

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Vaccin rotavirus (vivant)

ROTATEQ,

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 32 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 HAS¹ 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 ROTATEQ 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 aiguë (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	ROTATEQ est indiqué pour l'immunisation active des nourrissons de l'âge de 6 semaines à 32 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus.
SMR	IMPORTANT
ASMR	Compte tenu : – des données cliniques ayant démontré une efficacité vaccinale (réduction du risque de gastro-entérites aiguës à rotavirus [GEA-RV] sévères chez les enfants âgés de moins de 1 an, de 97 %) ; – 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 1^{ère} 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 ROTATEQ, 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 32 semaines.
ISP	ROTATEQ, 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 ROTATEQ 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 aiguë (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 ROTATEQ est d'environ 737 000 nourrissons âgés de 6 semaines à 32 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. Indication	8
3. Posologie	8
4. Comparateurs cliniquement pertinents	10
4.1 Médicaments	10
4.2 Comparateurs non médicamenteux	10
5. Rappel des précédentes évaluations	11
6. Analyse des données disponibles	11
6.1 Rappel des précédentes conclusions de la Commission ⁵	13
6.2 Résumé & discussion	14
6.3 Programme d'études	17
7. Place dans la stratégie thérapeutique⁶	17
8. Conclusions de la Commission	20
8.1 Service Médical Rendu	20
8.2 Amélioration du Service Médical Rendu	21
8.3 Population cible	21
9. Autres Recommandations de la Commission	23
10. Informations administratives et réglementaires	24
11. Annexe	24

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 ROTATEQ, vaccin rotavirus (vivant) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le vaccin ROTATEQ, vaccin vivant atténué pentavalent recombinant humain-bovin², a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 27 juin 2006 pour l'immunisation active des nourrissons de l'âge de 6 semaines à 32 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus.

Un deuxième vaccin oral, vivant atténué indiqué dans la prévention des infections à rotavirus est commercialisé en France depuis 2008 : ROTARIX, vaccin monovalent d'origine humaine³.

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 (GEA-RV) selon un schéma vaccinal à trois doses pour ROTATEQ. Cette recommandation s'était fondée sur la reconnaissance d'un poids important des gastroentérites aiguës à rotavirus 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 oraux⁴.

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 générale⁵. Dans son avis du 1^{er} avril 2015, la Commission de transparence (CT) a rendu un avis défavorable au remboursement du vaccin ROTATEQ dans la prévention des gastroentérites à rotavirus chez les nourrissons⁶.

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 ROTATEQ en décembre 2015 (cf. Annexe 1), soulignant notamment l'information des professionnels de santé et des parents sur l'augmentation du risque d'invagination intestinale aiguë (IIA) post-vaccinal.

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 EuroRotaNet⁷.

En date du 23/06/2022, 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'utilisation⁸.

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

³ ROTARIX contient la souche RIX 4414 produite sur cellules Vero à partir de la souche parente 89-12 de type G1P[8].

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 ROTATEQ. 01/04/2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2009666/fr/rotateq-vaccin-anti-rotavirus-vaccin-rotavirus-vivant [Consulté le 13/06/2022].

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.

2. Indication

« ROTATEQ est indiqué pour l'immunisation active des nourrissons de l'âge de 6 semaines à 32 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP).

ROTATEQ doit être utilisé sur la base des recommandations officielles. »

3. Posologie

« Posologie

De la naissance à 6 semaines

ROTATEQ n'est pas indiqué dans cette tranche d'âge.

La tolérance et l'efficacité de ROTATEQ chez des sujets âgés de moins de 6 semaines n'ont pas été évaluées.

De 6 à 32 semaines

Le schéma de vaccination est en 3 doses.

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

ROTATEQ peut être administré à des nourrissons nés prématurés, à condition que la durée de la grossesse soit de 25 semaines au moins. Ces nourrissons doivent recevoir la première dose de ROTATEQ au moins 6 semaines après leur naissance. Voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP.

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

Il est préférable que le schéma de vaccination en 3 doses soit terminé à l'âge de 20-22 semaines. Si nécessaire, la troisième (dernière) dose peut être faite jusqu'à l'âge de 32 semaines (voir rubrique 5.1 du RCP). Il n'existe pas de données sur l'interchangeabilité de ROTATEQ avec un autre vaccin rotavirus. Il est recommandé que les enfants qui ont reçu une première dose de ROTATEQ continuent de recevoir ce même vaccin pour les doses suivantes.

Si une dose incomplète a été avalée de façon certaine ou fortement probable, (par exemple si le nourrisson recrache ou régurgite le vaccin), une dose unique de remplacement peut être donnée lors de la même consultation, cependant cette pratique n'a pas été étudiée dans des essais cliniques. Si l'incident se reproduit, une dose additionnelle ne doit pas être donnée.

Il n'est pas recommandé d'administrer de dose supplémentaire après avoir terminé le schéma de vaccination en 3 doses (voir en rubriques 4.4 et 5.1 du RCP les informations disponibles sur la durée de la protection).

De 33 semaines à 18 ans

ROTATEQ n'est pas indiqué dans cette tranche d'âge.

Mode d'administration

ROTATEQ est utilisé en administration orale uniquement.

ROTATEQ NE DOIT JAMAIS ETRE INJECTE.

ROTATEQ peut être administré sans précaution particulière vis à vis de la nourriture, des liquides ou du lait maternel.

Voir rubrique 6.6 du RCP pour les instructions d'administration. »

4. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de ROTATEQ, vaccin rotavirus (vivant) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans l'immunisation active des nourrissons de l'âge de 6 semaines à 32 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus.

4.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non/ en cours
ROTARIX (vaccin monovalent rotavirus vivant) <i>GlaxoSmithKline</i>	Oui	Immunisation active des nourrissons âgés de 6 à 24 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 ROTATEQ, vaccin rotavirus (vivant) dans l'indication AMM évalué est le vaccin monovalent ROTARIX.

5. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis	01/04/2015
(motif de la demande)	Inscription
Indication	« ROTATEQ est indiqué pour l'immunisation active des nourrissons de l'âge de 6 semaines à 32 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 ROTATEQ est recommandée pour les nourrissons âgés de moins de 6 mois avec un schéma vaccinal à 3 doses (2, 3 et 4 mois de vie). 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 pentavalent rotavirus (vivant), ROTATEQ⁸.

Il s'agit :

- Une étude de phase III (**REST**⁹), contrôlée *versus* placebo, randomisée, double-aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de trois doses de ROTATEQ contre les GEA-RV survenant au moins 14 jours après l'administration de la troisième dose et jusqu'à la fin de la saison épidémique suivant la vaccination chez des nourrissons âgés de 6 à 12 semaines au moment de l'administration de la première dose et sans comorbidité ;
- Une étude de cohorte (**IVANHOE**¹⁰) ayant évalué l'impact d'une campagne de vaccination (saison épidémique 2008-2009 en France, région de Brest) par ROTATEQ ;
- Une méta-analyse du Comité permanent de la vaccination allemand (**Ständigen Impfkommision, STIKO**¹¹) ayant étudié l'efficacité en pratique courante et/ou l'impact de la vaccination antirotavirus ;

⁹ Vesikari T et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. N Engl J Med 2006;354(1):23-33

¹⁰ Gagneur, A et al. Impact of rotavirus vaccination on hospitalizations for rotavirus diarrhea: The IVANHOE study. Vaccine, 2011; 29: 3753-59.

¹¹ Koch J, et al. Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. Bundesgesundheitsbl 2013; 56: 957-84.

- Une méta-analyse Cochrane¹² 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 2019¹³ et celle de 2012¹⁴ ;
- 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^{15,16,17,18,19,20}, et 1 revue systématique sans méta-analyse de nombreuses études observationnelles²¹ 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, des consultations ambulatoires pour GEA-RV ou GEA toutes causes et des infections nosocomiales ;
- Deux méta-analyses^{22,23} ayant évalué l'efficacité indirecte de la vaccination en vie réelle chez des enfants non vaccinés, éligibles ou non à la vaccination ;
- Une méta-analyse²⁴ ayant évalué le risque d'invagination intestinale aiguë après vaccination rotavirus à partir de 10 études observationnelles utilisant la méthode « *Self Controlled Case Series* » publiées entre 2002 et 2016 ;
- Une méta-analyse²⁵ ayant évalué le risque d'invagination intestinale aiguë 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 ;

¹² Bergman H et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. The Cochrane database of systematic reviews 2021;11:CD008521.

¹³ Soares-Weiser K et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. The Cochrane database of systematic reviews 2019;2019(10).

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

¹⁵ 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.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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.

¹⁸ 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.

¹⁹ 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).

²⁰ 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.

²¹ Karafillakis E et al. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006–2014. Vaccine 2015;33(18):2097-107.

²² 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.

²³ Pollard SL et al. Estimating the herd immunity effect of rotavirus vaccine. Vaccine 2015;33(32):3795-800.

²⁴ Koch J et al. Risk of intussusception after rotavirus vaccination. Deutsches Arzteblatt Int 2017;114(15):255-62.

²⁵ Rosillon D et al. Risk of intussusception after rotavirus vaccination: Meta-analysis of postlicensure studies. Pediatric Infect Dis J 2015;34(7):763-8.

- Un rapport du *Center for Disease Control and prevention* (CDC) des Etats-Unis²⁶ 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 systématique de la littérature²⁷ 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 Commission⁶

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

Les données d'efficacité issues de l'étude REST⁹ permettent d'estimer l'efficacité vaccinale vis-à-vis des GEA-RV à 74,0 % (IC 95 % [66,8 ; 79,9]) soit une réduction absolue de 136,9 cas pour 1 000 personnes-année. Au total, les études cliniques menées dans les pays de faible ou très faible mortalité²⁸ ont montré une efficacité de ROTATEQ contre les GEA-RV sévères de 87 % (RR = 0,13 ; IC 95 % [0,04 ; 0,45]) chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois et de 82 % (RR = 0,18 ; IC 95 % [0,07 ; 0,50]) chez les nourrissons âgés de moins de 24 mois. L'efficacité vaccinale contre les GEA sévères toutes causes confondues a été de 72 % (RR = 0,28 ; IC 95% [0,16 ; 0,48]) chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois et de 96 % (RR = 0,04 ; IC 95 % [0,00 ; 0,70]) chez ceux de moins de 24 mois.

Les études épidémiologiques^{10,11} 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 ;
 - 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 ;

²⁶ 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.

²⁷ 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.

²⁸ La classification OMS répartit les régions du monde en 5 strates en fonction du niveau de mortalité des enfants et des adultes : strate A (1er quintile), très faible mortalité ; strate B, faible mortalité ; strate C, faible mortalité ; strate D, forte mortalité ; strate E (dernier quintile), très forte mortalité.

- 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 à 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 alitique 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 32 semaines est résumée ci-après.

→ Efficacité

Données des essais cliniques

La méta-analyse d'essais contrôlés randomisés réalisée par la Cochrane en 2021¹² dans les pays à faible mortalité infantile, a montré une efficacité vaccinale de ROTATEQ sur la réduction du risque de GEA-RV sévères chez les enfants âgés de moins de 1 an, de 97 % (RR = 0,03, IC 95% : [0,01 ; 0,11], 7 688 sujets).

Données des études en vie réelle

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

ROTATEQ 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 GEA¹⁵ a estimé l'efficacité vaccinale en vie réelle chez des enfants âgés de moins de 5 ans atteints de GEA-RV toutes sévérités à 86 % ; IC 95% : [82 ; 89] (20 études) pour ROTATEQ et à 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 a varié de 65 à 84 % chez les enfants éligibles en période post-vaccination.

Les résultats stratifiés par groupes d'âge ont montré que l'efficacité de la vaccination ne décroît pas au moins durant la deuxième année de vie. Des analyses stratifiées en fonction du statut socio-économique, ont montré que l'impact de la vaccination pourrait être plus important chez les plus défavorisés par rapport aux moins 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, etc... Les estimations de l'efficacité en vie réelle doivent donc être interprétées avec précaution, car il reste délicat de déterminer des liens 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 a été 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^{22,23} 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 ROTATEQ 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 séro groupe 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 Cochrane¹² n'a pas mis 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.²⁴ 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 comparables entre les deux vaccins et du même ordre de grandeur dans une autre méta-analyse conduite par Rosillon et al.²⁵, que ce soit pour ROTARIX avec un RR = 5,4 ; IC 95% : [3,9 ; 7,4] après la 1ère dose et RR = 1,8 ; IC 95% : [1,3 ; 2,5] après la 2ème dose ou pour ROTATEQ avec un RR = 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 de Koch et al.²⁴, le risque additionnel d'IIA après la 1ère dose a été 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, reposant notamment sur le rapport du CDC des Etats-Unis²⁶, sur la méta-analyse récente de Bergman et al.¹² et sur une revue systématique de la littérature de Gigendil et al.²⁷ n'ont pas identifié de risques inattendus liés au vaccin 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 de pharmacovigilance disponibles au niveau français, européen et mondial, aucun signal de sécurité particulier n'a été mis en évidence. Les derniers avis du PRAC sur les PSUR de ROTATEQ (8 juillet 2021) ont conclu à une balance bénéfique/risque favorable, sans aucun signal de sécurité particulier. La surveillance de ce vaccin continue, avec un nouveau rapport PSUR attendus pour mai 2024.

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 ROTATEQ, 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 EuroRotaNet²⁹.

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 ROTATEQ, 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, ROTATEQ, 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 32 semaines.

6.3 Programme d'études

Sans objet.

7. Place dans la stratégie thérapeutique⁸

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

²⁹ www.eurorotanet.net

(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 ROTATEQ, vaccin rotavirus (vivant) dans la stratégie thérapeutique :

La Commission de la Transparence considère que ROTATEQ 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 aiguë (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 gastroentérites aiguës à rotavirus représentent 14 et 35 % 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, entraîner une déshydratation sévère, mais aussi de façon exceptionnelle des invaginations intestinales aiguës. Selon les données disponibles, le nombre de décès liés à une gastroentérite à rotavirus chez les enfants âgés de moins de 3 ans est estimé à 16 sur la période de 2014 à 2019, soit 3,2 décès par saison attribuable au rotavirus.
- La spécialité ROTATEQ, 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 32 semaines, sous réserve du respect des conditions d'utilisation optimales selon les recommandations en vigueur.
- Il existe une alternative vaccinale : ROTARIX, vaccin rotavirus monovalent, indiqué chez les nourrissons âgés de 6 à 24 semaines.
- ROTATEQ, 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'hygiène (lavage des mains, nettoyage des surfaces) ;
- d'un impact supplémentaire de la spécialité ROTATEQ 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) ;

ROTATEQ, 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 ROTATEQ est IMPORTANT dans l'immunisation active des nourrissons de l'âge de 6 semaines à 32 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus 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 32 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 aiguës à rotavirus [GEA-RV] sévères chez les enfants âgés de moins de 1 an, de 97 %) ;
- 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 ROTATEQ, 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 32 semaines.

8.3 Population cible

La population cible de ROTATEQ, vaccin rotavirus (vivant) est représentée par les nourrissons de l'âge de 6 semaines à 32 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 2021³⁰.

³⁰ 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].

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

- les malformations congénitales de l'appareil gastro-intestinal qui touchent 811 enfants sur 19 % des naissances³¹, 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 naissances³², soit environ 150 nourrissons en 2021.

Ainsi, la population cible de ROTATEQ est donc d'environ 736 850 nourrissons âgés de 6 semaines à 32 semaines chaque année.

³¹ 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].

³² 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].

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 ;
 - 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* : 22 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	ROTATEQ, vaccin rotavirus (vivant), solution buvable – B/1 solution en tube unidose de 2 ml (CIP : 34009 376 223 6 3) – B/10 solution en tube unidose de 2 ml (CIP : 34009 569 709 8 8)
Demandeur	MSD Vaccins
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 27 juin 2006
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 J07BH02 Rotavirus, Pentavalent, Vivant, Réassortant

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

11. Annexe

Annexe 1. Modifications de RCP intervenues depuis la soumission du précédent dossier à la Commission de transparence (février 2014)

Ajout au RCP

Modification au RCP

Suppression au RC

ROTATEQ, 29 juin 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT RotaTeq, solution buvable Vaccin Rotavirus, vivant	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT RotaTeq solution buvable Vaccin Rotavirus (vivant)
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Une dose (2 ml) contient : type de Rotavirus* G1.....au minimum 2,2 x 106 UI1, 2 type de Rotavirus* G2.....au minimum 2,8 x 106 UI1, 2 type de Rotavirus* G3.....au minimum 2,2 x 106 UI1, 2 type de Rotavirus* G4au minimum 2,0 x 106 UI1, 2 type de Rotavirus* P1A[8]au minimum 2,3 x 106 UI1, 2 * rotavirus réassortants humain-bovin (vivant), produits sur cellules Vero 1 Unités Infectieuses 2 Limite inférieure de l'intervalle de confiance (p = 0,95) Excipient à effet notoire : Ce vaccin contient 1080 mg de saccharose (voir rubrique 4.4). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Une dose (2 ml) contient : type de Rotavirus* G1 au minimum 2,2 x 106 UI1, 2 type de Rotavirus* G2 au minimum 2,8 x 106 UI1, 2 type de Rotavirus* G3 au minimum 2,2 x 106 UI1, 2 type de Rotavirus* G4 au minimum 2,0 x 106 UI1, 2 type de Rotavirus* P1A[8] au minimum 2,3 x 106 UI1, 2 * rotavirus réassortants humain-bovin (vivant), produits sur cellules Vero 1 Unités Infectieuses 2 Limite inférieure de l'intervalle de confiance (p = 0,95) Excipients à effet notoire Ce vaccin contient 1080 milligrammes de saccharose et 37,6 milligrammes de sodium (voir rubrique 4.4). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
3. FORME PHARMACEUTIQUE Solution buvable Liquide clair, jaune pâle, pouvant avoir une teinte rosée	3. FORME PHARMACEUTIQUE Solution buvable Liquide clair, jaune pâle, pouvant avoir une teinte rosée
4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques RotaTeq est indiqué pour l'immunisation active des nourrissons de l'âge de 6 semaines à 32 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1). RotaTeq doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.	4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques RotaTeq est indiqué pour l'immunisation active des nourrissons de l'âge de 6 semaines à 32 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1). RotaTeq doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

De la naissance à 6 semaines

RotaTeq n'est pas indiqué dans cette tranche d'âge

La tolérance et l'efficacité de RotaTeq chez des sujets âgés de moins de 6 semaines n'ont pas été évaluées.

De 6 à 32 semaines

Le schéma de vaccination est en 3 doses.

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

RotaTeq peut être administré à des nourrissons nés prématurés, à condition que la durée de la grossesse soit de 25 semaines au moins. Ces nourrissons doivent recevoir la première dose de RotaTeq au moins 6 semaines après leur naissance. Voir rubriques 4.4 et 5.1.

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

Il est préférable que le schéma de vaccination en 3 doses soit terminé à l'âge de 20-22 semaines. Si nécessaire, la troisième (dernière) dose peut être faite jusqu'à l'âge de 32 semaines (voir rubrique 5.1).

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

Si une dose incomplète a été avalée de façon certaine ou fortement probable, (par exemple si le nourrisson recrache ou régurgite le vaccin), une dose unique de remplacement peut être donnée lors de la même consultation, cependant cette pratique n'a pas été étudiée dans des essais cliniques. Si l'incident se reproduit, une dose additionnelle ne doit pas être donnée.

Il n'est pas recommandé d'administrer de dose supplémentaire après avoir terminé le schéma de vaccination en 3 doses (voir en rubriques 4.4 et 5.1 les informations disponibles sur la durée de la protection).

De 33 semaines à 18 ans

RotaTeq n'est pas indiqué dans cette tranche d'âge.

Mode d'administration

RotaTeq est utilisé en administration orale uniquement.

RotaTeq NE DOIT JAMAIS ETRE INJECTE.

RotaTeq peut être administré sans précaution particulière vis à vis de la nourriture, des liquides ou du lait maternel.

Voir rubrique 6.6 pour les instructions d'administration.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

De la naissance à 6 semaines

RotaTeq n'est pas indiqué dans cette tranche d'âge

La tolérance et l'efficacité de RotaTeq chez des sujets âgés de moins de 6 semaines n'ont pas été évaluées.

De 6 à 32 semaines

Le schéma de vaccination est en 3 doses.

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

RotaTeq peut être administré à des nourrissons nés prématurés, à condition que la durée de la grossesse soit de 25 semaines au moins. Ces nourrissons doivent recevoir la première dose de RotaTeq au moins 6 semaines après leur naissance. Voir rubriques 4.4 et 5.1.

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

Il est préférable que le schéma de vaccination en 3 doses soit terminé à l'âge de 20-22 semaines. Si nécessaire, la troisième (dernière) dose peut être faite jusqu'à l'âge de 32 semaines (voir rubrique 5.1).

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

Si une dose incomplète a été avalée de façon certaine ou fortement probable, (par exemple si le nourrisson recrache ou régurgite le vaccin), une dose unique de remplacement peut être donnée lors de la même consultation, cependant cette pratique n'a pas été étudiée dans des essais cliniques. Si l'incident se reproduit, une dose additionnelle ne doit pas être donnée.

Il n'est pas recommandé d'administrer de dose supplémentaire après avoir terminé le schéma de vaccination en 3 doses (voir en rubriques 4.4 et 5.1 les informations disponibles sur la durée de la protection).

De 33 semaines à 18 ans

RotaTeq n'est pas indiqué dans cette tranche d'âge.

Mode d'administration

RotaTeq est utilisé en administration orale uniquement.

RotaTeq NE DOIT JAMAIS ETRE INJECTE.

RotaTeq peut être administré sans précaution particulière vis à vis de la nourriture, des liquides ou du lait maternel.

Voir rubrique 6.6 pour les instructions d'administration.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité suite à une précédente administration de vaccin rotavirus.

Antécédent d'invagination intestinale.

Nourrissons ayant une malformation congénitale de l'appareil gastro-intestinal pouvant prédisposer à une invagination intestinale.

Nourrissons ayant une immunodépression connue ou suspectée (voir rubrique 4.4 et 4.8).

L'administration de RotaTeq doit être différée chez les nourrissons ayant une maladie fébrile sévère aiguë grave. Une infection bénigne n'est pas une contre-indication à la vaccination.

L'administration de RotaTeq doit être différée chez les sujets présentant une diarrhée aiguë ou des vomissements.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme avec tous les vaccins, un traitement médical approprié doit toujours être disponible immédiatement, en cas de rares réactions anaphylactiques survenant après l'administration du vaccin (voir rubrique 4.8).

Il n'existe pas de données de tolérance ou d'efficacité issues des essais cliniques sur l'administration de RotaTeq à des nourrissons immunodéprimés, des nourrissons infectés par le VIH ou des nourrissons qui ont reçu une transfusion sanguine ou des immunoglobulines dans les 42 jours précédant l'administration de RotaTeq. Une infection asymptomatique par le VIH ne devrait pas affecter la tolérance ou l'efficacité de RotaTeq. Cependant, en l'absence de données suffisantes, l'administration de RotaTeq à des nourrissons ayant une infection asymptomatique par le VIH n'est pas recommandée.

Des cas de gastro-entérites associés au virus vaccinal ont été rapportés après la mise sur le marché chez des nourrissons présentant un déficit immunitaire combiné sévère (DICS, voir rubrique 4.3).

Au cours des études cliniques, RotaTeq a été éliminé dans les selles de 8,9 % des nourrissons vaccinés, presque exclusivement dans la semaine suivant la première dose et chez un seul nourrisson (0.3 %) après la troisième dose.

Le pic d'élimination est observé dans les 7 jours suivant l'administration de la dose. La transmission de souches virales vaccinales à des sujets contacts non-vaccinés a été observée après mise sur le marché. RotaTeq devra être administré avec précaution chez les sujets en contact étroit avec des patients immunodéprimés (sujets présentant une pathologie maligne ou tout type d'immunodépression, sujets recevant une thérapie immunosuppressive). De plus, les personnes s'occupant d'enfants récemment vaccinés doivent soigneusement observer des règles d'hygiène, en particulier lors de

contacts avec des selles.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité suite à une précédente administration de vaccin rotavirus.

Antécédent d'invagination intestinale.

Nourrissons ayant une malformation congénitale de l'appareil gastro-intestinal pouvant prédisposer à une invagination intestinale.

Nourrissons ayant une immunodépression connue ou suspectée (voir rubrique 4.4 et 4.8).

L'administration de RotaTeq doit être différée chez les nourrissons ayant une maladie fébrile sévère aiguë grave. Une infection bénigne n'est pas une contre-indication à la vaccination.

L'administration de RotaTeq doit être différée chez les sujets présentant une diarrhée aiguë ou des vomissements.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Comme avec tous les vaccins, un traitement médical approprié doit toujours être disponible immédiatement, en cas de rares réactions anaphylactiques survenant après l'administration du vaccin (voir rubrique 4.8).

Il n'existe pas de données de tolérance ou d'efficacité issues des essais cliniques sur l'administration de RotaTeq à des nourrissons immunodéprimés, des nourrissons exposés in utero à un traitement immunosuppresseur, des nourrissons infectés par le VIH ou des nourrissons qui ont reçu une transfusion sanguine ou des immunoglobulines dans les 42 jours précédant l'administration de RotaTeq. Une infection asymptomatique par le VIH ne devrait pas affecter la tolérance ou l'efficacité de RotaTeq. Cependant, en l'absence de données suffisantes, l'administration de RotaTeq à des nourrissons ayant une infection asymptomatique par le VIH n'est pas recommandée. L'administration de RotaTeq à des nourrissons qui ont été exposés in utero à un traitement immunosuppresseur doit être fondée sur une évaluation approfondie des bénéfices et des risques potentiels.

Des cas de gastro-entérites associés au virus vaccinal ont été rapportés après la mise sur le marché chez des nourrissons présentant un déficit immunitaire combiné sévère (DICS, voir rubrique 4.3).

Au cours des études cliniques, RotaTeq a été éliminé dans les selles de 8,9 % des nourrissons vaccinés, presque exclusivement dans la semaine suivant la première dose et chez un seul nourrisson (0.3 %) après la troisième dose.

Le pic d'élimination est observé dans les 7 jours suivant l'administration de la dose. La transmission de souches virales vaccinales à des sujets contacts non-vaccinés a été observée après mise sur le marché. RotaTeq devra être administré avec précaution chez

Dans une étude clinique, RotaTeq a été administré à environ 1 000 nourrissons prématurés, nés après une grossesse de 25 à 36 semaines. La première dose a été administrée 6 semaines après la naissance.

La tolérance et l'efficacité de RotaTeq ont été comparables entre ce sous-groupe de nourrissons et la population de nourrissons nés à terme. Toutefois, parmi ces environ 1 000 enfants, 19 sont nés après une grossesse comprise entre 25 et 28 semaines, 55 sont nés après une grossesse comprise entre 29 et 31 semaines, les autres nourrissons étant nés après une grossesse comprise entre 32 et 36 semaines.

Voir rubriques 4.2 et 5.1.

Il n'a pas été observé d'augmentation du risque d'invagination intestinale dans les études cliniques après l'administration de RotaTeq comparativement au placebo. Cependant, une faible augmentation du risque d'invagination intestinale dans la période des 31 jours, principalement dans les 7 jours suivant l'administration de la première dose de RotaTeq, ne peut pas être exclue. Ainsi, par précaution, les professionnels de santé doivent surveiller tout symptôme évoquant une invagination intestinale (douleur abdominale sévère, vomissements persistants, selles sanglantes, ballonnement abdominal et/ou forte fièvre). Il doit être recommandé aux parents ou tuteurs de signaler immédiatement de tels symptômes.

La tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les nourrissons présentant une maladie évolutive du système gastro-intestinal (incluant une diarrhée chronique) ou un retard de croissance.

L'administration de RotaTeq doit être envisagée avec précaution chez ces nourrissons quand, selon l'avis du médecin, ne pas vacciner entraîne un plus grand risque.

Le niveau de protection conféré par RotaTeq est basé sur l'administration d'un schéma de vaccination en 3 doses. Comme avec d'autres vaccins, la vaccination avec RotaTeq peut ne pas protéger complètement tous les sujets. RotaTeq ne protège pas contre les gastro-entérites dues à des agents pathogènes autres que le rotavirus.

Des essais cliniques d'efficacité contre les gastro-entérites à rotavirus ont été réalisés en Europe, aux États Unis, en Amérique Latine et en Asie. Lors de ces essais, G1P[8] était le géotype de rotavirus qui a le plus communément circulé, tandis que les géotypes de rotavirus G2P[4], G3P[8], G4P[8] et G9P[8] étaient moins souvent identifiés. L'étendue de la protection que RotaTeq peut conférer contre d'autres géotypes de rotavirus et dans d'autres populations n'est pas connue.

L'utilisation de RotaTeq en prophylaxie après exposition au rotavirus n'a pas été étudiée.

RotaTeq contient du saccharose. Les patients qui présentent des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, une malabsorption du glucose-galactose ou une insuffisance en saccharase isomaltase ne doivent pas recevoir ce vaccin (voir rubrique 2).

Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72 h doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.

les sujets en contact étroit avec des patients immunodéprimés (sujets présentant une pathologie maligne ou tout type d'immunodépression, sujets recevant une thérapie immunosuppressive). De plus, les personnes s'occupant d'enfants récemment vaccinés doivent soigneusement observer des règles d'hygiène, en particulier lors de contacts avec des selles.

Dans une étude clinique, RotaTeq a été administré à environ 1 000 nourrissons prématurés, nés après une grossesse de 25 à 36 semaines. La première dose a été administrée 6 semaines après la naissance.

La tolérance et l'efficacité de RotaTeq ont été comparables entre ce sous-groupe de nourrissons et la population de nourrissons nés à terme. Toutefois, parmi ces environ 1 000 enfants, 19 sont nés après une grossesse comprise entre 25 et 28 semaines, 55 sont nés après une grossesse comprise entre 29 et 31 semaines, les autres nourrissons étant nés après une grossesse comprise entre 32 et 36 semaines.

Invagination intestinale

Par précaution, les professionnels de santé doivent surveiller tout symptôme évoquant une invagination intestinale (douleur abdominale sévère, vomissements persistants, selles sanglantes, ballonnement abdominal et/ou forte fièvre), car les données de certaines études observationnelles indiquent une augmentation du risque d'invagination intestinale, principalement dans les 7 jours suivant l'administration de la vaccination contre le rotavirus (voir rubrique 4.8). Il doit être recommandé aux parents ou tuteurs de signaler rapidement de tels symptômes aux professionnels de santé.

Pour les sujets ayant une prédisposition aux invaginations intestinales, voir rubrique 4.3.

La tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les nourrissons présentant une maladie évolutive du système gastro-intestinal (incluant une diarrhée chronique) ou un retard de croissance.

L'administration de RotaTeq doit être envisagée avec précaution chez ces nourrissons quand, selon l'avis du médecin, ne pas vacciner entraîne un plus grand risque.

Le niveau de protection conféré par RotaTeq est basé sur l'administration d'un schéma de vaccination en 3 doses. Comme avec d'autres vaccins, la vaccination avec RotaTeq peut ne pas protéger complètement tous les sujets. RotaTeq ne protège pas contre les gastro-entérites dues à des agents pathogènes autres que le rotavirus.

Des essais cliniques d'efficacité contre les gastro-entérites à rotavirus ont été réalisés en Europe, aux États Unis, en Amérique Latine et en Asie. Lors de ces essais, G1P[8] était le géotype de rotavirus qui a le plus communément circulé, tandis que les géotypes de rotavirus G2P[4], G3P[8], G4P[8] et G9P[8] étaient moins souvent identifiés. L'étendue de la protection que RotaTeq peut conférer contre d'autres géotypes de rotavirus et dans d'autres populations n'est pas connue.

L'utilisation de RotaTeq en prophylaxie après exposition au rotavirus n'a pas été étudiée.

Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72 h doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du

RotaTeq NE DOIT ETRE EN AUCUN CAS INJECTE.

bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.

RotaTeq NE DOIT ETRE EN AUCUN CAS INJECTE.

Saccharose

RotaTeq contient du saccharose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas recevoir ce vaccin. Voir rubrique 2.

Sodium

Ce vaccin contient 37,6 mg de sodium par dose, ce qui équivaut à 1,88 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. Voir rubrique 2.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

La co-administration de RotaTeq avec des vaccins contenant un ou plusieurs des antigènes suivants à l'âge d'environ 2, 4 et 6 mois a démontré que les réponses immunitaires et les profils de tolérance des vaccins administrés n'étaient pas modifiés :

- Vaccin diphtérique-tétanique-coquelucheux acellulaire (DTCa)
- Vaccin conjugué Haemophilus influenzae type b (Hib)
- Vaccin poliomyélitique inactivé (IPV)
- Vaccin de l'hépatite B (HBV)
- Vaccin pneumococcique conjugué (VPC).

La co-administration de RotaTeq avec le vaccin DTCa-IPV-HBV-Hib (Infanrix hexa) à l'âge d'environ 2, 3 et 4 mois a démontré que les réponses immunitaires et les profils de tolérance des vaccins coadministrés n'étaient pas modifiés comparés à des administrations séparées.

La co-administration de RotaTeq avec un vaccin méningococcique conjugué du groupe C (MenCC, le vaccin étudié était un vaccin conjugué à l'anatoxine tétanique) à l'âge de 3 et 5 mois (et principalement en même temps que le vaccin DTCa-IPV-Hib), suivie par une troisième dose de RotaTeq à l'âge de 6 mois environ, a démontré que les réponses immunitaires de RotaTeq et MenCC n'étaient pas modifiées. La co-administration a montré un profil de tolérance acceptable.

L'administration simultanée de RoTateq et du vaccin poliomyélitique oral (OPV) n'a pas modifié la réponse immunitaire contre les antigènes poliovirus. Bien que l'administration simultanée du vaccin OPV ait légèrement diminué la réponse immunitaire du vaccin rotavirus, il n'y a actuellement aucune preuve démontrant que la protection clinique contre les gastro-entérites sévères à rotavirus serait modifiée. La réponse immunitaire de RotaTeq n'était pas modifiée lorsque le vaccin OPV était administré deux semaines après le vaccin RotaTeq.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

La co-administration de RotaTeq avec des vaccins contenant un ou plusieurs des antigènes suivants à l'âge d'environ 2, 4 et 6 mois a démontré que les réponses immunitaires et les profils de tolérance des vaccins administrés n'étaient pas modifiés :

- Vaccin diphtérique-tétanique-coquelucheux acellulaire (DTCa)
- Vaccin conjugué Haemophilus influenzae type b (Hib)
- Vaccin poliomyélitique inactivé (IPV)
- Vaccin de l'hépatite B (HBV)
- Vaccin pneumococcique conjugué (VPC).

La co-administration de RotaTeq avec le vaccin DTCa-IPV-HBV-Hib (Infanrix hexa) à l'âge d'environ 2, 3 et 4 mois a démontré que les réponses immunitaires et les profils de tolérance des vaccins coadministrés n'étaient pas modifiés comparés à des administrations séparées.

La co-administration de RotaTeq avec un vaccin méningococcique conjugué du groupe C (MenCC, le vaccin étudié était un vaccin conjugué à l'anatoxine tétanique) à l'âge de 3 et 5 mois (et principalement en même temps que le vaccin DTCa-IPV-Hib), suivie par une troisième dose de RotaTeq à l'âge de 6 mois environ, a démontré que les réponses immunitaires de RotaTeq et MenCC n'étaient pas modifiées. La co-administration a montré un profil de tolérance acceptable.

L'administration simultanée de RoTateq et du vaccin poliomyélitique oral (OPV) n'a pas modifié la réponse immunitaire contre les antigènes poliovirus. Bien que l'administration simultanée du vaccin OPV ait légèrement diminué la réponse immunitaire du vaccin rotavirus, il n'y a actuellement aucune preuve démontrant que la protection clinique contre les gastro-entérites sévères à rotavirus serait modifiée. La réponse immunitaire de RotaTeq n'était pas modifiée lorsque le vaccin OPV était administré deux semaines après le vaccin RotaTeq.

Par conséquent, RotaTeq peut être administré simultanément avec les vaccins monovalent ou combinés du nourrisson contenant un ou plusieurs des antigènes suivants : DTCa, Hib, IPV ou OPV, HBV, PCV et MenCC.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

RotaTeq est destiné uniquement au nourrisson. Ainsi, les données sur l'utilisation du vaccin chez la femme enceinte ou qui allaite ne sont pas disponibles et des études de fécondité ou de reproduction chez l'animal n'ont pas été réalisées.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de tolérance

Les événements indésirables ont été étudiés dans un sous-groupe de nourrissons (n=6 130 recevant RotaTeq et 5 560 recevant un placebo) issus de 3 études cliniques contrôlées contre placebo. Les événements indésirables apparus dans les 42 jours suivant la vaccination avec RotaTeq, avec ou sans administration concomitante d'autres vaccins pédiatriques, ont été évalués. Au total, 47 % des nourrissons recevant RotaTeq ont présenté un effet indésirable comparé à 45,8 % des nourrissons recevant le placebo. Les effets indésirables les plus communément rapportés, qui sont survenus plus fréquemment avec le vaccin qu'avec le placebo, étaient fièvre (20,9 %), diarrhée (17,6 %) et vomissement (10,1 %).

Les effets indésirables graves ont été évalués chez tous les participants des 3 études cliniques (36 150 recevant RotaTeq et 35 536 recevant le placebo) jusqu'à 42 jours après chaque dose. Leur fréquence totale a été de 0,1 % pour les nourrissons recevant RotaTeq et 0,2 % pour les nourrissons recevant le placebo.

b. Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe des vaccinés sont listés cidessous, par système classe-organe et fréquence. Sur la base de données issues de 3 essais cliniques au cours desquels 6 130 nourrissons ont reçu RotaTeq et 5 560 ont reçu le placebo, les effets indésirables listés ci-dessous sont survenus chez les nourrissons ayant reçu RotaTeq avec une augmentation de l'incidence entre 0,2 % et 2,5 % par rapport aux nourrissons ayant reçu le placebo.

Les événements indésirables identifiés lors de l'expérience après commercialisation (y compris les notifications spontanées) sont notés en italique.

Les fréquences sont rapportées comme :

Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)

Par conséquent, RotaTeq peut être administré simultanément avec les vaccins monovalent ou combinés du nourrisson contenant un ou plusieurs des antigènes suivants : DTCa, Hib, IPV ou OPV, HBV, PCV et MenCC.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

RotaTeq est destiné uniquement au nourrisson. Ainsi, les données sur l'utilisation du vaccin chez la femme enceinte ou qui allaite ne sont pas disponibles et des études de fécondité ou de reproduction chez l'animal n'ont pas été réalisées.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de tolérance

Les événements indésirables ont été étudiés dans un sous-groupe de nourrissons (n=6 130 recevant RotaTeq et 5 560 recevant un placebo) issus de 3 études cliniques contrôlées contre placebo. Les événements indésirables apparus dans les 42 jours suivant la vaccination avec RotaTeq, avec ou sans administration concomitante d'autres vaccins pédiatriques, ont été évalués. Au total, 47 % des nourrissons recevant RotaTeq ont présenté un effet indésirable comparé à 45,8 % des nourrissons recevant le placebo. Les effets indésirables les plus communément rapportés, qui sont survenus plus fréquemment avec le vaccin qu'avec le placebo, étaient fièvre (20,9 %), diarrhée (17,6 %) et vomissement (10,1 %).

Les effets indésirables graves ont été évalués chez tous les participants des 3 études cliniques (36 150 recevant RotaTeq et 35 536 recevant le placebo) jusqu'à 42 jours après chaque dose. Leur fréquence totale a été de 0,1 % pour les nourrissons recevant RotaTeq et 0,2 % pour les nourrissons recevant le placebo.

b. Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe des vaccinés sont listés cidessous, par système classe-organe et fréquence. Sur la base de données issues de 3 essais cliniques au cours desquels 6 130 nourrissons ont reçu RotaTeq et 5 560 ont reçu le placebo, les effets indésirables listés ci-dessous sont survenus chez les nourrissons ayant reçu RotaTeq avec une augmentation de l'incidence entre 0,2 % et 2,5 % par rapport aux nourrissons ayant reçu le placebo.

Les fréquences sont rapportées comme :

Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), **très rare ($< 1/10\ 000$)**, fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)

Effets indésirables suivant l'administration de RotaTeq dans les essais cliniques et rapportés après commercialisation		
Systèmes classe-organe	Fréquence	Événement/effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Infection respiratoire haute
	Peu fréquent	Rhinopharyngite, otite moyenne
Affections du système immunitaire	Indéterminée	Réaction anaphylactique [†]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhées, vomissements
	Peu fréquent	Rectorragie [†] , douleur abdominale haute
	Rare	Invagination intestinale ^{†*}
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Eruption
	Rare	Urticaire [†]
	Indéterminée	Cedème de Quincke [‡]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre

† Cet effet indésirable a été identifié lors de la surveillance après commercialisation

La catégorie de fréquence a été estimée à partir des données des essais cliniques.

* Voir rubrique 4.4.

‡ Événements indésirables observés après la mise sur le marché (leur fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

c. Description d'effets indésirables sélectionnés

5 cas de la maladie de Kawasaki ont été rapportés sur 36 150 nourrissons ayant reçu le vaccin (<0.1%) et 1 cas sur 35 536 nourrissons ayant reçu le placebo (<0.1%) donnant un risque relatif (RR) de 4,9 [IC 95%, 0,6 - 239,1] (non statistiquement significatif).

Aucun risque accru de maladie de Kawasaki n'a été observé chez les nourrissons ayant reçu RotaTeq lors d'une large étude observationnelle de surveillance de la tolérance après mise sur le marché (voir la rubrique 5.1).

Invagination intestinale

Le risque de survenue d'invaginations intestinales chez les nourrissons a été évalué dans une étude contrôlée contre placebo. Dans la période combinée de 42 jours suivant l'administration de chaque dose, il y a eu 6 cas d'invagination intestinale chez les 34 837 nourrissons recevant RotaTeq comparé à 5 cas chez les 34 788 nourrissons recevant le placebo. L'intervalle de confiance à 95 % du risque relatif était de 0,4 à 6,4. Il n'y a eu aucun regroupement de cas parmi les nourrissons recevant RotaTeq à quelque moment ou pour quelque dose que ce soit.

Aucun risque accru d'invagination intestinale n'a été observé chez les nourrissons ayant reçu RotaTeq lors d'une large étude observationnelle de surveillance de la tolérance après mise sur le marché (voir la rubrique 5.1).

Effets indésirables suivant l'administration de RotaTeq dans les essais cliniques et rapportés après commercialisation (en italique)		
Systèmes classe-organe	Fréquence	Événement/effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Infection respiratoire haute
	Peu fréquent	Rhinopharyngite, otite moyenne
Affections du système immunitaire	Indéterminée	Réaction anaphylactique [†]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhées, vomissements
	Peu fréquent	Rectorragie [†] , douleur abdominale haute
	Très Rare	Invagination intestinale ^{†*}
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Eruption
	Rare	Urticaire [†]
	Indéterminée	Cedème de Quincke [‡]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre
	Indéterminée	Irritabilité [‡]

† Cet effet indésirable a été identifié lors de la surveillance après commercialisation

La catégorie de fréquence a été estimée à partir des données des essais cliniques.

α La catégorie de fréquence a été estimée à partir de données d'une étude observationnelle.

* Voir rubrique 4.4.

‡ Événements indésirables observés après la mise sur le marché (leur fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

c. Description d'effets indésirables sélectionnés

5 cas de la maladie de Kawasaki ont été rapportés sur 36 150 nourrissons ayant reçu le vaccin (<0,1%) et 1 cas sur 35 536 nourrissons ayant reçu le placebo (<0.1%) donnant un risque relatif (RR) de 4,9 [IC 95 %, 0,6 - 239,1] (non statistiquement significatif).

Aucun risque accru de maladie de Kawasaki n'a été observé chez les nourrissons ayant reçu RotaTeq lors d'une large étude observationnelle de surveillance de la tolérance après mise sur le marché (voir rubrique 5.1).

Invagination intestinale

Les données d'études observationnelles effectuées dans plusieurs pays indiquent que les vaccins contre le rotavirus entraînent une augmentation du risque d'invagination intestinale, jusqu'à 6 cas supplémentaires pour 100 000 nourrissons dans les 7 jours suivant la vaccination. Il existe des données limitées concernant une augmentation moindre du risque après la deuxième dose. L'incidence de base des invaginations intestinales chez les nourrissons de moins de 1 an variait dans ces pays de 25 à 101 pour 100 000 nourrissons par an. Il n'a pas été déterminé si les vaccins contre le rotavirus modifient

d. Autres populations particulières Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) (voir rubrique 4.4). Des gastro-entérites avec élimination dans les selles de virus vaccinal chez des nourrissons présentant un déficit immunitaire combiné sévère (DICS) ont été rapportées après commercialisation.	l'incidence globale des invaginations intestinales sur des périodes de suivi plus longues (voir rubrique 4.4). d. Autres populations particulières Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) (voir rubrique 4.4). Des gastro-entérites avec élimination dans les selles de virus vaccinal chez des nourrissons présentant un déficit immunitaire combiné sévère (DICS) ont été rapportées après commercialisation. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.
4.9 Surdosage Des cas d'administrations de doses de RotaTeq supérieures à celles recommandées ont été rapportés. En général, le profil de tolérance rapporté dans ces cas de surdosage était comparable à celui observé après l'administration des doses usuelles de RotaTeq.	4.9 Surdosage Des cas d'administrations de doses de RotaTeq supérieures à celles recommandées ont été rapportés. En général, le profil de tolérance rapporté dans ces cas de surdosage était comparable à celui observé après l'administration des doses usuelles de RotaTeq.
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1 Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique: Vaccins, Vaccin Viral Code ATC : J07BH02 Efficacité Dans les études cliniques, l'efficacité a été démontrée contre les gastro-entérites dues à des rotavirus de génotype G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] et G9P[8]. L'efficacité de RotaTeq a été évaluée de deux façons différentes dans une étude clinique contrôlée contre placebo « Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) ». 1. Dans un groupe de 5 673 nourrissons vaccinés (2 834 dans le groupe vaccin) l'efficacité a été mesurée comme une réduction de l'incidence des gastro-entérites à rotavirus (RV) dues aux génotypes inclus dans le vaccin (G1-G4) et apparaissant au moins 14 jours après la troisième dose de vaccin, pendant toute la première saison épidémique suivant la vaccination. 2. Dans un groupe de 68 038 nourrissons vaccinés (34 035 dans le groupe vaccin) l'efficacité protectrice été mesurée comme une réduction du taux des hospitalisations et des admissions en service d'urgence pour gastro-entérites à RV à partir de 14 jours après la troisième dose. Les résultats de ces analyses sont présentés dans le tableau suivant.	5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1 Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique: Vaccins, Vaccin Viral Code ATC : J07BH02 Efficacité Dans les études cliniques, l'efficacité a été démontrée contre les gastro-entérites dues à des rotavirus de génotype G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] et G9P[8]. L'efficacité de RotaTeq a été évaluée de deux façons différentes dans une étude clinique contrôlée contre placebo « Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) ». 1. Dans un groupe de 5 673 nourrissons vaccinés (2 834 dans le groupe vaccin) l'efficacité a été mesurée comme une réduction de l'incidence des gastro-entérites à rotavirus (RV) dues aux génotypes inclus dans le vaccin (G1-G4) et apparaissant au moins 14 jours après la troisième dose de vaccin, pendant toute la première saison épidémique suivant la vaccination. 2. Dans un groupe de 68 038 nourrissons vaccins (34 035 dans le groupe vaccin) l'efficacité protectrice été mesurée comme une réduction du taux des hospitalisations et des admissions en service d'urgence pour gastro-entérites à RV à partir de 14 jours après la troisième dose. Les résultats de ces analyses sont présentés dans le tableau suivant.

Réduction de l'incidence des gastro-entérites à RV pendant toute une saison épidémique suivant la vaccination (RotaTeq n=2 834) % [IC 95 %]						
Efficacité toutes sévérités confondues par génotypes de rotavirus						
Maladie grave* (G1-G4)	Tout type de gravité (G1-G4)	G1	G2	G3	G4	G
98,0 % [88,3 ; 100,0] [†]	74,0 % [66,8 ; 79,9] [†]	74,9 % [67,3 ; 80,9] [†]	63,4 % [2,6 ; 88,2] [†]	82,7 % [< 0 ; 99,6]	48,1 % [< 0 ; 91,6]	65,4 % [< 0 ; 100,0] [†]

* Gravité définie par un score > 16/24 utilisant une échelle, validée cliniquement, fondée sur l'intensité et la durée des symptômes (fièvre, vomissement, diarrhée et modifications du comportement)

† Statistiquement significatif

Réduction des hospitalisations/admissions en service d'urgence pour gastro-entérites à RV jusqu'à 2 ans après vaccination (RotaTeq n=34 035) % [IC 95 %]					
G1-G4	G1	G2	G3	G4	G
94,5 % [91,2 ; 96,6] [†]	95,1 % [91,6 ; 97,1] [†]	87,6 % [< 0 ; 98,5]	93,4 % [49,4 ; 99,1] [†]	89,1 % [52,0 ; 97,5] [†]	100 % [69,6 ; 100,0] [†]

† Statistiquement significatif

La réduction de l'incidence des gastro-entérites à RV dues à G1-G4 lors de la deuxième saison de rotavirus après vaccination était de 88,0 % [IC 95 %, 49, 4 - 98,7] pour les maladies graves et de 62,6% [IC 95% 44,3 ; 75,4] pour les maladies de quelque gravité que ce soit.

L'efficacité observée contre les rotavirus G2P[4], G3P[8], G4P[8] et G9P[8] est fondée sur un moins grand nombre de cas que pour G1. L'efficacité observée contre G2P[4] est plus probablement attribuée au composant G2 du vaccin.

Lors d'une analyse combinée post-hoc de l'étude REST et d'une autre étude de phase III, l'efficacité du vaccin dans la prévention des gastroentérites à RV de types G1, G2, G3 et G4 (toutes sévérités confondues) était de 61,5% [IC 95% :14,2 ; 84,2] chez les nourrissons qui, au moment de la troisième dose, étaient âgés de plus de 26 semaines (> 26) à 32 semaines incluses (≤32).

Une extension de l'étude REST a été conduite en Finlande. Cette « Finnish Extension Study (FES) » comprenait un sous groupe de 20 736 nourrissons qui avaient été inclus précédemment dans REST.

Ces nourrissons ont été suivis jusqu'à 3 ans suivant la vaccination dans FES.

Dans l'étude REST 403 hospitalisations ou visites aux urgences (20 dans le groupe vaccin et 383 dans le groupe placebo) associées à des gastro-entérites à rotavirus de type G1-

Réduction de l'incidence des gastro-entérites à RV pendant toute une saison épidémique suivant la vaccination (RotaTeq n=2 834) % [IC 95 %]						
Efficacité toutes sévérités confondues par génotypes de rotavirus						
Maladie grave* (G1-G4)	Tout type de gravité (G1-G4)	G1	G2	G3	G4	G
98,0 % [88,3 ; 100,0] [†]	74,0 % [66,8 ; 79,9] [†]	74,9 % [67,3 ; 80,9] [†]	63,4 % [2,6 ; 88,2] [†]	82,7 % [< 0 ; 99,6]	48,1 % [< 0 ; 91,6]	65,4 % [< 0 ; 100,0] [†]

* Gravité définie par un score > 16/24 utilisant une échelle, validée cliniquement, fondée sur l'intensité et la durée des symptômes (fièvre, vomissement, diarrhée et modifications du comportement)

† Statistiquement significatif

Réduction des hospitalisations/admissions en service d'urgence pour gastro-entérites à RV jusqu'à 2 ans après vaccination (RotaTeq n=34 035) % [IC 95 %]					
G1-G4	G1	G2	G3	G4	G
94,5 % [91,2 ; 96,6] [†]	95,1 % [91,6 ; 97,1] [†]	87,6 % [< 0 ; 98,5]	93,4 % [49,4 ; 99,1] [†]	89,1 % [52,0 ; 97,5] [†]	100 % [69,6 ; 100,0] [†]

† Statistiquement significatif

La réduction de l'incidence des gastro-entérites à RV dues à G1-G4 lors de la deuxième saison de rotavirus après vaccination était de 88,0 % [IC 95 %, 49, 4 - 98,7] pour les maladies graves et de 62,6% [IC 95% 44,3 ; 75,4] pour les maladies de quelque gravité que ce soit.

L'efficacité observée contre les rotavirus G2P[4], G3P[8], G4P[8] et G9P[8] est fondée sur un moins grand nombre de cas que pour G1. L'efficacité observée contre G2P[4] est plus probablement attribuée au composant G2 du vaccin.

Lors d'une analyse combinée post-hoc de l'étude REST et d'une autre étude de phase III, l'efficacité du vaccin dans la prévention des gastroentérites à RV de types G1, G2, G3 et G4 (toutes sévérités confondues) était de 61,5% [IC 95% :14,2 ; 84,2] chez les nourrissons qui, au moment de la troisième dose, étaient âgés de plus de 26 semaines (> 26) à 32 semaines incluses (≤32).

Une extension de l'étude REST a été conduite en Finlande. Cette « Finnish Extension Study (FES) » comprenait un sous groupe de 20 736 nourrissons qui avaient été inclus précédemment dans REST.

Ces nourrissons ont été suivis jusqu'à 3 ans suivant la vaccination dans FES.

Dans l'étude REST 403 hospitalisations ou visites aux urgences (20 dans le groupe vaccin et 383 dans le groupe placebo) associées à des gastro-entérites à rotavirus de type G1-

G4 et G9 dans la population per protocole ont été rapportées. Les données complémentaires de FES ont permis d'augmenter ce nombre de 136 hospitalisations ou visites aux urgences supplémentaires, dont 9 dans le groupe vaccin et 127 dans le groupe placebo. Au total, 31 % et 25 % des hospitalisations ou visites aux urgences des groupes respectifs proviennent de FES.

Dans les données combinées de REST et de FES, la réduction jusqu'à 3 ans suivant la vaccination du taux des hospitalisations et des admissions en service d'urgence pour gastro-entérites à RV était de 94,4 % [IC 95 %: 91,6 ; 96,2] pour les génotypes G1-G4, 95,5 % [IC 95 %: 92,8 ; 97,2] pour le génotype G1, 81,9 % [IC 95 %: 16,1 ; 98,0] pour le génotype G2, 89,0 % [IC 95 %: 53,3 ; 98,7] pour le génotype G3, 83,4 % [IC 95 %: 51,2 ; 95,8] pour le génotype G4, et 94,2 % [IC 95 %: 62,2 ; 99,9] pour le génotype G9. Lors de la troisième année, il n'y a pas eu d'hospitalisations ou de visites aux urgences pour cause de gastro-entérite à RV dans le groupe vaccin (n=3 112) et un cas (non-typable)

dans le groupe placebo (n=3 126).

Le schéma de vaccination en 3 doses de RotaTeq doit être administré dans sa totalité (Voir rubriques 4.2) pour acquérir le niveau et la durée de protection contre les gastro-entérites à rotavirus qui ont été observés lors des études cliniques. Néanmoins, des analyses post hoc indiquent que RotaTeq permet d'acquérir un certain niveau de réduction du nombre de cas gastro-entérites à rotavirus ayant une sévérité nécessitant une hospitalisation ou une admission en service d'urgence avant d'avoir reçu l'ensemble des 3 doses (environ 14 jours après l'administration de la première dose et au delà).

Efficacité chez les nourrissons prématurés

Dans REST, RotaTeq a été administré à environ 1 000 nourrissons, nés après une grossesse de 25 à 36 semaines. L'efficacité était comparable entre ce sous-groupe de nourrissons et la population de nourrissons nés à terme.

Etude observationnelle de surveillance de la tolérance après mise sur le marché

Dans une large étude observationnelle prospective après mise sur le marché, les risques d'invagination intestinale ou de maladie de Kawasaki ont été analysés chez 85 150 nourrissons ayant reçu une ou plusieurs doses de RotaTeq (17 433 personnes-années de suivi).

Pendant la période de suivi de 0 à 30 jours après la vaccination, il n'y avait pas de différence statistiquement significative des taux d'invagination intestinale ou de maladie de Kawasaki par rapport aux taux attendus en l'absence de vaccination. De plus, il n'y avait pas d'augmentation statistiquement significative de ces événements indésirables pendant la période de suivi de 0 à 30 jours comparativement à un groupe contrôle de nourrissons ayant reçu DTCa, mais pas RotaTeq (n=62 617, 12 339 personnes-années de suivi). Pour les invaginations intestinales, il y avait 6 cas confirmés chez les nourrissons vaccinés avec RotaTeq et 5 cas chez les nourrissons du groupe contrôle vaccinés avec DTCa (risque relatif = 0,8 ; 95 % CI : 0,22-3,52). Pour la maladie de Kawasaki, il y avait un cas confirmé identifié chez les nourrissons vaccinés avec RotaTeq et un cas confirmé chez ceux du groupe contrôle vaccinés avec DTCa (risque relatif = 0,7 ; 95 % CI : 0,01-55,56). Aucune préoccupation particulière de tolérance n'a été identifiée dans les analyses de la tolérance générale.

G4 et G9 dans la population per protocole ont été rapportées. Les données complémentaires de FES ont permis d'augmenter ce nombre de 136 hospitalisations ou visites aux urgences supplémentaires, dont 9 dans le groupe vaccin et 127 dans le groupe placebo. Au total, 31 % et 25 % des hospitalisations ou visites aux urgences des groupes respectifs proviennent de FES.

Dans les données combinées de REST et de FES, la réduction jusqu'à 3 ans suivant la vaccination du taux des hospitalisations et des admissions en service d'urgence pour gastro-entérites à RV était de 94,4 % [IC 95 %: 91,6 ; 96,2] pour les génotypes G1-G4, 95,5 % [IC 95 %: 92,8 ; 97,2] pour le génotype G1, 81,9 % [IC 95 %: 16,1 ; 98,0] pour le génotype G2, 89,0 % [IC 95 %: 53,3 ; 98,7] pour le génotype G3, 83,4 % [IC 95 %: 51,2 ; 95,8] pour le génotype G4, et 94,2 % [IC 95 %: 62,2 ; 99,9] pour le génotype G9. Lors de la troisième année, il n'y a pas eu d'hospitalisations ou de visites aux urgences pour cause de gastro-entérite à RV dans le groupe vaccin (n=3 112) et un cas (non-typable)

dans le groupe placebo (n=3 126).

Le schéma de vaccination en 3 doses de RotaTeq doit être administré dans sa totalité (Voir rubriques 4.2) pour acquérir le niveau et la durée de protection contre les gastro-entérites à rotavirus qui ont été observés lors des études cliniques. Néanmoins, des analyses post hoc indiquent que RotaTeq permet d'acquérir un certain niveau de réduction du nombre de cas gastro-entérites à rotavirus ayant une sévérité nécessitant une hospitalisation ou une admission en service d'urgence avant d'avoir reçu l'ensemble des 3 doses (environ 14 jours après l'administration de la première dose et au delà).

Efficacité chez les nourrissons prématurés

Dans REST, RotaTeq a été administré à environ 1 000 nourrissons, nés après une grossesse de 25 à 36 semaines. L'efficacité était comparable entre ce sous-groupe de nourrissons et la population de nourrissons nés à terme.

Etude observationnelle de surveillance de la tolérance après mise sur le marché

Dans une large étude observationnelle prospective après mise sur le marché aux Etats-Unis, les risques de maladie de Kawasaki ont été analysés chez 85 150 nourrissons ayant reçu une ou plusieurs doses de RotaTeq (17 433 personnes-années de suivi).

Pendant la période de suivi de 0 à 30 jours après la vaccination, il n'y avait pas de différence statistiquement significative du taux de maladie de Kawasaki par rapport aux taux attendus en l'absence de vaccination. De plus, il n'y avait pas d'augmentation statistiquement significative de cet événement indésirable pendant la période de suivi de 0 à 30 jours comparativement à un groupe contrôle de nourrissons ayant reçu DTCa, mais pas RotaTeq (n=62 617, 12 339 personnes-années de suivi). Il y avait un cas confirmé identifié chez les nourrissons vaccinés avec RotaTeq et un cas confirmé chez ceux du groupe contrôle vaccinés avec DTCa (risque relatif = 0,7 ; 95 % IC : 0,01-55,56). Aucune préoccupation particulière de tolérance n'a été identifiée dans les analyses de la tolérance générale.

Données d'efficacité sur le terrain

Études après mise sur le marché mettant en évidence l'efficacité sur le terrain dans la prévention des gastroentérites à RV

Données d'efficacité sur le terrain

Dans une étude observationnelle après mise sur le marché aux Etats-Unis, l'efficacité sur le terrain de RotaTeq dans la prévention des hospitalisations, des admissions dans les services d'urgence et des consultations médicales ambulatoires pour gastro-entérites à RV a été évaluée en utilisant une importante base de données nationale. Dans cette étude, l'évaluation a été faite à partir des déclarations, sans inclusion active ou suivi des enfants; aucune donnée n'a été directement recueillie auprès des parents ou des nourrissons. Les cas de gastro-entérites à RV ont été identifiés à l'aide d'un code diagnostique spécifique du rotavirus. Au total 33 140 nourrissons ont été vaccinés avec 3 doses de RotaTeq et 26 167 nourrissons dans un groupe de comparaison contemporain ont reçu DTCa, mais pas RotaTeq. La surveillance a été effectuée après 2 saisons de rotavirus et a commencé 14 jours après l'administration de la troisième dose dans les deux groupes ou après le début de chaque saison, et le suivi a été planifié jusqu'à la fin de chaque saison.

L'efficacité sur le terrain du vaccin contre les gastro-entérites à RV était de 100 % [IC 95 % : 87-100] pour des hospitalisations et admissions dans les services d'urgence et de 96 % [IC 95 % : 76-100] pour des consultations médicales ambulatoires. L'efficacité du vaccin (pour hospitalisations et admissions dans les services d'urgence) contre les gastro-entérites de toute cause (rotavirus et autres causes) était de 59 % [IC 95 % : 47-68].

Dans une étude observationnelle conduite dans le nord-ouest de la France chez des enfants de moins de 2 ans, 4 684 enfants au total ont reçu au moins une dose de RotaTeq et la couverture pour un schéma vaccinal complet en trois doses a atteint 47,1 %. Tous les enfants se présentant au service médical régional avec des symptômes évoquant une gastro-entérite ont été inclus et les selles ont été recueillies pour l'identification du rotavirus. Un enfant a été hospitalisé pour gastro-entérite à RV confirmée parmi les 1 895 enfants vaccinés avec le schéma complet comparativement à 47 enfants non vaccinés hospitalisés pour gastro-entérite à RV confirmée parmi les 2 102 enfants de la même tranche d'âge. L'évaluation non ajustée de l'efficacité sur le terrain de RotaTeq dans la prévention des hospitalisations pour gastro-entérites à RV parmi les enfants de moins de 2 ans était de 98 % [IC 95 % : 83-100].

Immunogénicité

Le mécanisme immunologique selon lequel RotaTeq protège contre les gastro-entérites à rotavirus n'est pas complètement compris. Aucun corrélat immunologique de protection n'a encore été identifié pour les vaccins à rotavirus. Dans les études de phase III, entre 92,5 % et 100 % des nourrissons ont montré une augmentation significative d'IgA sérique anti-rotavirus, après l'administration de 3 doses de RotaTeq. Le vaccin induit une réponse immune contre les 5 protéines de rotavirus humains exprimées sur les réassortants (G1, G2, G3, G4 et P[8]) (avec apparition d'anticorps sériques neutralisants).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité précliniques

Méthodologie de l'étude (Région)	Population d'étude	Critères de jugement	Efficacité sur le terrain % [IC 95%]	Saisons de RV
Analyse de base de données (USA.)	33 140 vaccinés 26 167 non vaccinés Âgés ≥ 7 mois Ayant reçu 3 doses	Hospitalisations et admissions dans les services d'urgence pour gastro-entérite à RV Consultations ambulatoires pour gastro-entérite à RV Hospitalisations et admissions dans les services d'urgence liées à des gastro-entérites de toute cause	100 % [87-100] 96 % [76-100] 59 % [47-68]	2007-2008
Etude de cohorte (France)	1 895 vaccinés avec 3 doses 2 102 non vaccinés Âgés < 2 ans	Hospitalisations pour gastro-entérite à RV	98 % [83-100]	2007-2008 2008-2009
Etude Cas/Témoins (USA)	402 cas 2 559 témoins* Âgés < 8 ans Ayant reçu 3 doses	Hospitalisations et admissions dans les services d'urgence pour gastro-entérite à RV <i>Spécifique à la souche</i> - G1P[8] - G2P[4] - G3P[8] - G12P[8] <i>Spécifique à l'âge</i> - 1 ^{re} année de vie - 2 ^e année de vie - 3 ^e année de vie - 4 ^e année de vie - 5 ^e année de vie - 6 ^e -7 ^e année de vie	80 % [74-84] 89 % [55-97] 87 % [65-95] 80 % [64-89] 78 % [71-84] 91 % [78-96] 82 % [69-89] 88 % [78-93] 76 % [51-88] 60 % [16-81] 69 % [43-84]	2011-2012 2012-2013

*Témoins : gastro-entérites aiguës négatives au RV

Immunogénicité

Le mécanisme immunologique selon lequel RotaTeq protège contre les gastro-entérites à rotavirus n'est pas complètement compris. Aucun corrélat immunologique de protection n'a encore été identifié pour les vaccins à rotavirus. Dans les études de phase III, entre 92,5 % et 100 % des nourrissons ont montré une augmentation significative d'IgA sérique anti-rotavirus, après l'administration de 3 doses de RotaTeq. Le vaccin induit une réponse immune contre les 5 protéines de rotavirus humains exprimées sur les réassortants (G1, G2, G3, G4 et P[8]) (avec apparition d'anticorps sériques neutralisants).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité précliniques

Une étude de toxicité orale à dose unique et à dose répétée chez la souris n'a pas révélé de risque particulier pour l'homme. La dose administrée à la souris était approximativement de 2,79 x 108 unités infectieuses par kg (environ 14 fois la dose prévue pour le nourrisson).	Une étude de toxicité orale à dose unique et à dose répétée chez la souris n'a pas révélé de risque particulier pour l'homme. La dose administrée à la souris était approximativement de 2,79 x 108 unités infectieuses par kg (environ 14 fois la dose prévue pour le nourrisson).
6. DONNEES PHARMACEUTIQUES	6. DONNEES PHARMACEUTIQUES
6.1 Liste des excipients	6.1 Liste des excipients
Saccharose	Saccharose
Citrate de sodium	Citrate de sodium
Phosphate monosodique monohydraté,	Phosphate monosodique monohydraté,
Hydroxyde de sodium	Hydroxyde de sodium
Polysorbate 80	Polysorbate 80
Milieu de culture (contenant des sels inorganiques, des acides aminés et des vitamines)	Milieu de culture (contenant des sels inorganiques, des acides aminés et des vitamines)
Eau purifiée	Eau purifiée
6.2 Incompatibilités	6.2 Incompatibilités
En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.	En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.
6.3 Durée de conservation	6.3 Durée de conservation
2 ans	2 ans
RotaTeq doit être administré rapidement après avoir été sorti du réfrigérateur.	RotaTeq doit être administré rapidement après avoir été sorti du réfrigérateur.
6.4 Précautions particulières de conservation	6.4 Précautions particulières de conservation
A conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C).	A conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).
Maintenir le tube unidose dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.	Maintenir le tube unidose dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur	6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur
2 ml de solution en tube unidose souple (PEBD), avec un capuchon (PEHD) dans un sachet protecteur - boîte de 1 ou 10 tube(s) unidose(s) souple(s).	2 ml de solution en tube unidose souple (PEBD), avec un capuchon (PEHD) dans un sachet protecteur - boîte de 1 ou 10 tube(s) unidose(s) souple(s).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées	Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées
6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation	6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation
Le vaccin doit être administré oralement sans être mélangé avec d'autres vaccins ou solutions. Ne pas diluer.	Le vaccin doit être administré oralement sans être mélangé avec d'autres vaccins ou solutions. Ne pas diluer.
Pour administrer le vaccin :	Pour administrer le vaccin :
Ouvrir le sachet protecteur et retirer le tube unidose.	Ouvrir le sachet protecteur et retirer le tube unidose.

Faire descendre le liquide du goulot du tube en tenant le tube verticalement et en tapotant sur le bouchon. Ouvrir le tube unidose en 2 mouvements simples: 1. Percer le goulot du tube en vissant le bouchon dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'au blocage. 2. Tourner le bouchon dans le sens inverse des aiguilles d'une montre pour le retirer. Placer l'embout dans la bouche contre l'intérieur de la joue du nourrisson. Administrar la dose en pressant délicatement le tube jusqu'à ce que celui-ci soit complètement vide. (Une goutte résiduelle peut rester dans le goulot.) Jeter le tube vide et le bouchon dans des conteneurs biologiques prévus à cet effet selon les recommandations locales. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.	Faire descendre le liquide du goulot du tube en tenant le tube verticalement et en tapotant sur le bouchon. Ouvrir le tube unidose en 2 mouvements simples: 1. Percer le goulot du tube en vissant le bouchon dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'au blocage. 2. Tourner le bouchon dans le sens inverse des aiguilles d'une montre pour le retirer. Placer l'embout dans la bouche contre l'intérieur de la joue du nourrisson. Administrar la dose en pressant délicatement le tube jusqu'à ce que celui-ci soit complètement vide. (Une goutte résiduelle peut rester dans le goulot.) Jeter le tube vide et le bouchon dans des conteneurs biologiques prévus à cet effet selon les recommandations locales. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE Sanofi Pasteur MSD, SNC 8, rue Jonas Salk F-69007 LYON France	7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Pays-Bas.
8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE EU/1/06/348/001 EU/1/06/348/002	8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE EU/1/06/348/001 EU/1/06/348/002
9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation : 27 Juin 2006 Date de dernier renouvellement : 27 Juin 2011	9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation : 27 Juin 2006 Date de dernier renouvellement : 18 Mai 2011
10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Web de l'Agence européenne du Médicament http://www.ema.europa.eu.	10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Web de l'Agence européenne du Médicament http://www.ema.europa.eu.