


RESUME DU RAPPORT FINAL

<b>1</b>	<b>Promoteur</b>  <b>CHRU de Brest</b> 2 Avenue Foch 29 609 Brest Cedex
<b>2</b>	<b>Dénomination du (des) médicament(s) expérimental(aux)</b> RotaTeq®
<b>3</b>	<b>Dénomination de la (des) substance(s) active(s)</b> <b>Vaccin Rotavirus vivant, Rotateq®</b>
<b>4</b>	<b>Titre complet de la recherche</b> Impact d'une campagne de vaccination des nourrissons sur les hospitalisations pour GEA à rotavirus : Etude prospective sur la communauté urbaine de Brest.
<b>5</b>	<b>Investigateurs</b>
5.1	- <u>Investigateur coordonnateur</u> Dr. Arnaud GAGNEUR
5.2	- <u>Investigateur(s) Principal(aux) par centre</u> cf. liste des investigateurs en annexe
5.3	- <u>Nombre total d'investigateurs</u> 166 investigateurs
5.4	- <u>Nombre de centres et de lieux</u> 163 centres : Landerneau, Brest et Communauté Urbaine de Brest
<b>6</b>	<b>Lieux de recherche et centres</b>
<b>7</b>	<b>Publications</b> Gagneur A, Nowak E, Lemaitre T, Segura JF, Delaperrière N, Abalea L, Poulhazan E, Jossens A, Auzanneau L, Tran A, Payan C, Jay N, de Parscau L, Oger E; IVANHOE investigators. Impact of rotavirus vaccination on hospitalizations for rotavirus diarrhea: the IVANHOE study. Vaccine. 2011;29(21):3753-9.
<b>8</b>	<b>Durée de la Recherche</b>
8.1	- <u>Date de la première inclusion</u> : 21 mai 2007
8.2	- <u>Date de la dernière visite du dernier patient</u> : 08 octobre 2010
<b>9</b>	<b>Phase d'expérimentation clinique : Phase 4</b>
<b>10</b>	<b>Objectifs de la recherche (principal et secondaire(s))</b>  Evaluation de l'impact d'une campagne de vaccination gratuite des nourrissons contre le rotavirus sur les hospitalisations pour GEA à rotavirus dans les unités de Pédiatrie du CHU de Brest.
<b>11</b>	<b>Méthodologie de la recherche</b>  Mise à disposition gratuite dans chaque secteur géographique des centres de PMI brestois, des secteurs Lesneven et Landerneau, ainsi que chez les 13 pédiatres libéraux et auprès des médecins généralistes de la CUB (volontaires pour participer à l'étude) via la pharmacie hospitalière du vaccin Rotateq®. Vaccin proposé systématiquement aux parents en association avec la vaccination habituelle selon les recommandations

	<p>vaccinales.</p> <p>Mise en place d'un réseau médical de recherche clinique (médecins de PMI, pédiatres et médecins généralistes de la communauté urbaine de Brest).</p> <p>Information orale et écrite des parents lors de la naissance avant la sortie de la maternité.</p> <p>Recueil d'un consentement écrit d'un des parents au moment de la 1<sup>ère</sup> dose vaccinale.</p> <p>Recueil de données cliniques pour chaque enfant vacciné.</p> <p>Recueil d'information sur la tolérance et les effets indésirables de la vaccination par la mise à disposition d'un numéro appel téléphonique.</p>
<b>12</b>	<b>Patients</b>
12.1	- Nombre de personnes prévues : Hypothèse faite d'une couverture vaccinale de 70% pour les enfants de la CUB et de 40% pour les enfants hors CUB. Le nombre de naissance annuel étant de 2500 pour la CUB et de 2200 pour les hors CUB, le nombre de sujet à vacciner attendus sur les 3 années était de $(2500 \times 70/100 \times 3) + (2200 \times 40/100 \times 3) = 7890$ .
12.2	- Nombre de personnes analysées : 7205
<b>13</b>	<p><b>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion</b></p> <p><b><u>Critères d'inclusion :</u></b></p> <p>Enfants nés à Brest ou Landerneau entre le 20/02/2007 et le 19/04/2010.</p> <p><b><u>Critères d'exclusion :</u></b></p> <p>Enfants âgés de plus de 5 ans.</p> <p>Enfant présentant une diarrhée chronique (&gt; 2 semaines).</p> <p>Enfant présentant un déficit immunitaire.</p> <p>Contre-indications à la vaccination par le vaccin Rotateq® :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients</li> <li>- Hypersensibilité suite à une précédente administration de vaccin rotavirus</li> <li>- ATCD d'invagination intestinale</li> <li>- Malformation congénitale de l'appareil gastro-intestinal pouvant prédisposer à une invagination intestinale</li> <li>- Immunodépression connue ou suspectée</li> <li>- les patients qui présentent des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, une malabsorption du glucose-galactose ou une insuffisance en saccharase-isomaltase.</li> </ul> <p>L'administration doit être différée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chez les nourrissons ayant une maladie fébrile sévère aiguë grave</li> <li>- Une infection bénigne n'est pas une CI à la vaccination</li> <li>- Chez les sujets présentant une diarrhée aiguë ou des vomissements</li> </ul>

14	<p><b>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s) (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) le cas échéant</b></p> <p>RotaTeq® Vaccin vivant, oral – 3 doses vaccinales</p>
15	<p><b>Durée du traitement</b></p> <p>3 doses administrées à partir de l'âge de 6 semaines et avant l'âge de 26 semaines</p>
16	<p><b>Médicament(s) expérimental(aux) de référence (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) le cas échéant</b></p> <p>NA</p>
17	<p><b>Critère(s) d'évaluation</b></p>
17.1	<p><u>- D'efficacité</u></p> <p><i><u>Impact de la campagne de vaccination sur la réduction des hospitalisations :</u></i></p> <p>Critère d'évaluation : Nombre d'hospitalisations en pédiatrie pour GEAR au cours de l'épidémie 2009-2010 pour les enfants âgés de moins de 3 ans, dont les parents habitent la CUB.</p> <p>Pour chaque épidémie (de décembre à mai inclus), le nombre d'hospitalisations pour GEAR a été déterminé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chez les enfants de moins de 3 ans de la CUB,</li> <li>- chez les enfants de 3 à 5 ans.</li> </ul> <p>La population des enfants de 3 à 5 ans a servi de population non vaccinée de référence (variable d'ajustement) afin d'éliminer d'éventuels biais dus à d'autres facteurs dont l'effet aurait pu se confondre avec celui de la vaccination.</p> <p><i><u>Mesure de l'efficacité vaccinale</u></i></p> <p>Estimation du rapport des incidences de GEA à rotavirus hospitalisées chez les enfants vaccinés par rapport aux enfants non vaccinés (estimés par la différence entre le nombre d'enfants susceptibles de l'être, i.e. le nombre de naissances, et le nombre des vaccinés). La réduction relative du risque a été calculée chez les enfants de la CUB, de date de naissance connue et comprise entre le 20/02/07 et le 19/04/2010, dont le schéma vaccinal est connu et validé, avec une tolérance de 3 jours par rapport à l'AMM pour le délai entre doses.</p>
17.2	<p><u>- De sécurité</u></p> <p>L'évaluation des effets indésirables du traitement de l'étude repose sur la déclaration spontanée de tous les événements indésirables (graves ou non graves) par les investigateurs de l'étude. Par ailleurs une recherche active, pour tout enfant ayant reçu au moins une dose vaccinale dans le cadre de l'étude, d'une hospitalisation dans les unités de pédiatrie du CHU de Brest (unique lieu d'hospitalisation) dans les 42 jours suivant l'administration de la dose vaccinale a été réalisée. Cette hospitalisation a été déclarée comme événement indésirable grave.</p>
17.3	<p><u>- Autre(s)</u></p> <p>NA</p>

18	<p><b>Analyses statistiques :</b></p> <p>Un modèle de Poisson a été utilisé pour estimer l'impact de la vaccination :</p> <p>-Variable endogène (à expliquer) : le nombre d'hospitalisations lors de l'épidémie (décembre à mai) chez les moins de 3 ans de la CUB, pour chacune des épidémies de 2002 à 2010 (8 épidémies).</p> <p>-Variables exogènes (explicatives) : le nombre d'hospitalisations lors de l'épidémie chez les 3 à 5 ans, pour chaque épidémie, ainsi que trois variables indicatrices (0/1) des différentes périodes vaccinales (la première indicatrice vaut 1 en 2007-2008 et 0 sinon, la deuxième vaut 1 en 2008-2009 et 0 sinon, la troisième vaut 1 en 2009-2010 et 0 sinon).</p> <p>Dans le modèle de Poisson, le coefficient associé à la dernière indicatrice mesure l'effet de la vaccination lors de l'épidémie 2009-2010. L'exponentielle de ce coefficient estime le rapport entre le nombre d'hospitalisations (épidémie 2009-2010) lors de la campagne de vaccination et le nombre d'hospitalisations s'il n'y avait pas eu de vaccination. Les nombres d'hospitalisations observés chez les 3 à 5 ans, non vaccinés, permettent de prendre en compte les variabilités interannuelles : le modèle permet d'en déduire le nombre d'hospitalisations attendu chez les moins de 3 ans de la CUB s'il n'y avait pas eu de vaccination.</p> <p>Concernant l'efficacité vaccinale, le risque relatif a été calculé de manière classique, avec son intervalle de confiance à 95%. La réduction relative du risque s'en déduit (<math>RRR = 1 - RR</math>).</p>
19	<p><b>Résumé – conclusions de la recherche</b></p> <p><b>19.1</b> - <u>Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant</u></p> <p>Evaluation de l'impact :</p> <p>Au total, 7151 enfants ont reçu au moins une dose, dont 4084 habitaient la CUB. La couverture vaccinale pour le schéma de vaccination complet (3 doses selon les recommandations de l'AMM) au niveau de la CUB était de 47,4%. La modélisation a mis en évidence une division par 2,76 (IC à 95% : 2,18 – 2,50) du nombre d'hospitalisations pour GEAR chez les enfants de moins de 3 ans de la CUB durant la saison épidémique 2009-2010. Le nombre observé de cas de GEAR était de 40 contre un nombre attendu de 110</p> <p>Evaluation de l'efficacité</p> <p>La réduction relative du risque d'hospitalisation était de 95% (IC : 87-98%) dans la population cible vaccinée avec 3 doses selon les recommandations de l'AMM.</p> <p><b>19.2</b> - <u>Résultats de l'évaluation de la sécurité</u></p> <p>796 évènements indésirables sont survenus dans la période des 2 mois après l'administration des doses vaccinales.</p> <p>425 évènements indésirables non graves et 371 évènements indésirables graves ont été rapportés au promoteur par l'ensemble des investigateurs.</p> <p>La tolérance globale rapportée dans cette étude après vaccination par le RotaTeq®, n'apparaît pas surprenante en termes de type d'effets rapportés et n'est pas différente des données de tolérance reproduites dans le RCP du RotaTeq® 75% des déclarations</p>

	<p>concernent les pathologies digestive et infectieuse.</p> <p>La symptomatologie digestive est une pathologie fréquente chez le petit enfant. Notons la survenue de 2 cas d'invagination intestinale ce qui correspond à une incidence faible de 0.28 pour 1000 enfants. L'évaluation du risque d'invagination intestinale est faite au niveau international et les 2 cas survenus dans ce suivi ont été intégrés à l'analyse en cours.</p> <p>La pathologie infectieuse est également bien représentée par la notification au cours de ce suivi, mais sans caractère inhabituel puisque la fréquence des hospitalisations au CHRU de Brest pour infections et en particulier, les pyélonéphrites et les pneumopathies infectieuses, au sein de la population d'enfants vaccinés par le RotaTeq® n'a pas été supérieure à celle d'une population non vaccinés.</p> <p>Il n'y a pas eu de mise en évidence de signal de d'effets indésirables nouveaux ni de faits nouveaux concernant la sécurité des sujets inclus dans la recherche clinique.</p>
<b>19.3</b>	<p><b>- Conclusion</b></p> <p>Nous avons observé un impact notable croissant sur les hospitalisations pour GEAR dans les 3 ans qui ont suivi l'introduction du vaccin, en dépit d'une couverture vaccinale modeste. L'efficacité vaccinale sur le terrain est confirmé dans cette étude (95% (IC : 87-98%)).</p>
<b>20</b>	<b>Date du rapport : 29 juin 2012</b>
<b>21</b>	<b>N° EudraCT : 2006-007067-85</b>
<b>22</b>	<p><b>Date de transmission du rapport : 29 juin 2012</b></p> <p><b>Nom/Qualité : Mr Bernard DUPONT</b> <b>Directeur Général</b></p> <p><b>Signature :</b></p> <div style="text-align: center;"> <p>Pour le Directeur Général et par Délégation le Directeur Adjoint</p>  <p><b>Rémi BRAJEUL</b></p> </div>