la dernière étude.

Efficacité protectrice en Afrique

Une étude clinique réalisée en Afrique (Rotarix: N = 2974; placebo: N = 1443) a évalué Rotarix administré à des enfants âgés d'environ 10 et 14 semaines (2 doses) ou à des enfants âgés de 6, 10 et 14 semaines (3 doses). L'efficacité du vaccin contre les gastro-entérites graves à rotavirus au cours de la première année de vie était de 61,2% (95% IC: 44,0; 73,2). L'efficacité protectrice du vaccin (mise en commun des doses) observée contre toutes gastro-entérites sévères à rotavirus est présentée dans le tableau suivant:

Génotype	Toutes gastro-entérites à rotavirus Rotarix N=2 974 Placebo N=1 443	Gastro-entérite sévère à rotavirus† Rotarix N=2 974 Placebo N=1 443
	Efficacy (%) [95% CI]	Efficacy (%) [95% CI]
G1P[8]	68,3 [53,6;78,5]	56,6 [11,8;78,8]
G2P[4]	49,3	83,8

Souches contenant le génotype P[8]	90,9 [79,2 ; 96,8]	79 ,5 [67,0 ; 87,9]

† La gastro-entérite sévère à rotavirus était définie comme un épisode de diarrhée avec ou sans vomissements qui a nécessité une hospitalisation et/ou un traitement par réhydratation dans une structure médicale (critère de l'OMS)

* Statistiquement non significatif (p≥0,05). Ces données sont à interpréter avec précaution.

Le nombre de cas sur lequel repose l'estimation de l'efficacité contre le sérotype G4P[8] était faible (1 cas dans le groupe Rotarix et 2 cas dans le groupe placebo).

Une analyse poolée de 5 études d'efficacité* a estimé à 71,4% (IC 95% : 20,1 ; 91,1) l'efficacité contre les gastro-entérites sévères à rotavirus (score Vesikari ³ 11) dues au rotavirus de génotype G2P[4] pendant la 1ère année de vie.

*Dans ces études, l'efficacité estimée et les intervalles de confiance étaient respectivement : 100% (IC : 95% : -1 858,0 ; 100), 100% (IC 95% : 21,1 ; 100), 45,4% (IC 95% : -81,5 ; 86,6) et 74,7% (IC 95% : -386,2 ; 99,6). Aucune estimation n'était disponible dans la dernière étude.

Efficacité protectrice en Afrique

Une étude clinique réalisée en Afrique (Rotarix: N = 2 974; placebo: N = 1 443) a évalué Rotarix administré à des enfants âgés d'environ 10 et 14 semaines (2 doses) ou à des enfants âgés de 6, 10 et 14 semaines (3 doses). L'efficacité du vaccin contre les gastro-entérites graves à rotavirus au cours de la première année de vie était de 61,2% (IC 95% : 44,0; 73,2). L'efficacité protectrice du vaccin (mise en commun des doses) observée contre toutes gastro-entérites sévères à rotavirus est présentée dans le tableau suivant :

Génotype	Toutes gastro-entérites à rotavirus Rotarix N=2 974 Placebo N=1 443	Gastro-entérite sévère à rotavirus† Rotarix N=2 974 Placebo N=1 443
	Efficacité (%) [IC 95%]	Efficacité (%) [IC 95%]
G1P[8]	68,3 [53,6;78,5]	56,6 [11,8;78,8]
G2P[4]	49,3	83,8

	[4,6;73,0]	[9,6;98,4]
G3P[8]	43,4* [<0;83,7]	51,5* [<0;96,5]
G8P[4]	38,7* [<0;67,8]	63,6 [5,9;86,5]
G9P[8]	41,8* [<0;72,3]	56,9* [<0;85,5]
G12P[6]	48,0 [9,7;70,0]	55,5* [<0; 82,2]
Souches avec le génotype P[4]	39,3 [7,7;59,9]	70,9 [37,5;87,0]
Souches avec le génotype P[6]	46,6 [9,4;68,4]	55,2* [<0;81,3]
Souches avec le génotype P[8]	61,0 [47,3;71,2]	59,1 [32,8;75,3]

† La gastro-entérite sévère était définie par un score ³11 sur l'échelle de Vesikari

* Statistiquement non significatif (p≥0,05). Ces données sont à interpréter avec précaution.

Efficacité jusqu'à l'âge de 3 ans en Asie

Une étude clinique menée en Asie (Hong Kong, Singapour et Taïwan) (cohorte total vaccinée: Rotarix: N = 5359; placebo: N = 5349) a évalué la vaccination de Rotarix selon des calendriers différents (2, 4 mois d'âge; 3, 4 mois d'âge).

Durant la première année, il y avait significativement moins de sujets dans le groupe Rotarix ayant présenté des gastro-entérites sévères à rotavirus dues à la circulation du rotavirus de type sauvage comparés au groupe placebo pendant les 2 semaines après la 2ème dose jusqu'à un an d'âge (0,0% contre 0,3%) , avec une efficacité vaccinale de 100% (IC 95%: 72,2; 100)

	[4,6;73,0]	[9,6;98,4]
G3P[8]	43,4* [<0,0;83,7]	51,5* [<0,0;96,5]
G8P[4]	38,7* [<0,0;67,8]	63,6 [5,9;86,5]
G9P[8]	41,8* [<0,0;72,3]	56,9* [<0,0;85,5]
G12P[6]	48,0 [9,7;70,0]	55,5* [<0,0; 82,2]
Souches avec le génotype P[4]	39,3 [7,7;59,9]	70,9 [37,5;87,0]
Souches avec le génotype P[6]	46,6 [9,4;68,4]	55,2* [<0,0;81,3]
Souches avec le génotype P[8]	61,0 [47,3;71,2]	59,1 [32,8;75,3]

† La gastro-entérite sévère était définie par un score ³11 sur l'échelle de Vesikari

* Statistiquement non significatif (p≥0,05). Ces données sont à interpréter avec précaution.

Efficacité jusqu'à l'âge de 3 ans en Asie

Une étude clinique menée en Asie (Hong Kong, Singapour et Taïwan) (cohorte total vaccinée : Rotarix : N = 5 359; placebo: N = 5349) a évalué Rotarix selon des calendriers différents (2, 4 mois d'âge; 3, 4 mois d'âge).

Durant la première année, il y avait significativement moins de sujets dans le groupe Rotarix ayant présenté des gastro-entérites sévères à rotavirus dues à la circulation du rotavirus de type sauvage comparés au groupe placebo pendant les 2 semaines après la 2ème dose jusqu'à un an d'âge (0,0% contre 0,3%), avec une efficacité vaccinale de 100% (IC 95% : 72,2; 100)

L'efficacité protectrice du vaccin après deux doses de Rotarix observée contre les gastro-entérites sévères à rotavirus jusqu'à 2 ans d'âge est présentée dans le tableau suivant:

	Efficacité jusqu'à 2 ans d'âge Rotarix N= 5 263 Placebo N= 5 256
Efficacité vaccinale (%) contre les gastro-entérites à Rotavirus sévères (IC 95%)	
Génotype	Sévère†
G1P[8]	100,0 (80,8;100,0)
G2P[4]	100,0* (<0,0;100,0)
G3P[8]	94,5 (64,9;99,9)
G9P[8]	91,7 (43,8;99,8)
Souches avec le génotype P[8]	95,8 (83,8;99,5)
Souches de rotavirus circulant	96,1 (85,1;99,5)
Efficacité vaccinale (%) contre les gastro-entérites à Rotavirus sévères conduisant à une hospitalisation et/ou un traitement de réhydratation dans une structure médicales [IC 95%]	
Souches de rotavirus circulant	94,2 (82,2;98,8)

† La gastro-entérite sévère était définie par un score ³11 sur l'échelle de Vesikari

* Statistiquement non significatif (p³0,05). Ces données sont à interpréter avec précaution.

Durant la troisième année de vie, il n'y avait aucun cas de gastro-entérites sévères à RV dans le groupe Rotarix (N = 4222) contre 13 (0,3%) dans le groupe placebo (n = 4185). L'efficacité du vaccin était de 100,0% (IC 95%: 67,5; 100,0). Les cas de gastro-entérites sévères à RV étaient dus à des souches RV G1P[8], G2P[4], G3P[8] et G9P[8]. L'incidence des gastro-entérites sévères à RV associée à des génotypes individuels était trop faible pour permettre le calcul de l'efficacité. L'efficacité contre les gastro-entérites sévères à RV conduisant à une hospitalisation a été de 100% (IC 95%: 72,4; 100,0).

L'efficacité protectrice du vaccin après deux doses de Rotarix observée contre les gastro-entérites sévères à rotavirus jusqu'à 2 ans d'âge est présentée dans le tableau suivant :

	Efficacité jusqu'à 2 ans d'âge Rotarix N= 5 263 Placebo N= 5 256
Efficacité vaccinale (%) contre les gastro-entérites à Rotavirus sévères [IC 95%]	
Génotype	Sévère†
G1P[8]	100 [80,8;100]
G2P[4]	100* [<0,0;100]
G3P[8]	94,5 [64,9;99,9]
G9P[8]	91,7 [43,8;99,8]
Souches avec le génotype P[8]	95,8 [83,8;99,5]
Souches de rotavirus circulant	96,1 [85,1;99,5]
Efficacité vaccinale (%) contre les gastro-entérites à Rotavirus sévères conduisant à une hospitalisation et/ou un traitement de réhydratation dans une structure médicales [IC 95%]	
Souches de rotavirus circulant	94,2 [82,2;98,8]

† La gastro-entérite sévère était définie par un score ³11 sur l'échelle de Vesikari

* Statistiquement non significatif (p³0,05). Ces données sont à interpréter avec précaution.

Durant la troisième année de vie, il n'y avait aucun cas de gastro-entérites sévères à RV dans le groupe Rotarix (N = 4 222) contre 13 (0,3%) dans le groupe placebo (n = 4 185). L'efficacité du vaccin était de 100% (IC 95% : 67,5; 100). Les cas de gastro-entérites sévères à RV étaient dus à des souches RV G1P[8], G2P[4], G3P[8] et G9P[8]. L'incidence des gastro-entérites sévères à RV associée à des génotypes individuels était trop faible pour permettre le calcul de l'efficacité. L'efficacité contre les gastro-entérites sévères à RV conduisant à une hospitalisation a été de 100% (IC 95% : 72,4; 100).

Efficacité protectrice de la formulation liquide :

Etant donné que la réponse immunitaire observée après 2 doses de Rotarix formulation liquide était comparable à la réponse immunitaire observée après 2 doses de Rotarix formulation lyophilisée, l'efficacité vaccinale observée avec la formulation lyophilisée peut être transposée à la formulation liquide.

Réponse immunitaire

Le mécanisme immunologique selon lequel Rotarix protège contre les gastro-entérites à rotavirus n'est pas complètement connu. La relation entre les réponses en anticorps après vaccination contre le rotavirus et la protection conte les gastro-entérites à rotavirus n'a pas été établie.

Le tableau suivant montre le pourcentage de sujets initialement séronégatifs au rotavirus (taux en anticorps IgA < 20 U/ml) (par ELISA) ayant un taux sérique en anticorps IgA anti-rotavirus > 20 UI/ml 1 à 2 mois après la seconde dose de vaccin ou placebo, dans les différentes études réalisées avec Rotarix formulation lyophilisée.

Schéma	Etudes conduites en	Vaccin		Placebo	
		N	% > 20 UI/ml [IC 95%]	N	% > 20 UI/ml [IC 95%]
2, 3 mois	France, Allemagne	239	82,8 [77,5 ; 87,4]	127	8,7 [4,4 ; 15,0]
2, 4 mois	Espagne	186	85,5 [79,6 ; 90,2]	89	12,4 [6,3 ; 21,0]
3, 5 mois	Finlande Italie	180	94,4 [90,0 ; 97,3]	114	3,5 [1,0 ; 8,7]
3, 4 mois	République Tchèque	182	84,6 [78,5 ; 89,5]	90	2,2 [0,3 ; 7,8]
2, 3 à 4 mois	Amérique latine, 11 pays	393	77,9 [73,8 ; 81,6]	341	15,1 [11,7 ; 19 ,0]

Efficacité protectrice de la formulation liquide

Etant donné que la réponse immunitaire observée après 2 doses de Rotarix formulation liquide était comparable à la réponse immunitaire observée après 2 doses de Rotarix formulation lyophilisée, l'efficacité vaccinale observée avec la formulation lyophilisée peut être transposée à la formulation liquide.

Réponse immunitaire

Le mécanisme immunologique selon lequel Rotarix protège contre les gastro-entérites à rotavirus n'est pas complètement connu. La relation entre les réponses en anticorps après vaccination contre le rotavirus et la protection conte les gastro-entérites à rotavirus n'a pas été établie.

Le tableau suivant montre le pourcentage de sujets initialement séronégatifs au rotavirus (taux en anticorps IgA < 20 U/ml) (par ELISA) ayant un taux sérique en anticorps IgA anti-rotavirus > 20 UI/ml 1 à 2 mois après la seconde dose de vaccin ou placebo, dans les différentes études réalisées avec Rotarix formulation lyophilisée.

Schéma	Etudes conduites en	Vaccin		Placebo	
		N	% > 20 UI/ml [IC 95%]	N	% > 20 UI/ml [IC 95%]
2, 3 mois	France, Allemagne	239	82,8 [77,5 ; 87,4]	127	8,7 [4,4 ; 15,0]
2, 4 mois	Espagne	186	85,5 [79,6 ; 90,2]	89	12,4 [6,3 ; 21,0]
3, 5 mois	Finlande Italie	180	94,4 [90,0 ; 97,3]	114	3,5 [1,0 ; 8,7]
3, 4 mois	République Tchèque	182	84,6 [78,5 ; 89,5]	90	2,2 [0,3 ; 7,8]
2, 3 à 4 mois	Amérique latine, 11 pays	393	77,9 [73,8 ; 81,6]	341	15,1 [11,7 ; 19 ,0]

10, 14 semaines et 6, 10, 14 semaines (compilés)	Afrique du sud Malawi	221	58,4 [51,6 ; 64,9]	111	22,5 [15,1 ; 31,4]

Dans trois essais comparatifs contrôlés, la réponse immunitaire obtenue avec Rotarix formulation liquide était comparable à celle obtenue avec Rotarix formulation lyophilisée.

Réponse immunitaire chez les nourrissons nés prématurés

Dans une étude clinique réalisée chez des nourrissons nés prématurés, à 27 semaines de grossesse ou plus, l'immunogénicité de Rotarix a été évaluée dans un sous-groupe de 147 sujets et a montré que Rotarix est immunogène dans cette population ; 85,7% (IC 95% : 79,0 ; 90,9) des sujets ont atteint des titres sériques en anticorps IgA anti-rotavirus ≥ 20 UI/ml (par méthode ELISA), un mois après la seconde dose de vaccin.

Efficacité sur le terrain après 2 doses, dans la prévention des gastro-entérites à rotavirus conduisant à une hospitalisation

Pays Période (Age)	Souches Tranche d'âge	N $ (cas/témoins)	Efficacité sur le terrain % [IC 95%]	Durée du suivi
Pays à revenu élevé				
Belgique 2008-2010 < 4 ans	Toutes < 4 ans 3-11 m	160/198	90 [81;95] 91 [75;97] 90 [76; 96)	2,4 ans

10, 14 semaines et 6, 10, 14 semaines (compilés)	Afrique du sud Malawi	221	58,4 [51,6 ; 64,9]	111	22,5 [15,1 ; 31,4]

Dans trois essais comparatifs contrôlés, la réponse immunitaire obtenue avec Rotarix formulation liquide était comparable à celle obtenue avec Rotarix formulation lyophilisée.

Réponse immunitaire chez les nourrissons nés prématurés

Dans une étude clinique réalisée chez des nourrissons nés prématurés, à 27 semaines de grossesse ou plus, l'immunogénicité de Rotarix a été évaluée dans un sous-groupe de 147 sujets et a montré que Rotarix est immunogène dans cette population ; 85,7% (IC 95% : 79,0 ; 90,9) des sujets ont atteint des titres sériques en anticorps IgA anti-rotavirus ³ 20 UI/ml (par méthode ELISA), un mois après la seconde dose de vaccin.

Efficacité sur le terrain

Dans des études observationnelles, l'efficacité sur le terrain a été démontrée contre les gastro-entérites sévères conduisant à l'hospitalisation dues aux rotavirus de génotypes courants G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] et G9P[8] et de génotypes moins courants G9P[4] and G9P[6]. Toutes ces souches sont en circulation à travers le monde.

Efficacité sur le terrain après 2 doses, dans la prévention des gastro-entérites à rotavirus conduisant à une hospitalisation

Pays Période	Tranche d'âge	N (1) (cas/témoins)	Souches	Efficacité sur le terrain % [IC 95%]
Pays à revenu élevé				
Belgique 2008-2010(2)	< 4 ans 3-11 m	160/198	Toutes	90 [81;95] 91 [75;97]
	< 4 ans	41/53	G1P[8]	95 [78;99]

	G1P[8]	41/53	95 [78;99]	
	G2P[4] < 4 ans 3-11 m	80/103	85 [64;94] 83 [11;96] ‡ 86 [58; 95] ‡	
Brésil (Belém) 2008-2009 < 3 ans	Toutes 3-11 m ≥ 12 m	249/249 £	76 [58; 86] 96 [68; 99] 65 [37; 81)	1 an
	G2P[4] 3-11 m ≥ 12 m	222/222 £	75 [57; 86] 95 [66; 99] ‡ 64 [34; 81] ‡	
Brésil (Recife) 2006-2008 < 5 ans	Toutes 6-11 m ≥12 m	NA §	NA 81 [47; 93] 5 [<0; 69] *	2,5 ans
	G2P[4] 6-11 m ≥ 12 m	61/424 §	NA 85 [54; 95] 5 [<0; 69]*	
	Toutes 6-11 m ≥12 m	NA †	NA 80 [48; 92] 41 [<0; 81] *	
	G2P[4] 6-11 m ≥ 12 m	61/371 †	NA 83 [51; 94] 41 [<0; 81] *	
Singapour 2008-2010(2)	Toutes	136/272	84 [32;96]	2 ans
	G1P[8]	89/89	91 [30;99]	
Autres études				
El Salvador 2007-2009	Toutes 6-11 m	251/770 £	76 [64; 84] ** 83 [68; 91]	2,5 ans

	< 4 ans 3-11 m	80/103	G2P[4]	85 [64;94] 83 [11;96](3)
	< 4 ans	12/13	G3P[8]	87* [<0;98](3)
	< 4 ans	16/17	G4P[8]	90 [19;99](3)
Singapour 2008-2010(2)	< 5 ans	136/272	Toutes	84 [32;96]
		89/89	G1P[8]	91 [30;99]
Taïwan 2009-2011	< 3 ans	184/1623(4)	Toutes G1P[8]	92 [75;98] 95 [69;100]
USA 2010-2011	< 2 ans	85/1062(5)	Toutes G1P[8] G2P[4]	85 [73;92] 88 [68;95] 88 [68;95]
	8-11 m		Toutes	89 [48;98]
USA 2009-2011	< 5 ans	74/255(4)	Toutes	68 [34;85]
Pays à revenu intermédiaire				
Bolivie 2010-2011	< 3 ans 6-11 m	300/974	Toutes	77 [65;84](6) 77 [51;89]
	< 3 ans 6-11 m		G9P[8]	85 [69;93] 90 [65;97]
	< 3 ans		G3P[8]	93 [70;98]
			G2P[4]	69 [14;89]
			G9P[6]	87 [19;98]
Brésil 2008-2011	< 2 ans	115/1481	Toutes	72 [44;85](6)
			G1P[8]	89 [78;95]

< 2 ans	≥ 12 m		59 [27; 77]	

m: mois

NA: Non disponible

$ Le nombre de cas et témoins complètement vaccinés (2 doses) ou non vaccinés est présenté.

£ L'efficacité sur le terrain du vaccin a été calculée en utilisant des témoins provenant du voisinage.

§ L'efficacité sur le terrain du vaccin a été calculée en utilisant des témoins hospitalisés non infectés par le rotavirus.

† L'efficacité sur le terrain du vaccin a été calculée en utilisant des patients témoins hospitalisés pour une infection aiguë des voies respiratoires.

* Non statistiquement significatif (p ≥ 0,05). Ces données doivent être interprétées avec prudence.

** Chez les sujets n'ayant pas reçu le schéma vaccinal complet, l'efficacité sur le terrain après une dose était de 51% (IC 95% 26;67).

‡ Données issues d'une analyse post-hoc.

			G2P[4]	76 [64;84]
Brésil 2008-2009(2)	< 3 ans 3-11 m	249/249(5)	Toutes	76 [58;86] 96 [68;99]
	3-11 m	222/222(5)	G2P[4]	75 [57;86] 95 [66;99](3)
Salvador 2007-2009	< 2 ans 6-11 m	251/770(5)	Toutes	76 [64;84](6) 83 [68;91]
Guatemala 2012-2013	< 4 ans	NA(7)	Toutes	63 [23;82]
Mexique 2010	< 2 ans	9/17(5)	G9P[4]	94 [16;100]
Pays à revenu faible				
Malawi 2012-2014	< 2 ans	81/286(5)	Toutes	63 [23;83]

m: mois

*Non statistiquement significatif (P ≥ 0,05). Ces données doivent être interprétées avec prudence.

(1) Le nombre de cas et de témoins complètement vaccinés (2 doses) ou non vaccinés est présenté.

(2) Etudes soutenues par GSK

(3) Données issues d'une analyse post-hoc

(4) L'efficacité sur le terrain du vaccin a été calculée en utilisant des témoins hospitalisés non infectés par le rotavirus (les estimations de l'étude réalisée à Taïwan ont été calculées en utilisant de façon combinée des témoins hospitalisés non infectés par le rotavirus et des témoins hospitalisés ne présentant pas de diarrhée).

(5) L'efficacité sur le terrain du vaccin a été calculée en utilisant des témoins provenant du voisinage.

	(6) Chez les sujets n'ayant pas reçu le schéma vaccinal complet, l'efficacité sur le terrain après une dose était comprise entre 51% (IC 95% : 26;67, au Salvador) et 60% (IC 95% : 37;75, au Brésil). (7) NA : non disponible. L'efficacité sur le terrain du vaccin est basée sur 41 cas ayant reçu le schéma vaccinal complet et sur 175 cas témoins ayant reçu le schéma vaccinal complet
Impact sur la mortalité§ Les études d'impact avec Rotarix menées au Panama, au Brésil et au Mexique ont montré une diminution de la mortalité pour diarrhée de toutes causes allant de 22% à 56% chez les enfants de moins de 5 ans, dans les 2 à 3 ans après l'introduction du vaccin.	Impact sur la mortalité§ Les études d'impact avec Rotarix menées au Panama, au Brésil et au Mexique ont montré une diminution de la mortalité pour diarrhée de toutes causes allant de 17% à 73% chez les enfants de moins de 5 ans, dans les 2 à 4 ans après l'introduction du vaccin.
Impact sur les hospitalisations § Dans une étude rétrospective de base de données menée en Belgique chez les enfants de 5 ans et moins, l'impact direct et indirect de la vaccination par Rotarix sur les hospitalisations liées au rotavirus allaient de 64% (IC 95%: 49; 76) à 80% (IC 95% : 77; 83) deux ans après l'introduction du vaccin. Des études similaires au Brésil, en Australie et au Salvador ont montré une réduction de 59%, 75% et 81%, respectivement. De plus, trois études d'impact sur les hospitalisations pour diarrhée de toutes causes menées en Amérique latine ont montré une réduction de 29% à 37% deux ans après l'introduction du vaccin. § NOTE: Les études d'impact visent à établir une relation temporelle, mais pas une relation causale entre la maladie et la vaccination. Les fluctuations naturelles de l'incidence de la maladie peuvent également influencer l'effet temporel observé.	Impact sur les hospitalisations§ Dans une étude rétrospective de base de données menée en Belgique chez les enfants de 5 ans et moins, l'impact direct et indirect de la vaccination par Rotarix sur les hospitalisations liées au rotavirus allaient de 64% (IC 95% : 49; 76) à 80% (IC 95% : 77; 83) deux ans après l'introduction du vaccin. Des études similaires en Arménie, Australie, Brésil, Canada, Salvador et Zambie ont montré une réduction de 45% à 93% entre 2 et 4 ans après l'introduction du vaccin. De plus, neuf études d'impact sur les hospitalisations pour diarrhée de toutes causes menées en Afrique, Amérique latine ont montré une réduction de 14% à 57% entre 2 et 5 ans après l'introduction du vaccin. § NOTE: Les études d'impact visent à établir une relation temporelle, mais pas une relation causale entre la maladie et la vaccination. Les fluctuations naturelles de l'incidence de la maladie peuvent également influencer l'effet temporel observé.