



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

RotaTeq[®] (vaccin rotavirus, vivant)

Date de validation par la CEESP : 16 septembre 2014

Sommaire

Abréviations	5
1. Avis de la CEESP	6
1.1 Objectif et contexte de l'étude	6
1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS.....	6
1.2.1 Analyse coût-efficacité.....	6
1.2.2 Analyse d'impact budgétaire	6
1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience.....	7
1.4 Données complémentaires.....	8
2. Annexe 1 – Contexte de la demande	9
2.1 Objet de la demande	9
2.2 Produit et indication concernés par la demande	9
2.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché	10
2.4 Historique des recommandations vaccinales.....	10
2.4.1 Avis du Conseil supérieur d'Hygiène publique de France du 5 décembre 2006	10
2.4.2 Avis du Haut Conseil de la santé publique du 28 mai 2010	11
2.4.3 Avis du Haut Conseil de la santé publique du 29 novembre 2013	12
2.5 Historique du remboursement	12
2.6 Place dans la stratégie thérapeutique et intervention concurrente.....	13
2.7 Documents support de l'analyse critique	13
3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique	15
3.1 Objectif de l'étude médico-économique proposée.....	15
3.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs.....	15
3.1.2 Analyse critique de l'objectif	15
3.2 Choix structurants concernant l'étude médico-économique	15
3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs	15
3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants.....	16
3.3 La modélisation	17
3.3.1 La modélisation telle que présentées par les auteurs	17
3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation	22
3.4 Mesure et valorisation des états de santé.....	24
3.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs	24
3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé	24
3.5 Mesure et valorisation des coûts.....	25
3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs	25
3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts.....	26
3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité	27
3.6.1 Présentation par les auteurs.....	27
3.6.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité	30
3.7 Commentaires généraux	31

4. Annexe 4 – Synthèse de l’analyse critique	32
5. Annexe 5 – Echange avec l’industriel	33
Bibliographie	38

Abréviations

AMM.....	Autorisation de mise sur le marché
ASMR....	Amélioration du service médical rendu
CEESP..	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
CES.....	Collège des économistes de la santé
HCSP	Haut Conseil de la Santé publique
CSHP	Conseil supérieur d'Hygiène publique
GEA	Gastro-entérite aigue
GEARV .	Gastro-entérite aigue à rotavirus
HAS.....	Haute Autorité de santé
ICER	<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i> (RDCR)
IIA.....	Invaginations intestinales aigues
QALY	Quality adjusted life year
RDCR....	Ratio différentiel coût résultat
SMR	Service médical rendu

1. Avis de la CEESP

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'étude évalue l'efficience du vaccin rotavirus vivant (RotaTeq®) 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 en comparaison à l'absence de vaccination. Cette évaluation soutient une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, pour laquelle l'industriel revendique une ASMR de niveau II. La demande d'inscription répond aux critères énoncés par le décret.

Ce vaccin est commercialisé en France depuis le 8 janvier 2007. Il n'est actuellement pas pris en charge par l'assurance maladie.

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

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

1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS

1.2.1 Analyse coût-efficacité

La méthode sur laquelle repose l'étude médico-économique relative à RotaTeq® est considérée comme acceptable bien qu'elle soulève des réserves importantes par rapport aux recommandations méthodologiques de la HAS. Ces réserves ne compromettent pas la validité de l'étude, mais elles augmentent l'incertitude attachée aux résultats. Ces réserves portent sur :

- l'absence d'intégration des invaginations intestinales associées au vaccin dans l'analyse de référence ;
- l'incertitude associée à l'estimation de l'utilité et des coûts ;
- l'analyse de sensibilité probabiliste.

Ces réserves sont détaillées dans l'annexe de l'avis.

1.2.2 Analyse d'impact budgétaire

Une évaluation économique doit impérativement être déposée par l'industriel pour que le dossier soit recevable et qu'une conclusion de la CEESP en termes d'efficience puisse être formulée. En revanche, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans ce dossier, les données fournies par l'industriel sont insuffisantes pour constituer une analyse d'impact budgétaire.

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience

Considérant le caractère important des réserves énoncées, la CEESP estime que les coûts de 29 797 €/QALY gagné et de 170 914€ par année de vie gagnée de RotaTeq® par rapport à l'absence de vaccination dans la prévention des gastro-entérites aiguës dans la perspective collective, avec un prix revendiqué par l'industriel de vaccination par RotaTeq® de ████████ € par schéma vaccinal et un taux de couverture de 75% sont associés à une forte incertitude et sont probablement sous-estimés. Cette incertitude provient essentiellement des hypothèses faites sur le modèle et dont l'impact cumulé n'a pas été évalué.

Par ailleurs, le résultat de la modélisation faite par les auteurs est très sensible au prix du vaccin, au taux d'actualisation et à la valeur accordée à la perte de qualité de vie au cours de l'infection. La vaccination apparaît comme dominante dans les simulations lorsque le prix revendiqué du vaccin est divisé par deux, et le RDCR atteint une valeur de 42 037€/QALY pour un prix de 120% du prix revendiqué. Dans l'analyse de référence faite par les auteurs, 98% des simulations produisent un RDCR inférieur à 50 000€/QALY.

Dans une modélisation statique fondée sur les mêmes paramètres que la modélisation dynamique, la non prise en compte de la protection indirecte modifie faiblement le RDCR qui augmente de 13% (29 797€ à 34 317€/QALY), ce qui suggère une faible amplitude de l'immunité de groupe liée à la vaccination à un taux de couverture de 75%.

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

Considérant les préconisations du HCSP (2013) précisant que « [la stratégie vaccinale] ne devrait être mise en place que si les prix des vaccins conduisent à des ratios cout/efficacité acceptables » ;

Prenant en compte les données épidémiologiques selon lesquelles :

- les infections à rotavirus ne constituent qu'environ 30 à 50% des gastro-entérites infectieuses ;
- la létalité des GEARV est faible et baisse régulièrement en France¹ ;
- les épisodes aigus de GEARV sont fréquents et leurs répercussions en termes de qualité de vie et de complications (déshydrations sévères, infections nosocomiales et décès) pourraient être limitées par une prise en charge adéquate (réhydratation précoce) ;
- le recours au système de soins (consultations et hospitalisations) dû à ces infections est important et conduit à une saturation de l'offre de soins en période hivernale ;

Prenant en compte les conséquences individuelles et collectives attendues de la vaccination :

- un faible gain individuel en qualité de vie ;
- une réduction de la mortalité qui ne peut être que limitée ;
- un risque accru d'invagination intestinale aiguë² associée à la vaccination et dont les conséquences sont mal évaluées ;
- une réduction des coûts de prise en charge des gastroentérites à rotavirus en France qui ne compenserait pas les dépenses supplémentaires liées au remboursement du vaccin au prix revendiqué ;
- le risque que le vaccin ne bénéficie pas à ceux qui en ont le plus besoin dans la mesure où selon le HCSP (2013), les « données plaident en faveur de l'hypothèse d'un lien entre risque de décès lié à rotavirus et les conditions socio-économiques ou socio-culturelles défavorables » qui pourraient également rendre l'accès à la vaccination plus difficile ;

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

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

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

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

L'intérêt de la vaccination par rapport à d'autres stratégies de prévention telles que le renforcement des pratiques d'hygiène et de réhydratation par les professionnels et les parents qui présentent en outre l'avantage d'agir sur l'ensemble des cas de gastro-entérites aiguës devrait être évalué dans une perspective de politique publique.

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

1.4 Données complémentaires

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

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

2. Annexe 1 – Contexte de la demande

2.1 Objet de la demande

L'évaluation soutient une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, déposée par Sanofi Pasteur MSD.

2.2 Produit et indication concernés par la demande

Le RotaTeq® est un vaccin vivant atténué contre les rotavirus indiqué 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. C'est un vaccin pentavalent contenant les sérotypes G1, G2, G3, G4 et P1 [8].

Les diarrhées aiguës d'origine virale sont des pathologies infectieuses fréquentes chez les enfants de moins de 5 ans. Les gastro-entérites aiguës à rotavirus ne constituent qu'une partie des gastro-entérites aiguës pédiatriques. Les réseaux de surveillance actuelle ne permettent pas de distinguer les différentes étiologies des diarrhées à l'origine des consultations. En période hivernale (pic saisonnier : décembre à mars), elles représenteraient entre 30³ à 50%⁴ des gastro-entérites aiguës virales chez les nourrissons et jeunes enfants en fonction des études.

La gastro-entérite aiguë à rotavirus se manifeste par une diarrhée aiguë, de survenue brutale et dont la résolution intervient en moins de 14 jours. Chez le nourrisson âgé de 6 mois à 2 ans⁵, elle se complique parfois d'une déshydratation sévère pouvant conduire à une hospitalisation voire dans de rares cas au décès. Les formes sévères (selon le score de Vesikari) et les hospitalisations sont plus fréquentes pour les gastro-entérites aiguës à rotavirus (GEARV) que pour celles dues à d'autres virus.

Elles entraînent un recours important au système de soins. Chaque année, les gastro-entérites à rotavirus donneraient lieu chez les enfants âgés de moins de 3 ans, à environ 155 000 consultations en médecine générale (entre 113 217 et 194 221), 30 000 recours aux services d'urgence hospitaliers (entre 29 980 et 30 944) et 14 000 hospitalisations (entre 11 667 et 15 496).

Elles sont aussi les principales causes d'infections nosocomiales en pédiatrie (nouveau-nés hospitalisés en néonatalogie et en réanimation et les nourrissons hospitalisés en pédiatrie). Le rotavirus représente la moitié des cas de GEA nosocomiales chez l'enfant âgé de moins de 6 mois⁶.

Cependant, leur létalité est très faible en France et elles entraînent rarement des séquelles à long terme. Une diminution significative du nombre de décès en lien avec une gastro-entérite à rotavirus est constatée ces dernières années. Ainsi, selon les estimations issues du croisement de la base du PMSI et de celle du Cépi-CD, le nombre moyen de décès par saison épidémique entre

³ Huet F et al. Étude épidémiologique prospective de la gastro-entérite à rotavirus en Europe (étude REVEAL). Résultats de la zone d'étude française. Arch Pédiatr. 2008 ; 15, (4):362-374.

⁴ Parez N et al. Place et caractéristiques cliniques des gastro-entérites aiguës à rotavirus chez les enfants de moins de cinq ans suivis en médecine de ville en France. Étude ROTASCORE. Path. Biol. 2007; 55 (8-9): 453-459.

⁵ Forster J et al. Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis among european children younger than 5 years of age. Pediatrics. 2009; 123(3): 393-400.

⁶ Thuret A, et al. Suivi prospectif des diarrhées nosocomiales dans 28 services de pédiatrie du quart Sud-Est de la France au cours d'un trimestre d'hiver. Pathol Biol 2004; 52: 131-37.

1999 et 2003 est compris entre 9,9 (estimation basse) et 22,9 (estimation haute) ; puis entre 7,4 et 14,9 entre 2003 et 2007 ; enfin entre 5,0 et 13,0 entre 2007 et 2010⁷.

La population cible est l'ensemble des nourrissons à partir de l'âge de 6 semaines, soit 820 000 nouveau-nés par an, dont l'industriel estime, à 5 ans, que 75% pourraient être vaccinés chaque année.

Le vaccin est administré par voie orale selon un schéma vaccinal à trois doses (à 2, 3 et 4 mois de vie).

Le prix revendiqué correspond à un coût de [REDACTED] € PP TTC par schéma vaccinal complet (trois doses).

La demande entre dans le cadre du décret du 2 octobre n°2012-116 :

- l'industriel revendique une ASMR de niveau II ;
- le chiffre d'affaires annuel attendu a été estimé à [REDACTED] après deux années de commercialisation ;
- l'industriel revendique un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie, par le biais d'une modification de l'organisation des soins et des conditions de prise en charge de la maladie.

2.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

En Europe, le vaccin RotaTeq[®] a obtenu une autorisation de mise sur le marché le 27 juin 2006 dans le cadre d'une procédure centralisée.

Le 21 février 2012, l'AMM a été modifiée et a étendu l'âge supérieur limite d'administration de la 3^{ème} dose de 26 à 32 semaines.

2.4 Historique des recommandations vaccinales

2.4.1 Avis du Conseil supérieur d'Hygiène publique de France du 5 décembre 2006.

Dans son avis du 22 septembre et 5 décembre 2006, le Conseil supérieur d'Hygiène publique (CSHP) de France, tout en prenant acte que le vaccin a démontré une bonne efficacité à titre individuel, a recommandé au regard de l'épidémiologie et de la prise en charge en France des diarrhées de l'enfant:

- dans un premier temps de **différer la recommandation de la vaccination systématique pour les nourrissons de moins de 6 mois** au profit de la mise en œuvre des actions nécessaires à une prise en charge optimale des gastro-entérites aiguës ;
- dans un second temps, de réévaluer son avis après deux ans afin d'évaluer les actions mises en œuvre visant à améliorer la réhydratation orale des nourrissons, de disposer d'un recul suffisant sur les effets indésirables et l'écologie des rotavirus suite à la mise en place de la vaccination universelle telle qu'elle était proposée dans certains pays, et de mettre en place, en France, un réseau de surveillance des invaginations intestinales aiguës et de surveillance virologique épidémiologique des souches circulantes de rotavirus et de leur évolution.

L'avis du CSHP s'est appuyé sur les arguments ci-dessous :

⁷ Vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus. Recommandation. Place des vaccins contre les infections à rotavirus chez les nourrissons. Rapport du 29 novembre 2013. Page 14

- la part des à infections à rotavirus dans les gastro-entérites aiguës virales en France, responsable d'environ 1/3 des hospitalisations pour gastro-entérites aiguës virales ;
- l'amélioration possible des moyens actuels de lutte contre les gastro-entérites à rotavirus (utilisation insuffisante des solutés de réhydratation orale) ;
- le rôle protecteur de l'allaitement, dont le développement pourrait réduire les infections et les hospitalisations dues aux infections à rotavirus ;
- l'estimation du nombre de décès liés aux infections à rotavirus soit en moyenne 13 à 14 décès par an ;
- les résultats d'une évaluation coût-efficacité menée par l'InVs et une équipe universitaire de Tourcoing (Melliez *et al* 2008) estimant :
 - que la vaccination à un taux de couverture de 75% permettrait d'éviter 89 000 cas de diarrhée aiguë, 10 500 hospitalisations et 8 décès par an liés au rotavirus chez les enfants de moins de 3 ans ;
 - un ratio coût-efficacité de 64 000 à 212 000 €/QALY pour un coût de la vaccination de 150 € considéré comme « peu coût-efficace au coût considéré » ;
 - un surcoût annuel de 68 millions d'euros pour le système de santé par rapport aux dépenses actuelles liées à la prise en charge des cas.
- l'absence d'immunité de groupe.

2.4.2 Avis du Haut Conseil de la santé publique du 28 mai 2010

Dans son avis du 28 mai 2010, le Haut Conseil de la santé publique **ne recommande pas** la vaccination systématique contre le rotavirus des nourrissons âgés de moins de six mois mais recommande la poursuite de la mise en œuvre des mesures destinées à améliorer la prise en charge d'une gastro-entérite aiguë chez le nourrisson et les pratiques de réhydratation orale, comme indiqué dans l'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France en décembre 2006, et préconise qu'une évaluation de ces actions soit menée.

L'avis du HCSP s'est appuyé sur les arguments ci-dessous :

- l'incidence élevée des infections à rotavirus chez les nourrissons et les jeunes enfants et leurs conséquences sur le système de soins, surtout lors de la période hivernale ;
- la réduction importante des hospitalisations secondaires aux infections à rotavirus et des infections nosocomiales liées à ce virus dans les pays développés ayant mis en place une vaccination de masse ;
- l'absence d'impact significatif attendu sur la mortalité liée aux diarrhées du nourrisson, du fait de la létalité très faible des infections à rotavirus en France ;
- l'amélioration des pratiques des médecins concernant la prescription des SRO constatées dans des études ponctuelles, probablement en lien avec les effets du remboursement des SRO en 2003, mais qui reste insuffisante ;
- la mise en évidence dans les deux vaccins disponibles sur le marché de la présence de matériel génétique de circovirus porcins ;
- ainsi que l'existence d'un signal en faveur d'une augmentation faible du risque d'invagination intestinale aiguë (IIA) dans les sept jours suivant l'administration de la première dose du vaccin monovalent et, pour le vaccin pentavalent, l'impossibilité actuelle d'éliminer un tel risque ;
- les résultats de l'actualisation de l'analyse coût-efficacité (Jit *et al* 2010) faisant état d'un ratio coût-efficacité de 86 000 €/QALY pour Rotarix[®] et de 112 000 €/QALY pour RotaTeq[®] pour un coût de la vaccination établi sur la base des prix publics actuels soit 137,8 € (2 doses) pour Rotarix[®] et 161,5 € (3 doses) pour RotaTeq[®], considéré comme « peu coût-efficace » pour le pentavalent et « à la limite du seuil » correspondant à trois fois le PIB/habitant du pays établi par l'OMS pour le monovalent. Ces résultats sont obtenus malgré la prise en compte d'une hypothèse favorable aux vaccins pour l'estimation de l'incidence des infections nosocomiales à rotavirus et l'extension de l'analyse chez les enfants jusqu'à l'âge de 5 ans.

2.4.3 Avis du Haut Conseil de la santé publique du 29 novembre 2013

Suite à une auto-saisine, le Haut Conseil de la santé publique a réévalué ses recommandations en intégrant les nouvelles données disponibles concernant la morbidité et la mortalité des gastroentérites en France et des données récentes d'efficacité et de sécurité vaccinale.

Dans son récent avis du 29 novembre 2013, il **recommande désormais** la vaccination systématique contre le rotavirus des nourrissons âgés de moins de six mois et précise que « cette stratégie ne devrait être mise en place que si les prix des vaccins conduisent à des ratios coût/efficacité acceptables ».

L'avis du HCSP s'est appuyé sur les arguments ci-dessous :

- le fardeau épidémiologique associé aux GEARV responsables en France d'environ 14 000 hospitalisations annuelles d'enfants âgés de moins de 3 ans, d'un nombre de décès estimé entre 7,6 à 17,3 par an, et de la fréquence des GEARV nosocomiales chez les nourrissons hospitalisés notamment pour infection respiratoire ;
- l'impact négatif, en termes d'organisation du système de santé de la survenue concomitante des épidémies hivernales d'infection à rotavirus et d'infections respiratoires ;
- l'impact désormais limité des campagnes d'incitation à mieux utiliser les solutés de réhydratation orale pour le traitement des diarrhées aiguës du nourrisson âgé de moins de un an ;
- l'impact bénéfique, dans les pays industrialisés, de la vaccination qui réduit le taux d'hospitalisation de plus de 80 % ;
- des données en faveur d'une immunité de groupe, en cas de couverture vaccinale élevée ;
- d'une évaluation désormais précise du risque de survenue d'invaginations intestinales aiguës post-vaccination, pour les deux vaccins. Comparé à la fréquence des IIA spontanées, ce risque est faible (1 à 6 cas pour 100 000 enfants vaccinés) essentiellement limité à la période de 7 jours suivant l'administration de la première dose.
- de l'absence de conséquences sur la santé humaine de la présence de fragments de circovirus porcins présents dans les deux vaccins.
- Il n'y a pas eu d'actualisation de l'analyse économique.

En Europe, la vaccination des nourrissons a été introduite et recommandée dans le calendrier vaccinal de l'Autriche (2006), la Belgique (octobre 2006), la Finlande (septembre 2009) et le Luxembourg (2006).

La vaccination a été récemment introduite en Angleterre (2013) et en Allemagne (2013).

Actuellement, 56 pays ont introduit cette vaccination dans leur calendrier vaccinal national dont les Etats-Unis et l'Australie et 3 à l'échelon régional (Canada, Thaïlande, et Emirats arabe unis)⁸.

2.5 Historique du remboursement

Depuis 2006 et l'obtention de l'AMM européenne de deux vaccins contre le rotavirus, le Conseil supérieur d'Hygiène publique de France puis le Haut Conseil de santé publique se sont prononcés à plusieurs reprises sur la vaccination contre le rotavirus. Les différents avis formulés sont résumés ci-après.

Seul l'avis du Haut Conseil de la Santé publique du 29 novembre 2013 recommandant la vaccination universelle contre les rotavirus des nourrissons âgés de moins de 6 mois.

Une inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été demandée en février 2007 par le laboratoire

⁸ <http://sites.path.org/rotavirusvaccine/rotavirus-advocacy-and-communications-toolkit/country-introduction-maps-and-list/>

Sanofi Pasteur MSD. Ce dernier a retiré sa demande d'inscription avant examen par la Commission de la transparence. La Commission de la transparence ne s'est donc jamais prononcée sur le bienfondé d'une prise en charge du vaccin par l'assurance maladie.

Le vaccin, bien que commercialisé en France depuis le 08/01/2007, n'est actuellement pas pris en charge par l'assurance maladie.

D'après le dossier fourni par l'industriel, les conditions de commercialisation, de remboursement et de coût en Europe dans l'indication concernée par la demande sont les suivantes :

Tableau 1. Statut du vaccin dans les pays européens

Pays	Commercialisation	Remboursement	PFHT par dose [†]
France	oui	oui - Taux : 65% [†]	██████ €
Italie	oui	non	██████ €
Royaume-Uni*	non	oui Taux : 100 %	Non disponible.
Espagne	oui	non	██████ €
Allemagne	oui	oui Taux : 100%	██████ €

* Marché public par appel d'offre; remporté par Rotarix® pour la période 2013-2017.

† Remboursement sollicité à 65%.

2.6 Place dans la stratégie thérapeutique et intervention concurrente

RotaTeq® entre dans le cadre d'un traitement préventif (prévention primaire) des gastro-entérites dues à un rotavirus.

Un autre vaccin vivant atténué monovalent est actuellement commercialisé en France : Rotarix®.

Les indications de prévention des deux vaccins sont superposables seul leur schéma vaccinal diffère. Rotarix® est recommandé selon un schéma vaccinal à deux doses (2 et 3 mois de vie) et son schéma vaccinal doit être achevé avant l'âge de 24 semaines.

Outre le schéma vaccinal, les recommandations du HCSP ne distinguent pas les deux vaccins.

Il n'existe pas d'alternative préventive à la stratégie vaccinale, en dehors de l'allaitement et de l'amélioration des mesures d'hygiène (lavage des mains, et nettoyages de surfaces).

Par ailleurs, si le traitement des gastro-entérites à rotavirus est essentiellement symptomatique et repose sur l'administration précoce de solutés de réhydratation orale pour traiter la déshydratation, leur utilisation permet de prévenir efficacement l'évolution vers des formes sévères.

2.7 Documents support de l'analyse critique

Trois documents transmis par l'industriel à la HAS ont fait l'objet d'une analyse critique :

- Rapport de présentation (non daté)
- Rapport technique « Cost-effectiveness analysis of universal vaccination with RotaTeq® in France », février 2014
- Rapport « Cost-effectiveness of universal rotavirus vaccination with RotaTeq® in France, supplementary information (non daté)

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Modèle sous format électronique et son mode d'emploi
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel. Une réponse écrite a été fournie. L'analyse critique tient compte de ces réponses.

L'analyse critique détaillée est jointe en annexe.

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique

3.1 Objectif de l'étude médico-économique proposée

3.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs

L'objectif de l'évaluation économique proposée est d'évaluer l'efficience du vaccin rotavirus vivant (RotaTeq®) 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.

3.1.2 Analyse critique de l'objectif

L'objectif est conforme à l'évaluation attendue.

3.2 Choix structurants concernant l'étude médico-économique

3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs

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

L'analyse présentée par l'auteur est une analyse coût-utilité fondée sur la durée de vie ajustée sur la qualité.

Une analyse coût-efficacité a été réalisée pour compléter l'analyse principale.

L'impact épidémiologique des différentes stratégies étudiées est également présenté.

► La perspective

La perspective retenue est celle de la collectivité.

Les résultats d'une analyse menée du point de vue de l'assurance maladie sont également présentés.

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel considéré est de 50 ans. Les résultats sont simulés pendant 20 ans puis extrapolés de façon linéaire, avec une incidence constante des cas de gastro-entérites, les 30 années suivantes.

Des données intermédiaires sur l'impact épidémiologique, jusqu'à un an, 5 ans, 10 ans et 25 ans, sont présentées.

Le taux d'actualisation des coûts et des bénéfices est de 4% pour les 30 premières années puis diminue linéairement pour atteindre 2% à 50 ans.

► La population d'analyse

L'analyse économique porte sur la population des enfants de moins de 5 ans.

Les populations touchées de manière induite par la vaccination du fait de la prise en compte de la protection indirecte de certains individus non vaccinés grâce à la vaccination d'autres individus (immunité de groupe) sont incluses dans l'évaluation proposée par les demandeurs uniquement dans cette tranche d'âge. L'impact de l'immunité de groupe au-delà de cet âge chez les adultes et en particulier chez les sujets âgés à risque de gastro-entérites à rotavirus n'est pas considéré.

► Les stratégies comparées

Les stratégies suivantes sont comparées :

- La vaccination universelle des nourrissons de moins de 6 mois avec un taux de couverture de 75%.
- L'absence de vaccination.

3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

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

Dans la mesure où la maladie a un impact sur la qualité de vie, le choix d'une analyse de type coût-utilité intégrant le QALY comme critère de résultat est conforme au guide méthodologique de la HAS (HAS, 2011).

Conformément aux recommandations du guide méthodologique de la HAS (HAS, 2011), l'analyse de type coût-utilité est complétée par une analyse de type coût-efficacité, reposant sur un critère de résultat en années de vie gagnées.

Toutefois, dans cette pathologie et au regard du faible nombre de décès associés et du caractère aigu de l'infection, une analyse de type coût-efficacité, fondée sur le nombre de gastro-entérites évitées, d'hospitalisation et de décès évités aurait été pertinente en complément de l'analyse de référence coût-utilité. Cette analyse n'a pas été demandée par la CEESP au demandeur et n'a pas été fournie par l'industriel.

► La perspective

Le choix de la perspective collective est conforme au guide de la HAS. Les résultats proposés dans la perspective de l'assurance maladie ne sont pas présentés dans l'avis.

► L'horizon temporel et l'actualisation

Le taux d'actualisation retenu dans l'analyse principale est conforme aux recommandations de la HAS.

Des analyses de sensibilité déterministes ont été réalisées avec des taux d'actualisation de 0%, 2,5%, 5% et 6% à la demande de la HAS.

► La population d'analyse

L'analyse économique ne concerne que les enfants de moins de 5 ans. Néanmoins, ils sont issus d'une simulation réalisée sur l'ensemble de la population. Afin d'estimer l'impact du choix d'un modèle à transmission dynamique en population entière, les auteurs ont produit des résultats complémentaires issus d'un modèle statique dans la population des enfants de moins de 5 ans et intégrant les mêmes paramètres que ceux introduits dans le modèle dynamique pour estimer l'effet propre du modèle dynamique et de la protection indirecte.

► Les stratégies comparées

Dans un objectif d'aide à la décision publique, l'objectif fixé par les auteurs n'apporte qu'une réponse partielle au décideur, dans la mesure où l'analyse menée ne permet pas de déterminer l'efficience des différentes stratégies de lutte contre les gastro-entérites aiguës de l'enfant ou de lutte contre ses conséquences délétères envisageables.

Des actions visant à :

- renforcer les pratiques de prescription des solutés de réhydratation orale telles que préconisées par le CSHP et le HCSP ou ;
- visant à promouvoir l'allaitement maternel telles que préconisées dans le rapport « Plan d'action Allaitement maternel » issu du Programme National Nutrition Santé ou ;

- visant à prévenir les infections nosocomiales chez les jeunes enfants hospitalisés ;

apparaissent comme des stratégies concurrentes pertinentes. Par ailleurs, elles offrent l'avantage de lutter efficacement contre les gastro-entérites quel que soit l'agent viral en cause et offrent pour l'allaitement d'autres effets bénéfiques à court et long terme sur la santé.

Les auteurs justifient l'absence de prise en compte de ces stratégies par le manque de données fiables permettant de documenter une modélisation et au vu de l'impact jugé comme limité des campagnes antérieures.

Par ailleurs, l'analyse ne compare pas le produit au second vaccin disponible (Rotarix®).

Les auteurs justifient l'absence d'évaluation simultanée de l'efficience de RotaTeq® et de Rotarix® par plusieurs arguments :

- le résultat d'une récente méta-analyse (Takeuchi 2014) réalisée à partir d'une revue systématique Cochrane de 2012 (Soares-Weiser *et al* 2012) suggérant un niveau d'efficacité similaire entre les produits ; l'absence d'information sur le prix revendiqué par le vaccin concurrent ; l'absence d'essais cliniques comparatifs directs ayant comparé l'efficacité clinique des deux vaccins ;
- l'impossibilité de comparer l'efficacité clinique entre les deux vaccins à partir des essais respectivement menés avec chaque vaccin versus placebo en raison des différences constatées entre les essais en termes de pays participants ayant des contextes épidémiologiques différents, de critères d'éligibilité des populations incluses, des périodes de suivi, des définitions de la sévérité des gastro-entérite à rotavirus et des critères de jugement différents retenus.

Compte-tenu de ces éléments, les auteurs n'attendent pas de différence d'efficience entre les vaccins à coût égal du schéma vaccinal.

3.3 La modélisation

3.3.1 La modélisation telle que présentées par les auteurs

► La structure du modèle

Type de modèle

Deux modèles sont combinés dans l'analyse.

Le premier modèle, épidémiologique, est un modèle de transmission dynamique de type (Susceptible – Infectieux – Immunisé – Susceptible). Il décrit la transmission des infections à rotavirus et leur progression vers les différentes pathologies liées à ces infections.

Il prend en compte l'immunité de groupe qui correspond à la protection indirecte de certains individus non vaccinés grâce à la vaccination d'autres individus.

Ce modèle a été développé initialement aux Etats-Unis (Pitzer *et al* 2009) puis modifié et utilisé pour une analyse médico-économique de la vaccination au Royaume-Uni (Atkins *et al* 2012) et a enfin été adapté au contexte français.

Le modèle permet de prendre en compte le risque d'infection en fonction du nombre d'infections multiples au cours de la vie (1^{er} épisode, 2nd épisode, épisodes ultérieurs), leur sévérité mais aussi l'âge de l'individu susceptible et intègre le caractère saisonnier des infections à rotavirus selon une rythmicité biannuelle (une faible saison épidémique succédant à une forte saison épidémique).

Le modèle épidémiologique est constitué de 2 parties principales :

- un modèle démographique qui définit les caractéristiques démographiques de la population simulée et décrit la façon dont les individus passent d'une classe d'âge à une autre. Le modèle divise la population selon 19 groupes d'âge (0 à 2 ans jusqu'à 65 ans et plus).

- un modèle de transmission qui décrit la transmission des infections à Rotavirus et leurs progressions, c'est-à-dire l'occurrence des infections à rotavirus (sévères ou toute sévérité confondue) entre les groupes d'âge. La force de l'infection définie comme le taux auquel un individu d'une classe d'âge donnée devient infecté, est le produit du nombre d'individus d'une classe d'âge donnée infectés à l'instant t , du taux de contact des individus de cette classe d'âge avec les autres classe d'âge et de la probabilité de transmission entre personne- contacts. Ce modèle est construit à partir d'une matrice de contact développée à partir d'une étude (Mossong *et al* 2008) provenant de huit pays européens (Belgique, Allemagne, Finlande, Royaume-Uni, Italien Luxembourg, Pays-Bas et Pologne, Projet POLYMOD) permettant d'établir les contacts sociaux existant entre des individus des différents groupes d'âge et susceptibles d'engendrer la diffusion d'agents infectieux à transmission respiratoire ou par contacts rapprochés et de déterminer les probabilités associées.

Le second modèle, économique, de type arbre de décision, intègre les résultats issus du modèle épidémiologique en termes de nombre de gastro-entérites à rotavirus en fonction de leur niveau de sévérité, pour les enfants de 0 à 5 ans. A chaque cas est associée une probabilité de consultation, d'hospitalisation, de consultation aux urgences, d'infections nosocomiales et de décès.

Description des compartiments de santé

Les compartiments de santé intégrés dans le modèle épidémiologique sont présentés ci-dessous.

Chaque infection est suivie d'une période temporaire de complète immunité (selon 4 scénarios de taux de déclin) puis confère une immunité incomplète contre l'infection, augmentant à chaque épisode. La vaccination permet à un individu de passer directement de l'état susceptible (S) à l'état immunisé (R), sans passage par l'état infecté (I).

Chaque dose de vaccin efficace confère une protection similaire à une infection naturelle.

Le niveau de protection conféré par la vaccination dépend de la probabilité de chaque dose d'être efficace ou non. L'inefficacité ne procure pas d'immunité supplémentaire.

Figure 1. Compartiments de santé du modèle épidémiologique

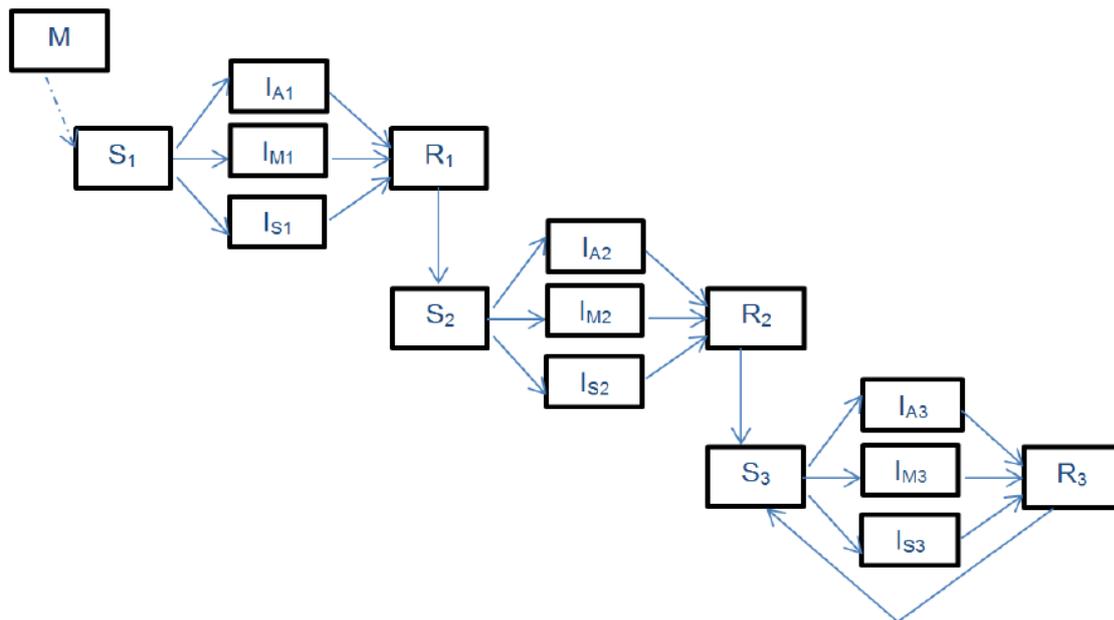


Figure 1: State diagram of dynamic epidemiologic model, with arrows corresponding to possible movement between states. Individuals are born with maternal immunity (state M). This immunity wanes and individuals move to the susceptible state (S_1). Infection can then be asymptomatic (I_{A1}), mild RVGE (I_{M1}) or severe RVGE (I_{S1}). Individuals recover from infection to become temporarily immune (R_1). This immunity wanes to allow repeat infections with either a secondary or subsequent infection.

Principales hypothèses simplificatrices du modèle

Le modèle épidémiologique considère un effectif constant de la population simulée (cohorte fermée) avec un taux de natalité et de décès identique à l'exception des moins de 5 ans. Par ailleurs, seuls les décès au-delà de 65 ans sont considérés.

La modélisation n'intègre pas le risque accru d'invagination intestinale associé au vaccin dans l'analyse principale malgré la demande de la HAS. Les auteurs justifient leur choix en indiquant qu'aucun modèle n'a à ce jour considéré le risque accru d'IIA et compte tenu de l'absence de données française et européenne de perte d'utilité et de coûts associés, un coût théorique du risque d'invagination intestinale aiguë a été intégré dans une analyse complémentaire en majorant le coût de suivi post-vaccination. Les auteurs considèrent que, dès lors que le sur-risque associée à la vaccination est très faible (6 cas pour 100 000), l'impact en termes de coûts et d'utilité peut vraisemblablement être considéré comme mineur. Le risque de maladie de Kawasaki n'a pas été intégré dans la simulation toutefois il n'est pas à ce jour établi un sur-risque associé à la vaccination.

Le modèle considère que toute vaccination entamée est menée au terme des trois doses.

Le modèle considère que la vaccination n'entraîne aucune pression écologique sur les souches de rotavirus ou sur les autres sources de gastro-entérites infectieuses.

La durée des cycles

Sans objet.

► La population simulée

La population simulée correspond à la population française (femmes et hommes de 0 à 65 ans et plus).

Les simulations sont réalisées pour deux populations distinctes : une population vaccinée (taux de couverture constant à 75%) et une population non vaccinée.

► L'estimation des probabilités

L'efficacité vaccinale a été estimée à partir du modèle en définissant une efficacité vaccinale par dose (nécessaire au modèle à transmission dynamique) et un taux de déclin de l'immunité selon différentes hypothèses. Le modèle a été calibré sur les données d'efficacité estimées à l'issue de deux saisons épidémiques dans les essais cliniques publiés.

Les paramètres estimés dans le modèle épidémiologique sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2. Paramètres du modèle épidémiologique

Paramètres	Symbole	Valeur Analyse de référence			Distribution (étendue) utilisée dans les analyses de sensibilité globale	Source
Taille de la population initiale (million)	N	65,63			Uniforme (65,6 – 68,8)	(US Census Bureau 2013)
Taux de natalité (annuel pour 1 000 habitants)	f	12,8			Normale (12,8 – 0,08)	
Probabilité de sévérité en cas d'infection 1 ^{ère} infection Infections suivantes infection suivante ≤ 65 ans infection suivante > 65 ans*	d	GEARV				(Pitzer et al, 2009 ; Velasquez et al 1996) estimé
		Asymptomatique	Modéré	sévère		
		0,53	0,34	0,13		
		0,75	0,22	0,03		
		0,8	0,2	0		
		0,4	0,3	0,3		
Durée de l'infection (jours) 1 ^{ère} infection Infections suivantes / asymptomatiques	$1/\gamma$					(Pitzer et al, 2012)
		7				
		3,5				
Infectiosité	ρ	GEARV				(Pitzer et

Paramètres	Symbole	Valeur Analyse de référence				Distribution (étendue) utilisée dans les analyses de sensibilité globale	Source	
relative		Asymptomatique	Modérée	sévère			al, 2009)	
		0,1	1,0	1,0				
		0,1	0,5	0,8				
Susceptibilité relative suivant :	σ						(Velasquez et al	
1^{ère} infection		0,62				Uniforme (0,56 -0 ,68)	1996)	
Infections suivantes		0,37				Uniforme (0,34 -0 ,40)		
offset saisonnier (radians)	θ	1,355					estimé	
Amplitude saisonnière	A	0,0685					estimé	
Durée de l'immunité (mois)	$1/\omega$		scenario					(Pitzer et al, 2009)
		A	B	C	D			
Anticorps maternel		3	3	3	3			
1^{ère} infection		4,5	9	18	27			
Infections suivantes		6	12	24	36			
Taux de susceptibilité (probabilité d'infection post-contact)	b		scenario					estimé
		A	B	C	D			
0-6 mois		0,275	0,278	0,283	0,286			
6-24 mois		0,489	0,497	0,516	0,525			
24-60 mois		0,096	0,109	0,134	0,146			
5-65 ans		0,009	0,009	0,009	0,009			
>65 ans		0,017	0,017	0,017	0,017			
Efficacité d'une dose vaccinale per exposition	r		scenario					estimé
		A : 0,402				Uniforme (0,351 -0 ,453)		
		B : 0,383				Uniforme (0,326 -0 ,439)		
		C : 0,371				Uniforme (0,312 -0 ,430)		
		D : 0,369				Uniforme		

Paramètres	Symbole	Valeur	Analyse de référence	Distribution (étendue) utilisée dans les analyses de sensibilité globale	Source
				(0,311 -0 ,420)	
Taux de couverture	\emptyset	0,75			(Melliez et al, 2008)

**le risque d'infection chez les plus de 65 ans estimé en cas d'infection sévère est 0,3*0,37 et dépend aussi de la susceptibilité et des contacts entre les plus de 65 ans et les autres. Le tout générant un faible nombre d'infections dans cette classe d'âge, en accord avec la vraisemblance du modèle.*

Concernant le modèle économique, la proportion de cas donnant lieu à une consommation de ressources en dehors de la vaccination a été estimée en divisant le nombre de ressources consommées par le nombre de cas. Dans la simulation de la vaccination, cette proportion a été appliquée au nombre de cas simulés par le modèle épidémiologique, en ajoutant un facteur supplémentaire de réduction des ressources consommées pour les cas de gastro-entérites incidents dans le modèle avec vaccination. Cette réduction supplémentaire dans la stratégie avec vaccination est expliquée par les auteurs par l'observation, dans l'essai clinique, d'une réduction plus forte de la consommation de ressources que la réduction du nombre de cas.

3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation

► La structure du modèle

Type de modèle

Le modèle de transmission dynamique intègre la protection des individus non vaccinés induite par la vaccination. D'après les auteurs, le choix d'un modèle dynamique pour l'évaluation du RotaTeq® est unique dans l'évaluation d'un vaccin contre le rotavirus et reflète davantage la réalité ; il s'agit d'un choix susceptible d'être favorable au vaccin, dans la mesure où, à hypothèses similaires sur les autres caractéristiques de l'évaluation, le RDCR est plus élevé lorsqu'il est estimé à partir d'un modèle statique.

Les auteurs ne précisent pas à partir de quel taux de couverture vaccinale la vaccination a un effet indirect sur la population non vaccinée. Ils indiquent que même avec un taux de couverture faible (de l'ordre de 40%), un effet d'immunité de groupe est constaté, sans préciser l'amplitude de l'effet indirect attendu.

Le modèle ne permet pas de simuler une montée en charge progressive du taux de couverture vaccinal.

Description des compartiments de santé

Les compartiments décrits sont conformes à l'histoire naturelle de la maladie.

Principales hypothèses simplificatrices du modèle

Le choix de ne pas considérer le cas de la vaccination incomplète est expliqué par les auteurs par l'absence de données d'efficacité à moyen et long terme en cas de vaccination incomplète et par le souhait de ne pas évaluer une stratégie non conforme au RCP du produit, mais néanmoins susceptible d'être plus efficace compte-tenu d'un coût réduit d'un tiers associé à une efficacité réduite de moins d'un tiers. Le choix d'un schéma vaccinal complet ne conduit pas à réduire le RDCR par rapport à l'absence de vaccination.

La non prise en compte du risque accru d'invagination intestinale associé au vaccin dans le scénario de référence ne reflète pas les dernières connaissances disponibles à ce jour concernant la sécurité du vaccin Rotateq. Seul le coût des événements indésirables du vaccin (majoration du coût de suivi post-vaccinal) a été analysé dans une analyse en scénario et, sous réserve de la validité de l'estimation, modifie peu le RDCR. Or malgré l'incidence faible des invaginations intestinales aiguës (IIA) attribuées à la vaccination (estimée à 5,6 cas pour 100 000), selon une étude française (Fosto et al 2012) près de 30% des cas en France conduisent à un traitement chirurgical susceptible d'impacter fortement la qualité de vie des nourrissons et des aidants.

La matrice de contact utilisée est fondée sur des données d'enquête européennes mais ne comprend pas de données françaises. Elle porte notamment sur les contacts sociaux entre des individus des différents groupes d'âge susceptibles de transmettre des agents infectieux par contacts respiratoires ou rapprochés. La validité et la transposabilité de cette matrice européenne dans le contexte particulier du rotavirus à transmission féco-orale, et en particulier dans les classes d'âges des moins de 5 ans, aurait pu être discuté au regard de la méthodologie de l'étude POLYMOD. Le modèle épidémiologique a été toutefois été calibré à partir des données d'incidence des gastro-entérites aiguës recueillies en France par le réseau sentinelle selon 5 catégories d'âge auxquelles ont été affectés une proportion mensuelle de cas attribuable au rotavirus en fonction des catégories d'âge.

La cohorte sur laquelle est simulée est une cohorte fermée dont la taille de la population est constante. Le modèle démographique n'a pas été calibré selon les données de mortalité de la population française.

La durée des cycles

Sans objet.

► La population simulée

La population simulée permet de prendre en compte la transmission du virus au sein des populations quel que soit l'âge.

► L'estimation des probabilités

Concernant le taux de couverture vaccinale, les auteurs ne précisent pas à partir de quel taux de couverture un effet indirect est simulé dans le modèle. Néanmoins, les analyses complémentaires permettent de constater que dans une simulation d'un taux de couverture de 40%, le modèle simule une baisse des infections chez les individus non vaccinés ; dans une simulation d'un taux de couverture de 90%, la protection indirecte est insuffisante pour envisager l'éradication du virus.

Les auteurs n'ont pas simulé une montée en charge progressive du taux de couverture. Néanmoins, compte-tenu de l'impact, relativement modéré, du taux de couverture vaccinale sur le RDCR, ils suggèrent que les résultats seraient peu modifiés avec une telle simulation.

Le taux de couverture retenu dans l'analyse de référence, 75%, est celui simulé dans l'évaluation économique réalisée pour le compte du HCSP. D'après les auteurs, « des taux élevés seraient observés dans certains pays européens (Finlande, UK, Belgique) ».

L'évaluation économique ne tient pas compte de la part des gastro-entérites à rotavirus parmi l'ensemble des gastroentérites infectieuses et donc de l'effet relatif de la vaccination sur l'ensemble des infections.

Le modèle épidémiologique a été calibré à partir des dernières données disponibles d'incidence des GEA modérées et sévères et de consultations et visites aux urgences. Le taux de mortalité appliqué dans le modèle est fixe. Sa calibration ne tient donc pas compte de la décroissance annuelle du nombre de décès d'enfants (de l'ordre de 8%) en lien avec une GEA constatée en France ces dernières années ; elle ne tient pas non plus compte des observations recueillies dans les pays ayant mis en place un programme de vaccination contre le rotavirus.

Les données d'efficacité utilisées dans le modèle ont été calibrées à partir d'une analyse *post-hoc* de l'essai pivot REST restreinte à la population finlandaise et tenant compte des résultats d'efficacité selon une analyse Per Protocol à l'issue de deux saisons épidémiques (Vesikari et al 2010). L'efficacité sur les GEARV tout sérotype confondu est de 68% [IC 95% : 60.3–74.4] et de 86,7% [IC 95% : non fourni] pour les GEARV modérées à sévères. La calibration à partir des résultats d'efficacité du vaccin sur les cas de gastroentérites tout sérotype confondu dans la population m-ITT était attendue dans l'analyse de référence (données non présentées). Toutefois, il est admis que les résultats de l'analyse PP et ITT modifiée de l'essai clinique REST sont très proches.

Concernant le modèle économique, l'application d'une réduction supplémentaire de ressources aux cas de gastro-entérites dans le groupe avec vaccination n'est pas suffisamment justifiée. Ce choix est susceptible de produire des résultats plus favorables à la stratégie vaccination.

3.4 Mesure et valorisation des états de santé

3.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs

► Méthode et données

La mesure des utilités se fonde sur une étude canadienne (Brisson et al 2010), étude prospective multicentrique avec un suivi de 14 jours réalisée entre janvier et juin 2005 auprès de 59 médecins généralistes ou pédiatres et portant sur 186 enfants testés positifs au rotavirus. L'étude a mesuré la qualité de vie des enfants avec les questionnaires HUI2 et VAS et celle des parents avec les questionnaires EQ5D et VAS à J0, J7 et J14.

Les valeurs d'utilité associées aux épisodes sont issues de la publication de Melliez et al. (2008), soit une utilité de 0,816 et 0,884 pour les épisodes modérés et sévères respectivement (l'utilité des individus est considérée comme égale à 1 en dehors des épisodes). En l'absence de données d'utilité associée aux cas sévères, une hypothèse de doublement des QALYs perdus par rapport à un cas sévère a été appliquée comme dans l'étude de Melliez et al.. Ces désutilités sont appliquées pour la durée de l'épisode, soit 5,4 jours et 6,5 jours pour les épisodes modérés et sévères respectivement. Chaque épisode sévère est donc associé à une perte d'utilité en valeur absolue de $0,003274 (1-0,816) * 6,5 / 365,25$ et chaque épisode modéré est associé à une perte d'utilité de $0,001715 (1-0,884) * 5,4 / 365,25$.

Dans l'analyse principale, une désutilité équivalente est appliquée à un adulte pour chaque enfant touché.

Le nombre d'années de vie perdues pour un nouveau-né est estimé à 78,7 ans. En cas de décès lié à la GEARV, une perte de 78,7-1 années a été actualisée puis décomptée dans l'analyse.

► Résultats

L'analyse de référence intègre une perte de 0,003274 QALY par épisode sévère de GEARV et de 0,001715 QALY par épisode modéré de GEARV.

3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé

► Méthode et données

L'estimation des utilités chez les enfants, et en particulier chez les nourrissons, et pour des affections aiguës présente des limites qui rendent cette estimation incertaine. De plus, les mesures d'utilité intégrées n'ont été estimées qu'à partir des cas de GEARV traités en ambulatoires. En l'absence de données sur les pertes d'utilité associées à un épisode sévère, les hypothèses d'un doublement des QALYs perdus ainsi que d'une perte d'utilité égale entre le nourrisson et l'adulte ont été faites sur la base d'évaluations économiques existantes, notamment en France et ont été testées en analyses de sensibilité.

Aucune désutilité n'a été associée au risque d'invagination intestinale aiguë, que ce soit dans l'analyse principale ou dans les analyses complémentaires. L'introduction d'une telle désutilité aurait probablement conduit à élever le RDCR, dans une proportion qui n'est pas connue.

► Résultats

Les résultats de l'analyse d'utilité doivent être interprétés avec précaution compte tenu de l'incertitude entourant leur estimation.

3.5 Mesure et valorisation des coûts

3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs

► Coûts pris en compte

Les coûts intégrés dans l'analyse en perspective collective distinguent quatre types de prise en charge de l'épisode : l'absence de recours aux soins, la prise en charge ambulatoire, la prise en charge aux urgences et l'hospitalisation. L'absence de recours aux soins inclut l'automédication et les couches supplémentaires liées à la diarrhée. La prise en charge ambulatoire inclut les consultations médicales, le diagnostic et les médicaments, remboursables ou non, ainsi que les transports et les couches supplémentaires liées à la diarrhée. La prise en charge aux urgences correspond à une consultation un dimanche, un jour férié ou de nuit et l'hospitalisation distingue les séjours de plus de 48h ou de moins de 48h, dans un établissement public ou privé.

Le coût d'administration du vaccin n'est pas décompté, les auteurs considérant qu'il est délivré à l'occasion d'une consultation de routine.

Considérant qu'1% des enfants vaccinés reviendront voir le médecin en suivi de la vaccination, le coût moyen de la vaccination a été augmenté de 1% du coût de la prise en charge ambulatoire d'un épisode de GEARV.

Les coûts liés à l'absentéisme des parents (coût indirect) n'ont pas été intégrés dans l'analyse.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Mesure des coûts

Les coûts intégrés dans l'analyse sont issus de l'étude de Huet et al. (2008). Cette étude observationnelle a inclus 99 patients (30 hospitalisations, 50 visites aux urgences et 19 patients suivis en ambulatoire). L'étude a recueilli les consommations de soins lors de l'inclusion dans l'étude et a recueilli par questionnaire les autres consommations de soins, préalables ou postérieures à l'inclusion.

Valorisation des coûts

Les prix sont issus d'une publication antérieure (Huet, 2008) et ont été convertis en €₂₀₁₃ selon le taux d'inflation de l'INSEE.

Pour les épisodes de GEARV ne donnant pas lieu à un recours aux soins, les auteurs ont valorisé le coût en additionnant le coût non médical direct d'un épisode pris en charge en ambulatoire (transports, couches) et les médicaments non prescrits.

Le prix d'une vaccination à trois doses est valorisé à ████████ € dans l'analyse de référence (soit ████████ € PPTTC par dose).

► Résultats de l'analyse de coût

Les coûts suivants sont intégrés dans l'analyse.

Tableau 3. Coûts unitaires intégrés dans l'analyse

Poste de coût	Coût unitaire (€, perspective collective)
Prise en charge ambulatoire	67,50
Visite aux urgences	142,20
Hospitalisation / décès	1 385,50
Infection nosocomiale	1 503,80
Traitement à domicile	16,00
Prix du vaccin	■
Suivi de vaccination	0,68

3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts

► Coûts pris en compte

Dans l'analyse principale, les coûts de la prise en charge ambulatoire ne tiennent pas compte de la sévérité du cas et de l'âge des enfants. En particulier, le coût du diagnostic en ville (échographie, radiographie, tests biologiques sur les selles ou sanguins...) semble excessif au regard des pratiques usuelles.

Dans l'analyse principale, aucun coût, hors une consultation supplémentaire (valorisée par une prise en charge pour GEARV) dans 1% des cas, n'a été intégré pour tenir compte des événements indésirables associés aux vaccins (risque d'invagination intestinale). Une estimation complémentaire a été menée pour estimer l'impact de cet effet indésirable sur le résultat (cf.§ résultats).

Le choix de valoriser le suivi de vaccination au coût de la prise en charge ambulatoire d'un épisode de GEARV est discutable dans la mesure où une visite post-vaccination ne donne pas lieu a priori à une nouvelle prescription de médicaments ou d'examen diagnostics pour la GEARV. Néanmoins, ce choix n'est a priori pas susceptible de favoriser le produit évalué.

Le taux de 1% des enfants vaccinés donnant lieu à une nouvelle consultation n'est pas argumenté.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Mesure des coûts

L'étude d'évaluation des coûts est, de l'avis des auteurs, à interpréter avec précaution compte-tenu du faible nombre de patients inclus et du périmètre géographique restreint de l'étude. De plus, l'étude n'est pas suffisamment détaillée pour en évaluer précisément la transposabilité à l'analyse présentée. En particulier, concernant la prise en charge ambulatoire, la répartition des consultations entre médecin généraliste et médecin spécialiste et le nombre d'enfants pour lesquels des examens diagnostics complémentaires (échographie, radiographie, examens de laboratoire) et notamment en fonction du degré de sévérité des cas ont été réalisés ne sont pas précisés.

Concernant l'ensemble des coûts, la sévérité des cas, la répartition des enfants selon l'âge et le nombre d'enfants concernés par les transports ne sont pas précisés.

Valorisation des coûts

La conversion des coûts de 2008 (dont une part importante est fondée sur des tarifs qui n'ont pas évolué sur cette période) en €₂₀₁₃ (+7,3%) semble conduire à une valorisation excessive au regard des tarifs pratiqués en 2013 par l'assurance maladie. Ce choix est susceptible de favoriser la stratégie vaccinale par rapport à l'absence de vaccination.

La valorisation du coût de l'épisode de GEARV ne donnant pas lieu à un recours aux soins n'est pas argumentée. Le choix d'y intégrer les coûts directs non médicaux (en particulier les transports)

et les médicaments non prescrits constatés lors des épisodes pris en charge en ambulatoires est discutable et susceptible de favoriser le produit évalué.

► Résultats de l'analyse de coût

Les résultats de l'analyse de coût doivent être interprétés avec précaution compte tenu de l'incertitude entourant leur estimation.

3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

3.6.1 Présentation par les auteurs

► Résultats de l'étude médico-économique

En l'absence de vaccination et dans la situation où 75% des nourrissons seraient vaccinés, le nombre annuel d'évènements estimé dans les modèles épidémiologique et économique est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4. Nombre d'évènements estimés selon les stratégies comparées (source : d'après industriel)

Cas annuels moyens					
	Pas de vaccination	< 4 ans suivant la vaccination	% réduction	≥ 4 ans suivant la vaccination	% réduction
GEARV légère	142 834	64 166	55,1%	40 730	71,5%
GEARV sévère	153 665	67 471	56,1%	41 793	72,8%
Visites MG	131 200	57 352	56,3%	35 352	73,1%
Visites urgences	5 460	2 318	57,6%	1 381	74,7%
Hospitalisations	19 200	8 093	57,8%	4 784	75,1%
Infections nosocomiales	9 913	4 179	57,8%	2 470	75,1%
Décès	13,00	5,71	56,1%	3,54	72,8%

L'impact du programme vaccinal issu du modèle épidémiologique en fonction de l'horizon temporel a également été présenté.

Tableau 5. Nombre d'évènements cliniques selon l'échéance considérée (source : d'après industriel)

Résultats cliniques moyens après vaccination	GEARV légère	GEARV sévère	Visites MG	Visites urgences	Hospitalisations	Infections nosocomiales	Décès*
Pas de vaccination	142 834	153 665	131 200	5 460	9 913	19 200	13,00
1 an	124 526	133 606	114 014	4 729	8 578	16 615	11,30
1-5 ans	54 315	56 677	48 105	1 924	3 460	6 702	4,79
5-10 ans	41 229	42 340	35 821	1 401	2 507	4 855	3,58
10-25 ans	40 963	42 048	35 571	1 391	2 487	4 817	3,56

* les résultats sont arrondis à l'unité sauf pour les décès. Ils sont fondés sur un taux de couverture de 75%. Les décès sont calculés sur la base d'une efficacité de 86,7% (efficacité sur la révention des cas de GEARV) bien qu'aucun décès lié au rotavirus n'ait été recensé après vaccination. Pour une efficacité de 100% contre les décès, il y a aurait une réduction moyenne supplémentaire de 0,047 décès la première année, de 0,188 décès entre 1 et 5 ans et de 0,47 décès entre 5 et 25 ans, avec une couverture vaccinale de 75%.

Les résultats de l'analyse économique sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6. Résultats de l'analyse économique (source : d'après industriel)

	Coûts actualisés (€ million)		QALYs actualisés		RDCR €/QALY
	Pas de vaccination	Vaccination	Pas de vaccination	Vaccination	
Perspective collective	1 201,0	1 925,5	38 697	14 382	29 797

Le coût par année de vie sauvée, dans la perspective collective, s'élève à 170 914€.

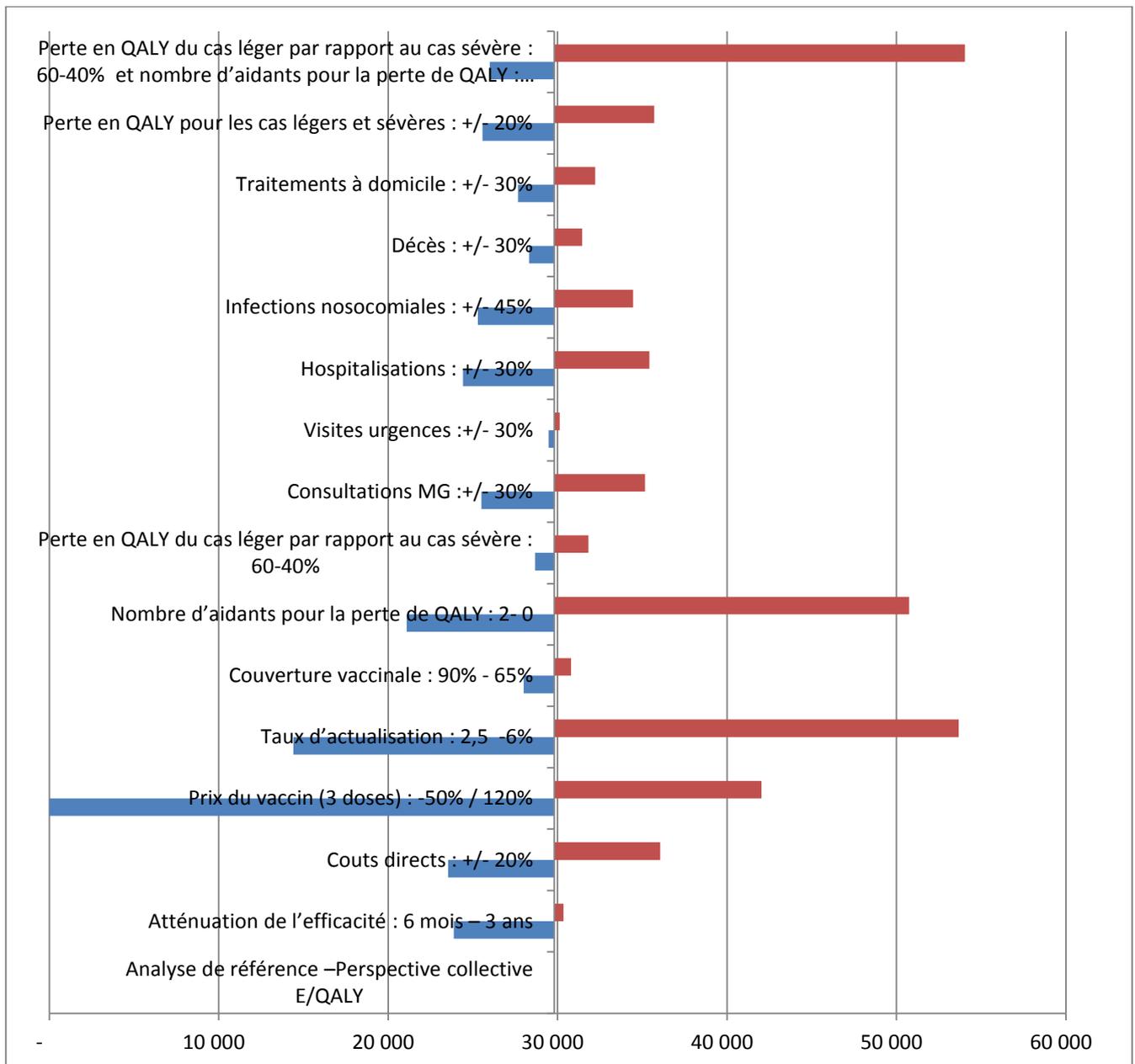
► Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

Analyse de sensibilité déterministe

Le tableau ci-dessous reprend les analyses de sensibilité déterministes réalisées.

Tableau 7. Paramètres et résultats de l'analyse de sensibilité déterministe (source : industriel)

Analyse de référence –Perspective collective	29 797 €/QALY	
	Borne basse	Borne haute
Analyses de sensibilité univariées		
Atténuation de l'efficacité : 6 mois – 3 ans	23 869	30 356
Coûts directs : +/- 20%	23 543	36 051
Prix du vaccin (3 doses) : -50% / 120%	Dominant	42 037
Taux d'actualisation : 2,5 -6%	14 412	53 681
Couverture vaccinale : 90% - 65%	28 000	30 792
Nombre d'aidants pour la perte de QALY : 2- 0	21 090	50 746
Perte en QALY du cas léger par rapport au cas sévère : 60-40%	28 676	31 815
Consultations MG : +/- 30%	25 497	35 156
Visites urgences : +/- 30%	29 468	30 130
Hospitalisations : +/- 30%	24 419	35 422
Infections nosocomiales : +/- 45%	25 297	34 457
Décès : +/- 30%	28 313	31 445
Traitements à domicile : +/- 30%	27 669	32 226
Perte en QALY pour les cas légers et sévères : +/- 20%	25 571	35 697
Analyses de sensibilité bivariées		
Perte en QALY du cas léger par rapport au cas sévère : 60-40% et nombre d'aidants pour la perte de QALY : 2- 0	25 996	54 047

Figure 2. graphique de Tornado (source : d'après industriel)

Tableau 8. Paramètres et résultats de l'analyse de sensibilité déterministe complémentaire sur les taux d'actualisation

	Coûts actualisés (€ million)		QALYs actualisés		RDCR €/QALY
	Pas de vaccination	Vaccination	Pas de vaccination	Vaccination	
			Taux d'actualisation : 0%		
Perspective collective	2 817,7	2495,6	90 141	33 147	-5 653
			Taux d'actualisation : 5%		
Perspective collective	1 013,9	1859,8	32 680	12 198	41 300

Analyse de sensibilité probabiliste

Une analyse de sensibilité a été réalisée à travers 2 400 simulations selon la distribution des paramètres présentée dans le tableau 2.

Par ailleurs, une variation uniforme du taux d'actualisation entre 3 et 5% et une variation uniforme des coûts entre 0,8 et 1,2 fois les coûts initiaux sont intégrées dans l'analyse de sensibilité probabiliste.

Les auteurs indiquent que 98% des simulations produisent un RDCR inférieur à 50 000€/QALY.

Analyses complémentaires

Les auteurs ont simulé ponctuellement des situations différentes de l'analyse principale :

- Un taux de couverture vaccinale de respectivement 30% et 50%. Le RDCR en perspective collective passe de 29 797€ à respectivement 32 773€/QALY et 32 025€/QALY.
- La prise en compte d'un risque d'invagination intestinale aiguë, avec l'application d'un coût théorique de 1 000€ associé à une incidence de cas de 6/100 000. Le RDCR en perspective collective passe de 29 797€ à 29 830€.
- La réduction de moitié de la désutilité d'un parent associé à l'épisode de GEARV. Le RDCR en perspective collective passe de 29 797€ à 37 547€.
- La réalisation d'un schéma vaccinal incomplet. Le RDCR est réduit, la diminution des coûts étant proportionnellement plus forte que la diminution de l'efficacité.
- La non prise en compte de la protection indirecte. Dans une modélisation statique fondée sur les mêmes paramètres que la modélisation dynamique, le RDCR en perspective collective passe de 29 797€ à 34 317€/QALY, soit une baisse de 13% du RDCR due au recours à un modèle dynamique.

Une analyse complémentaire a été réalisée par la HAS en supprimant l'effet supplémentaire de réduction des recours aux soins dans la stratégie vaccinale (cf. § sur les probabilités de transition du modèle économique). Dans la perspective collective, le RDCR passe de 29 797€ à 30 326€.

Analyse des limites et de la validité de l'étude

D'après les auteurs, la part de rotavirus dans l'ensemble des gastro-entérites serait sous-estimée dans la modélisation. L'incertitude relative à la durée de l'immunité conférée par le vaccin et au niveau de protection induit par le vaccin a été estimée dans les analyses de sensibilité.

Le modèle est comparé à d'autres modélisations réalisées dans la même indication, mais il s'agit d'un premier modèle dynamique réalisé en France, ce qui rend la comparaison limitée.

Toutefois, le prix du vaccin, la prise en compte de la protection indirecte et d'un modèle dynamique sont identifiés par l'auteur comme les principaux éléments susceptibles d'expliquer les différences constatées avec les autres analyses cout-utilités réalisées en France, dont celle réalisée par le HCSP.

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

► Résultats de l'étude médico-économique

L'impact du cumul de choix méthodologiques qui pris individuellement ont un impact limité n'est pas mesuré.

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

Analyse de sensibilité déterministe

La part des infections à rotavirus dans l'ensemble des gastro-entérites n'a pas fait l'objet d'une analyse de sensibilité dans le modèle épidémiologique.

Analyse de sensibilité probabiliste

Aucune variation des paramètres sur la désutilité associée aux épisodes de GEARV n'a été intégrée dans l'analyse de sensibilité probabiliste.

Les résultats ne sont pas présentés sous forme de courbe d'acceptabilité.

Analyse des limites et de la validité de l'étude

Les auteurs ne présentent pas explicitement le taux de couverture vaccinale à partir duquel une immunité de groupe est susceptible d'être induite et sa quantité d'effet associée.

Le résultat produit par la simulation en analyse principale repose sur une série de choix méthodologiques dont certains sont favorables au produit évalué, décrits dans les parties précédentes de l'analyse et dont l'impact individuel est peu important (variation faible du RDCR, voir les analyses complémentaires) mais dont l'impact cumulé n'a pas été estimé.

D'autres choix méthodologiques susceptibles d'être favorables au produit évalué (analyse chez les enfants de 0 à 5 ans plutôt que chez les enfants de 0 à 3 ans) et n'ont pas fait l'objet d'une analyse de sensibilité.

Il est donc probable que le RDCR produit par la simulation soit sous-estimé.

La validité de l'étude au regard des résultats constatés dans les pays ayant mis en place un programme de vaccination n'a pas été suffisamment discutée.

La comparaison de la structure des modèles avec les autres modèles dynamiques publiés à l'international n'est pas suffisamment documentée.

3.7 Commentaires généraux

L'étude ne présente que les résultats spécifiques aux gastro-entérites à rotavirus, qui constituent la cible du vaccin. Néanmoins, ces infections ne représentent qu'environ 30⁹ à 50%¹⁰ des gastro-entérites infectieuses. L'étude aurait gagné à situer la réduction attendue du recours aux soins par la vaccination dans l'ensemble des recours aux soins pour gastro-entérite infectieuse.

La présentation du rapport technique en deux documents (rapport technique et supplementary information), en partie redondants, n'est pas conforme à la demande de la HAS.

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

¹⁰ Parez N et al. Place et caractéristiques cliniques des gastro-entérites aiguës à rotavirus chez les enfants de moins de cinq ans suivis en médecine de ville en France. Étude ROTASCOPE. Path. Biol. 2007; 55 (8-9): 453-459.

4. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique

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

- Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).
- Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 9. Synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Absence de comparateurs actifs	-		
Modélisation			
Incertitude sur la prise en compte du risque d'invagination intestinale aiguë		+	
Absence de prise en compte de la montée en charge de la vaccination	-		
Hypothèse d'un taux de mortalité égal au taux de natalité	-		
Absence de calibration en fonction des résultats observés suite aux campagnes de vaccination à l'étranger	-		
Choix d'une matrice de contact adapté à la transmission aérienne	-		
Absence de calibration en fonction de la baisse récente des décès observée en France	-		
Calibration des données d'efficacité vaccinale sur analyse <i>post-hoc</i>	-		
Justification insuffisante de la réduction supplémentaire de consommation de ressources	-		
Mesure et valorisation des états de santé et des coûts			
Incertitude sur l'estimation des utilités		+	
Coûts dans l'étude utilisée indépendants de la sévérité des cas et de l'âge des enfants		+	
Etude de coûts fondée sur un nombre limité de cas		+	
Justification insuffisante de la proportion de 1% des vaccinations donnant lieu à une nouvelle consultation et valorisation de cette consultation par une prise en charge complète	-		
Actualisation excessive de coûts fondés sur les tarifs	-		
Présentation des résultats et analyses de sensibilité			
Absence de variation des paramètres d'utilité et de consommation de ressources dans l'analyse de sensibilité probabiliste		+	

5. Annexe 5 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel.

Les questions mentionnées en gras doivent être traitées en priorité.

Les autres questions sont des questions de précision.

Concernant la population d'analyse :

Il est mentionné que la très grande majorité des cas de gastro-entérites à RV intervient avant 5 ans (rapport supplémentaire, § 3.3).

1. **Quelle est alors la pertinence de réaliser un modèle en population générale alors que l'analyse économique est restreinte uniquement à la population des moins de 5 ans et où les résultats ne sont présentés que pour celle-ci ? Cela permet-il de calculer certains paramètres pour parvenir au modèle économique ? si oui, précisez les paramètres concernés.**
2. **Un modèle démographique a-t-il été utilisé ? S'agit-il d'une cohorte fermée ?**

Concernant les comparateurs :

La vaccination par Rotarix constitue une alternative à la vaccination par Rotateq. La simulation de cette stratégie est attendue compte tenu des modélisations déjà publiées comparant les ICER entre les deux vaccins et des spécificités des deux vaccins (schéma vaccinal et prix notamment).

3. **Pourquoi cette comparaison n'a-t-elle pas été simulée ?**
4. **Quelle est l'efficience de la vaccination par Rotateq par rapport à Rotarix ?**

Une campagne d'incitation à l'amélioration des pratiques liées à une meilleure utilisation des SRO constitue une alternative envisageable à la vaccination.

5. Quelle est l'efficience de la vaccination par rapport à cette stratégie ?

Concernant le modèle épidémiologique :

Une description plus précise des résultats produits par la simulation du modèle épidémiologique, et des données introduites dans le modèle économique est attendue. En particulier :

6. Le modèle simule-t-il d'une part les résultats cliniques en cas de vaccination et d'autre part les résultats cliniques en l'absence de vaccination ?
7. Le modèle simule-t-il tous les événements intégrés dans l'analyse économique ou seulement les cas de gastro-entérites, desquels sont ensuite déduites les consommations de ressources ?
8. **Quels sont les résultats des simulations en termes d'évènements cliniques par période (les résultats au bout d'un an, 5 ans, 10 ans et 25 ans sont attendus) ?**

Le modèle soulève par ailleurs plusieurs questions :

9. **Quelle matrice de contact a été utilisée pour paramétrer les taux de transmission entre les différentes classes d'âge ?**
10. Est-ce une matrice française ?
11. Sinon, quelle est la transposabilité de cette matrice à la situation française (a minima une discussion est attendue) ?
12. **Comment la simulation dans l'ensemble de la population influence-t-elle les résultats (en quoi le résultat serait différent si le modèle ne simulait l'épidémiologie que dans la population de 5 ans et moins) ?**

13. Le modèle tient-il compte de la répartition entre gastro-entérites à RV et autres gastro-entérites ?
- 14. Quel est l'impact sur les résultats d'une variation de la proportion de gastro-entérite à RV dans l'ensemble des cas de diarrhée aiguë (une analyse de sensibilité déterministe sur la valeur de cette proportion est attendue) ?**
15. Quel est le nombre de cas de gastro-entérites avec diarrhée aiguë, à rotavirus ou d'autre origine infectieuse, avant et après la mise en place d'une vaccination ?
- 16. Comment les fluctuations saisonnières ont-elles été prises en compte et quel est leur impact sur les résultats attendus ?**
17. Quels sont les conséquences en termes de résultats en l'absence de prise en compte du caractère biennal de l'épidémie après vaccination tel que ce fut observé lors du lancement du programme vaccinal en Belgique ?
- 18. Le choix d'un taux de couverture fixe à 75% dans l'analyse de référence constitue-t-il une hypothèse réaliste au vu des difficultés rencontrées actuellement pour atteindre les objectifs de couverture vaccinale (schéma vaccinal complet) chez les nourrissons tel que par exemple pour le taux de couverture vaccinal contre la rougeole (schéma à 2 doses) estimé à 57,8% en 2009 ou contre l'hépatite B (schéma 3 doses) estimés à 58,4% en 2009¹¹) ?**
- 19. Quel est l'impact sur les résultats d'une montée en charge progressive du taux de couverture vaccinal selon par exemple : un taux de couverture de 30% la 1^{ère} année, 40% la 2^{ème} année, 50% la 3^{ème} année puis de 60% la quatrième année ?**
- 20. Dans le modèle, à partir de quel taux de couverture la vaccination induit-elle une immunité de groupe ?**

L'étude considère que toute vaccination initiée est menée à son terme (page 8 du dossier supplémentaire).

- 21. Quels sont les résultats d'une analyse dans laquelle une vaccination incomplète est simulée ?**

22. Le modèle simule-t-il une évolution de l'écologie virale des GEA à RV après mise en œuvre du programme vaccinal ?

Plusieurs paramètres du modèle sont référencés comme « estimated » (tableau 1 du rapport technique).

23. De quelle façon ces paramètres ont-ils été estimés ?
24. Quelle est la robustesse de ces estimations ?
25. En particulier, sur quels essais cliniques et populations (PP, m-ITT) les résultats d'efficacité ont-ils été estimés ?
26. Comment l'efficacité vaccinale combinant l'efficacité du vaccin « per dose » et le taux de déclin est-elle précisément estimée ?
27. Des données d'efficacité en vie réelle issues des programmes vaccinaux déjà initiés à l'étranger ont-elles été intégrées (Etudes étrangères ou étude Ivanhoe en France par exemple ?)

D'autres paramètres sont référencés par des publications (tableau 1 du rapport technique).

¹¹ [Estimation des couvertures vaccinales en secteur libéral à travers l'échantillon généraliste des bénéficiaires en France – 2004-2009](#). Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, août 2010, 14 p.

28. Ces paramètres correspondaient-ils exactement à la valeur recherchée pour alimenter le modèle ?

29. Si non, de quelle façon les données ont-elles été adaptées ?

30. L'incertitude a-t-elle fait l'objet d'une analyse de sensibilité ?

31. La calibration du modèle tient-elle compte des données épidémiologiques **les plus récentes** disponibles en France (réseau sentinelles, OSCOUR, données du Centre National de référence ou études *ad-hoc*) relatives à l'incidence des GEA, à la proportion de gastro-entérite à RV dans l'ensemble des cas de diarrhée aiguë retenue, aux variations épidémiologiques saisonnières constatées ? Des précisions sur la méthodologie de recherche documentaire sont attendues.

32. La calibration du modèle tient-elle compte en particulier de la décroissance annuelle du nombre de décès d'enfants âgés de moins de 1 et 3 ans en lien avec une GEARV constatée en France (rapport du HCSP du 29 novembre 2013 page 14 et Rapport du HCSP 2011 sur le suivi des objectifs annexés à la loi de Santé publique- objectif 40 page 227) ?

33. La calibration du modèle tient-elle compte de la sévérité des GEA ?

Concernant le modèle économique :

34. La consommation de ressources associée à un épisode de gastro-entérite à RV semble différente entre le groupe vaccination et le groupe sans vaccination (cf. § 2.3 du rapport supplémentaire).

35. Cette différence s'explique-t-elle uniquement par le taux de 1% d'enfants vaccinés revenant en consultation ou y a-t-il d'autres différences de consommation ?

36. Le cas échéant, quelles sont les consommations de chaque groupe et pourquoi sont-elles différentes ?

37. La consommation de ressources est-elle directement proportionnelle au nombre de cas ou y a-t-il une économie supplémentaire de ressources liée à la protection de groupe (comme suggéré dans l'annexe C du rapport supplémentaire) ? Dans ce dernier cas, comment cette économie de ressources supplémentaire est-elle justifiée ?

Concernant le sur-risque d'invagination intestinale aiguës (IIA) lié à la vaccination dans les 3 à 7 jours suivant l'administration de la première dose, des données de surveillance australiennes estimant à 5,6 cas en moyenne, le sur-risque d'IIA pour 100 000 enfants vaccinés pour chacun des deux vaccins¹². S'agissant de la sévérité des cas, un tiers des cas d'IIA confirmés (stade 1 de Brighton, 113 cas) était réduit par la chirurgie, quel que soit le profil vaccinal des enfants (cas et contrôles). Aux Etats-Unis, le sur-risque d'IIA a été évalué en 2013, entre 0 et 1,77 cas d'IIA pour 100 000 enfants vaccinés par Rotateq®¹³. Compte-tenu de ces dernières données, la prise en compte de cet effet indésirable dans le modèle était attendue.

38. Pourquoi le risque confirmé d'IIA associé au vaccin dans les 3 à 7 jours suivant l'administration de la première dose n'a-t-il pas été modélisé ?

39. Quel est l'impact sur le RDCR des IIA modélisées en termes de perte d'utilité associées (avec ou sans complications associées), en termes d'impact sur la couverture vaccinale (puisque ce risque est susceptible d'engendrer des craintes vis-à-vis des professionnels de santé et des parents qui freineraient l'utilisation du vaccin) et en

¹² Carlin JB., et al. Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunisation Programm. Clin Infect Dis 2013; 57(10): 1427-34.

¹³ Vaccine Safety. Rotavirus. CDC. Disponible sur <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/rotavsb.html> (consulté le 6/11/2013).

termes de coûts de prises en charge supplémentaires (lavement, procédure de sédation voire d'anesthésie générale, acte chirurgical,..) ?

40. Un risque potentiel de maladie de Kawasaki a été identifié avec Rotateq. Pourquoi ce risque, bien que potentiel, n'a-t-il pas été modélisé (a minima, une discussion est attendue) ?

Concernant la valorisation des résultats de santé en termes d'utilité :

41. Quels éléments permettent de valider l'hypothèse d'une utilité équivalente entre l'enfant atteint et son parent ?

Le rapport technique mentionne (page 19) que chaque épisode de gastro-entérite à RV est associé à une désutilité de 0,816 et 0,884 d'une durée de 5,4 et 6,5 jours pour les épisodes modérés et sévères respectivement, en citant comme référence la publication de Melliez et al. (2008). Cette publication applique une utilité (et non une **désutilité**) de ces valeurs.

42. Quelles sont les valeurs d'utilité retenues dans l'étude pendant la durée de l'épisode : 0,816 et 0,884 ou 1-0,816 (0,184) et 1-0,884 (0,116) (les valeurs 0,816 et 0,884 sont les valeurs attendues dans l'analyse) ?

43. Comment les valeurs de 0,003274 et 0,001715 QALY perdues par épisode sévère et modéré de gastro-entérite à RV sont-elles obtenues (source, pays, nature des données, méthode d'estimation des scores d'utilité) ?

44. Comment ces données sont-elles intégrées dans l'analyse ?

45. Quelle est la valeur d'utilité retenue en dehors de tout épisode de gastro-entérite à RV ?

46. Comment les années de vie perdues chez le nourrisson en cas de décès sont-elles converties en QALY (page 19 du rapport technique) ?

Concernant l'évaluation des coûts :

Les coûts cités dans l'étude sont très peu détaillés au regard des coûts mentionnés dans l'étude citée en référence (Huet, 2008).

47. Quels sont précisément les coûts repris dans l'analyse ? A titre d'exemple, la « GP visit » correspond-elle à une visite à domicile ou à une consultation, chez le médecin généraliste ou chez le spécialiste ?

48. Comment a été calculé le coût de la GEARV nosocomiale ?

49. A quoi correspond le coût du diagnostic ?

50. Dans la mesure où les tarifs sont disponibles en 2013, une analyse dans laquelle les tarifs actuels sont intégrés pour valoriser les coûts, plutôt qu'une conversion des coûts de 2008 selon le taux d'inflation est attendue.

Concernant les résultats :

51. Lorsqu'une analyse de type coût-utilité est réalisée, une analyse complémentaire, présentant les résultats d'une évaluation en coût par année de vie gagnée est attendue (HAS, 2011). Quels sont ces résultats ?

Concernant les analyses de sensibilité :

Dans l'analyse de sensibilité déterministe, les valeurs citées dans le texte et les valeurs précisées dans le graphique de Tornado divergents pour le taux d'actualisation et la perte d'utilité pour l'aidant.

52. Quelles sont les paramètres et les bornes effectivement intégrés dans l'analyse ?

53. Quels sont les résultats chiffrés de l'analyse de Tornado ?

54. Quels sont les résultats de la première analyse de sensibilité sur l'utilité mentionnée pages 12 et 13 du rapport supplémentaire ?
55. Quels sont les résultats d'une analyse de sensibilité dans laquelle le taux d'actualisation est déterminé d'une part à 0% et d'autre part à 5% ?
56. Pouvez-vous nous transmettre l'ensemble des données annoncées dans le tableau 2 du rapport supplémentaire (tous les paramètres de l'analyse de sensibilité probabiliste, en particulier sur les valeurs d'utilité mentionnées en fin de § 3.2) ?
- 57. Quels sont les résultats avec un taux de couverture vaccinal reposant sur des hypothèses moins favorables au vaccin (ex 30% 50% 70%) ?**

Concernant la discussion de l'étude :

- 58. Une explication détaillée sur la différence entre le RDCR constaté dans ce modèle et les RDCR(s) estimés à partir des autres modélisations de la vaccination par Rotateq citées dans le rapport de présentation est attendue, en précisant en particulier quelle est la part du résultat qui provient de la protection indirecte des individus non vaccinés.**

A la suite du projet d'avis validé le 22 juillet 2014, l'industriel a souhaité présenter ses commentaires lors d'une audition qui a eu lieu le 16 septembre 2014.

Bibliographie

- Atkins KE, Shim E, Pitzer VE, Galvani AP. Impact of rotavirus vaccination on epidemiological dynamics in England and Wales. *Vaccine*. 2012;30:552–64.
- Carlin JB., et al. Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunisation Programm. *Clin Infect Dis* 2013; 57(10): 1427-34.
- CDC. Vaccine Safety. Rotavirus. Disponible sur <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/rotavsb.html> (consulté le 6/11/2013)
- Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Avis relatif à la vaccination anti-rotavirus chez les nourrissons de moins de six mois. 05 décembre 2006. Disponible sur : www.sante.gouv.fr.
- [Estimation des couvertures vaccinales en secteur libéral à travers l'échantillon généraliste des bénéficiaires en France – 2004-2009](#). Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, août 2010, 14 p.
- Forster J et al. Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis among european children younger than 5 years of age. *Pediatrics*. 2009; 123(3): 393-400.
- Fotso A et al. Épidémiologie de l'invagination intestinale aiguë chez l'enfant de moins de 1 an. Résultats préliminaires de l'étude Epistudy. *BEH* 10-11 / 6 mars 2012
- HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
- Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination contre les rotavirus des nourrissons de moins de 6 mois. 28 mai 2010. Disponible sur : www.sante.gouv.fr.
- Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination contre le rotavirus des nourrissons de moins de six mois. 29 novembre 2013. Disponible sur : www.sante.gouv.fr.
- Huet F et al. Étude épidémiologique prospective de la gastro-entérite à rotavirus en Europe (étude REVEAL). Résultats de la zone d'étude française. *Arch Pédiatr*. 2008 ; 15, (4):362-374.
- Jit M, Mangen M-JJ, Melliez H, Yazdanpanah Y, Bilcke J, Salo H, et al. An update to "The costeffectiveness of rotavirus vaccination: Comparative analyses for five European countries and transferability in Europe. *Vaccine*. 2010;28(47):7457–9.
- Melliez H, Levybruhl D, Boelle PY, Dervaux B, Baron S, Yazdanpanah Y. Cost and cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in France. *Vaccine*. 2008 Jan;26(5):706–15.
- Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R, Massari M, Salmaso S, Tomba GS, Wallinga J, Heijne J, Sadkowska-Todys M, Rosinska M, Edmunds WJ. Social Contacts and Mixing Patterns Relevant to the Spread of Infectious Diseases. *PLoS Med*. 2008;5(e74):381–91.
- Parez N et al. Place et caractéristiques cliniques des gastro-entérites aiguës à rotavirus chez les enfants de moins de cinq ans suivis en médecine de ville en France. Étude ROTAScore. *Path. Biol*. 2007; 55 (8-9): 453-459.
- Pitzer VE, Viboud C, Simonsen L, Steiner C, Panozzo CA, Alonso WJ, et al. Demographic variability, vaccination, and the spatiotemporal dynamics of rotavirus epidemics. *Science* 2009;325:290-4.
- Soares-Weiser K, Macle hose H, Bergman H, Ben-Aharon I, Nagpal S, Goldberg E, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012
- Takeuchi M. Bayesian network meta-analysis suggests a similar effectiveness between a monovalent and a pentavalent rotavirus vaccine: A preliminary report of re-analyses of data from a Cochrane Database Systematic Review. *Hum Vaccin Immunother*. 2014 Mar;10(5) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24608099>
- Thuret A, et al. Suivi prospectif des diarrhées nosocomiales dans 28 services de pédiatrie du quart Sud-Est de la France au cours d'un trimestre d'hiver. *Pathol Biol* 2004; 52: 131-37.

Vesikari T, Itzler R, Karvonen A, Korhonen T, Van Damme P, Behre U, Bona G, Gothefors L, Heaton PM., Dallas MI, G. Goveia M. RotaTeq®, a pentavalent rotavirus vaccine: Efficacy and safety among infants in Europe. *Vaccine* 2010, 28:345–351.

~



Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur

www.has-sante.fr