

## **Rotavirus vaccines: WHO position paper – July 2021**

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO regularly issues position papers on vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes. They summarize essential background information on diseases and vaccines and conclude with the current WHO position on the use of vaccines worldwide.

The papers are reviewed by external experts and WHO staff and are reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization (<https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/>). The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) method is used to assess the quality of the available evidence. The SAGE decision-making process is reflected in “evidence-to-recommendation” tables. The processes followed for the preparation of vaccine position papers are described at: [www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf). The position papers are intended for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, health professionals, researchers, the scientific media and the general public.

This position paper replaces the 2013 WHO position paper on rotavirus vaccines; it adds recent developments in the field, such as 2 additional rotavirus vaccines prequalified by WHO in 2018, as well as updated post-licensure safety and effectiveness data for the 2 previously prequal-

## **Vaccins antirotavirus: Note de synthèse de l'OMS – Juillet 2021**

Conformément à son mandat, qui prévoit qu'elle conseille les États Membres en matière de politique sanitaire, l'OMS publie régulièrement des notes de synthèse sur les vaccins contre les maladies ayant une incidence sur la santé publique internationale. Ces notes, qui portent principalement sur l'utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle, résument les informations essentielles sur les maladies et les vaccins correspondants et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces vaccins à l'échelle mondiale.

Ces notes sont examinées par des experts externes et des membres du personnel de l'OMS, puis évaluées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination de l'OMS (<https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/>). L'évaluation de la qualité des données disponibles repose sur la méthode GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Le processus de décision du SAGE est reflété dans les tableaux des données à l'appui des recommandations. La procédure suivie pour élaborer les notes de synthèse sur les vaccins est décrite dans le document: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf). Les notes de synthèse s'adressent avant tout aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination, mais elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs sur la vaccination, les fabricants de vaccins, les professionnels de santé, les chercheurs, les médias scientifiques et le grand public.

Cette note de synthèse sur les vaccins antirotavirus remplace celle de 2013; elle intègre les dernières avancées dans ce domaine, notamment les 2 vaccins antirotavirus supplémentaires préqualifiés par l'OMS en 2018, ainsi que des données actualisées sur la sécurité et la performance post-commercialisation des

ified rotavirus vaccines. Recommendations<sup>1</sup> on the use of rotavirus vaccines were discussed by SAGE in October 2020; evidence presented at the meeting may be accessed at [https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE\\_eYB\\_October\\_2020.pdf](https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_eYB_October_2020.pdf).

## Background

### Epidemiology

Before rotavirus vaccines first became available in 2006, rotaviruses infected nearly every child by the age of 3–5 years. Globally, rotavirus was the leading cause of severe, dehydrating diarrhoea in children aged <5 years, resulting in an estimated >500 000 childhood deaths and >2 million hospitalizations worldwide in 2000.<sup>2,3</sup> Data such as these demonstrated the need for effective interventions early in life to reduce the global burden of severe rotavirus gastroenteritis (RVGE).

In the current rotavirus vaccine era, rotavirus continues to cause substantial morbidity and mortality, although overall diarrhoea-related deaths have declined. In 2013, rotavirus deaths accounted for about 3.4% of all child deaths and had a cause-specific mortality rate of 33 deaths per 100 000 children aged <5 years.<sup>3</sup> Ten countries accounted for almost two-thirds of all rotavirus-associated deaths, and 4 countries (Democratic Republic of the Congo, India, Nigeria, and Pakistan) accounted for approximately half.<sup>3</sup> All 10 of the countries with a rotavirus mortality rate >100 per 100 000 children aged <5 years were located in sub-Saharan Africa.<sup>3</sup> Between 2013 and 2017, an estimated 122 000–215 000 child deaths due to rotavirus occurred annually, representing a decline of 59%–77% since 2000.<sup>3–6</sup>

In most low-income countries in Asia and Africa, rotavirus epidemiology is characterized by one or more periods of relatively intense rotavirus circulation against a background of year-round transmission, whereas in high-income countries with temperate climates, a distinct winter seasonality has been typically observed, particularly in the pre-vaccine era.<sup>7</sup> Rotavirus

2 vaccines antirotavirus précédemment préqualifiés. Les recommandations<sup>1</sup> sur l'utilisation des vaccins antirotavirus ont été examinées par le SAGE en octobre 2020; les éléments présentés lors de cette réunion peuvent être consultés à l'adresse [https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE\\_eYB\\_October\\_2020.pdf](https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_eYB_October_2020.pdf).

## Contexte

### Épidémiologie

Avant que les vaccins antirotavirus ne soient disponibles en 2006, les rotavirus infectaient presque tous les enfants âgés de 3 à 5 ans. Le rotavirus était la principale cause de diarrhée sévère avec déshydratation chez les enfants âgés de <5 ans dans le monde; on estime qu'il a entraîné >500 000 décès parmi les enfants et >2 millions d'hospitalisations à l'échelle mondiale en 2000.<sup>2,3</sup> Ces données ont mis en évidence la nécessité de mener des interventions efficaces dès le plus jeune âge pour réduire la charge mondiale des formes sévères de gastro-entérite à rotavirus (GERV).

À l'ère des vaccins antirotavirus, le rotavirus continue d'être à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité importantes, bien que le nombre de décès liés à la diarrhée ait diminué. En 2013, les décès dus au rotavirus représentaient environ 3,4% de tous les décès d'enfants et le taux de mortalité associé au rotavirus s'établissait à 33 décès pour 100 000 enfants âgés de <5 ans.<sup>3</sup> Dix pays concentrent près des deux tiers de tous les décès associés au rotavirus, et 4 pays (Inde, Nigéria, Pakistan et République démocratique du Congo) environ la moitié.<sup>3</sup> Les 10 pays présentant un taux de mortalité due au rotavirus >100 pour 100 000 enfants âgés de <5 ans se trouvaient en Afrique subsaharienne.<sup>3</sup> Entre 2013 et 2017, le nombre annuel de décès d'enfants dus au rotavirus se situait entre 122 000 et 215 000, selon les estimations, soit une baisse de 59% à 77% depuis 2000.<sup>3–6</sup>

Dans la plupart des pays à faible revenu d'Asie et d'Afrique, l'épidémiologie du rotavirus se caractérise par une ou plusieurs périodes de circulation relativement intense du virus, par rapport à une transmission de fond toute l'année, alors que dans les pays à revenu élevé des régions tempérées, on observe habituellement une saisonnalité hivernale bien distincte, en particulier avant l'introduction des vaccins.<sup>7</sup> L'introduction des

<sup>1</sup> The recommendations contained in this publication are based on the advice of independent experts, who have considered the best available evidence, a risk–benefit analysis, and other factors, as appropriate. This publication may include recommendations on the use of vaccine products for an indication, in a dosage form, dose regimen, population or other use parameters that are not included in the approved labelling. Relevant stakeholders should familiarize themselves with applicable national legal and ethical requirements. WHO does not accept any liability for the procurement, distribution and/or administration of any product for any use.

<sup>2</sup> Parashar UD et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:565–572.

<sup>3</sup> Tate JE et al. Global, regional, and national estimates of rotavirus mortality in children <5 years of age, 2000–2013. *Clin Infect Dis.* 2016;62 Suppl 2:S96–S105.

<sup>4</sup> Clark A et al. Global Rotavirus Surveillance Network. Estimating global, regional and national rotavirus deaths in children aged <5 years: current approaches, new analyses and proposed improvements. *PLoS One.* 2017;12(9):e0183392.

<sup>5</sup> Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392:1736–88.

<sup>6</sup> Troeger C et al. Rotavirus vaccination and the global burden of rotavirus diarrhea among children younger than 5 years. *JAMA Pediatr.* 2018;172(10):958–965.

<sup>7</sup> Patel MM et al. Global seasonality of rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(4):e134–47.

<sup>1</sup> Les recommandations contenues dans cette publication sont fondées sur l'avis d'experts indépendants, qui ont examiné les données scientifiques les plus solides disponibles, l'analyse des risques et des avantages, et d'autres facteurs, le cas échéant. Cette publication peut contenir des recommandations sur l'utilisation de produits vaccinaux selon une indication, sous une forme galénique, suivant un schéma posologique, pour une population cible ou autres paramètres d'utilisation ne figurant pas parmi les usages approuvés. Les parties prenantes concernées doivent connaître les exigences juridiques et éthiques nationales en vigueur. L'OMS décline toute responsabilité quant à l'achat, la distribution et/ou l'administration de tout produit, quel qu'en soit l'usage.

<sup>2</sup> Parashar UD et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:565–572.

<sup>3</sup> Tate JE et al. Global, regional, and national estimates of rotavirus mortality in children <5 years of age, 2000–2013. *Clin Infect Dis.* 2016;62 Suppl 2:S96–S105.

<sup>4</sup> Clark A et al. Global Rotavirus Surveillance Network. Estimating global, regional and national rotavirus deaths in children aged <5 years: current approaches, new analyses and proposed improvements. *PLoS One.* 2017;12(9):e0183392.

<sup>5</sup> Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392:1736–1788.

<sup>6</sup> Troeger C et al. Rotavirus vaccination and the global burden of rotavirus diarrhea among children younger than 5 years. *JAMA Pediatr.* 2018;172(10):958–965.

<sup>7</sup> Patel MM et al. Global seasonality of rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(4):e134–47.

vaccine introduction has been associated with a diminished and delayed seasonality in some countries.<sup>8,9</sup>

The high rates of rotavirus infection in the pre-vaccine era, even in settings with rigorous standards of hygiene, testify to the ready transmissibility of the virus. Transmission of rotavirus occurs primarily by the faecal-oral route directly from person to person, or indirectly via contaminated fomites. During the first episode of RVGE following initial infection, rotaviruses are shed for several days in high concentrations ( $>10^{12}$  particles/gram) in the stools and vomitus of infected individuals. There is substantial within-household transmission and gastroenteritis morbidity among households with young children in the absence of rotavirus vaccination.<sup>10</sup> Water or foodborne outbreaks have been reported infrequently.

### Pathogen

Rotaviruses are triple-layered viral particles encompassing a viral genome consisting of 11 segments of double-stranded ribonucleic acid (RNA). During the viral replication cycle, reassortment of the 11 gene segments may take place if host cells are infected with 2 different strains. Formation of reassortants is in part responsible for the wide variety of rotavirus strains found in nature. The outermost viral layer contains the viral proteins (VP) VP7 (basis for G type) and VP4 (basis for P type), which elicit the production of neutralizing antibodies in the host and are important for protective immunity. A binomial strain typing system based on the G and P genotypes is being replaced with an 11-gene typing system.<sup>11</sup> In the pre-vaccine era, 5 G-P combinations (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], and G9P[8]) accounted for approximately 90% of all human rotavirus infections in many parts of the world. However, data from countries in Asia and Africa show a greater strain diversity with several rotavirus types circulating simultaneously. Even within the same geographical area, the prevalent types may vary from one season to the next.

### Disease

Rotavirus infections primarily affect the mature enterocytes on the tips of the small intestinal villi. Destruction of these cells reduces the absorptive capacity of the villi, resulting in diarrhoea. The clinical spectrum of rotavirus disease is wide, ranging from transient loose stools to severe diarrhoea and vomiting causing dehydration, electrolyte disturbances, shock, and death if rehydration is not provided. In typical cases, following an incubation period of 1–3 days, the onset of disease is abrupt, with fever and vomiting followed by watery diarrhoea. Gastrointestinal symptoms normally resolve within

vaccins contre le rotavirus est associée à une saisonnalité moins marquée et retardée dans certains pays.<sup>8,9</sup>

Les taux élevés de l'infection à rotavirus avant l'introduction des vaccins, même dans des milieux où les normes d'hygiène sont rigoureuses, témoignent de la transmissibilité élevée du virus. La transmission se fait principalement par voie féco-orale directe entre 2 personnes, ou indirectement par des matières contaminées. Au cours du premier épisode de GERV après l'infection, les rotavirus sont excrétés pendant plusieurs jours à de très fortes concentrations ( $>10^{12}$  particules/gramme) dans les selles et les vomissures des sujets infectés. En l'absence de vaccination antirotavirus, la transmission et la morbidité liée à la gastro-entérite sont importantes au sein des ménages où vivent de jeunes enfants.<sup>10</sup> De rares épidémies d'origine hydrique ou alimentaire ont aussi été signalées.

### Agent pathogène

Les rotavirus sont des particules virales dotées d'une triple couche protéique qui renferment un génome viral constitué de 11 segments d'acide ribonucléique (ARN) double brin. Au cours du cycle de réplication virale, un réassortiment des 11 segments génétiques peut se produire si les cellules hôtes sont infectées par 2 souches différentes. La formation de virus réassortis est en partie responsable de la grande variété des souches présentes dans la nature. La couche virale la plus externe contient les protéines virales VP7 (base du type G) et VP4 (base du type P) qui permettent la production d'anticorps neutralisants chez l'hôte et jouent un rôle important dans l'immunité protectrice. Un système de typage basé sur les 11 gènes remplace le système de typage binomial des souches basé sur les génotypes G et P.<sup>11</sup> Avant l'arrivée des vaccins, 5 combinaisons G-P (G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8] et G9P [8]) représentaient environ 90% de toutes les rotaviroses humaines dans de nombreuses régions du monde. Toutefois, les données provenant d'Asie et d'Afrique révèlent une plus grande diversité des types de rotavirus qui circulent simultanément. Les sérotypes prévalents peuvent varier d'une saison à l'autre, y compris au sein d'une même zone géographique.

### Maladie

Les infections à rotavirus touchent principalement les entérocytes matures situés à l'extrémité des villosités de l'intestin grêle. La destruction de ces cellules réduit la capacité d'absorption des villosités, ce qui provoque la diarrhée. Le spectre clinique des rotaviroses est très large, allant d'un ramollissement transitoire des selles à une diarrhée sévère et des vomissements, entraînant une déshydratation, des troubles électrolytiques, un état de choc et la mort si le malade n'est pas réhydraté. Habituellement, après une incubation de 1 à 3 jours, la maladie se manifeste brutalement, avec de la fièvre et des vomissements, puis une diarrhée aqueuse. Les symptômes gastro-intestinaux

<sup>8</sup> Curns A et al. Remarkable postvaccination spatiotemporal changes in United States rotavirus activity. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(1 Suppl):S54–5.

<sup>9</sup> Baker JM et al. Rotavirus vaccination takes seasonal signature of childhood diarrhea back to pre-sanitation era in Brazil. *J Infect*. 2018;76(11):68–77.

<sup>10</sup> Quee FA et al. Community burden and transmission of acute gastroenteritis caused by norovirus and rotavirus in the Netherlands (RotaFam): a prospective household-based cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):598–606.

<sup>11</sup> Matthijssens J et al. VP6-sequence-based cutoff values as a criterion for rotavirus species demarcation. *Arch Virol*. 2012;157(6):1177–82.

<sup>8</sup> Curns A et al. Remarkable postvaccination spatiotemporal changes in United States rotavirus activity. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(1 Suppl):S54–5.

<sup>9</sup> Baker JM et al. Rotavirus vaccination takes seasonal signature of childhood diarrhea back to pre-sanitation era in Brazil. *J Infect*. 2018;76(11):68–77.

<sup>10</sup> Quee FA et al. Community burden and transmission of acute gastroenteritis caused by norovirus and rotavirus in the Netherlands (RotaFam): a prospective household-based cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):598–606.

<sup>11</sup> Matthijssens J et al. VP6-sequence-based cutoff values as a criterion for rotavirus species demarcation. *Arch Virol*. 2012;157(6):1177–1182.

3–7 days but may last for up to 2–3 weeks. Detailed clinical scoring systems have been developed to facilitate comparison of disease severity, particularly in vaccine trials.<sup>12</sup> Although recovery is complete in most cases, fatalities due to RVGE may occur in settings without timely access to rehydration, mainly in children ≤1 year of age.<sup>3, 13, 14</sup> Estimating a case-fatality ratio for rotavirus is difficult, as this depends primarily upon access to health services for rehydration. Repeated exposures to rotavirus occur throughout life, but following infection or vaccination in early childhood, the majority of infections are mild or asymptomatic.

## Diagnosis

An etiological diagnosis of RVGE requires laboratory confirmation. A range of diagnostic tests are commercially available. Enzyme immunoassays for detection of rotavirus antigen directly in stool specimens have been widely used. Rapid tests such as latex agglutination assays and the simple-to-use immunochromatographic test strips are less sensitive and often less specific. Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) is highly sensitive in detecting small concentrations of rotavirus RNA in stool specimens and is incorporated in many multi-pathogen panels that test simultaneously for presence of nucleic acid from potential gastrointestinal pathogens. A positive result for rotavirus in such a sensitive assay does not always indicate rotavirus as the cause of the current illness (e.g. the positive test may be a result of a remote or asymptomatic infection); hence, careful interpretation is needed. As the amount of virus detected correlates with disease and severity, cut-off values can be established to aid interpretation of RT-PCR results.<sup>15</sup>

## Treatment

No specific antiviral therapy is currently available against rotaviruses. As with other childhood diarrhoeas, the cornerstones of treatment are fluid replacement to prevent or treat dehydration, and zinc treatment, which reduces the duration and severity of diarrhoea episodes, stool volume, and the need for advanced medical care.<sup>16, 17</sup> Solutions of low-osmolarity oral rehydration salts (ORS) are more effective at replacing fluids than previous ORS formulations. If ORS are

disparaissent normalement au bout de 3 à 7 jours, mais peuvent perdurer pendant 2 à 3 semaines. Des systèmes d'évaluation clinique précis ont été élaborés pour faciliter la comparaison de la sévérité de la maladie, notamment dans le cadre des essais de vaccins.<sup>12</sup> Bien que la guérison soit complète dans la plupart des cas, la GERV peut entraîner la mort lorsque la réhydratation n'est pas rapidement mise en place, principalement chez les nourrissons âgés de ≤1 an.<sup>3, 13, 14</sup> Il est difficile d'estimer le taux de létalité de la rotavirose, car il dépend principalement de l'accès aux services de santé pour la réhydratation. Des expositions répétées au rotavirus se produisent tout au long de la vie, mais après une infection ou une vaccination dans la petite enfance, la majorité des infections sont bénignes ou asymptomatiques.

## Diagnostic

Le diagnostic étiologique de la GERV nécessite une confirmation en laboratoire. Un éventail de tests de diagnostic est disponible dans le commerce. Les tests immunoenzymatiques permettant de détecter directement l'antigène du rotavirus dans les échantillons de selles sont largement utilisés. Les tests rapides, tels que les tests au latex et les bandelettes réactives immunochromatographiques, simples à utiliser, sont moins sensibles et souvent moins spécifiques. Le test d'amplification en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR) est très sensible pour la détection de petites concentrations d'ARN de rotavirus dans les échantillons de selles; il est intégré à de nombreux tests de détection simultanée d'acides nucléiques de plusieurs agents pathogènes gastro-intestinaux potentiels. Un résultat positif pour le rotavirus dans un test aussi sensible n'indique pas toujours que le rotavirus est la cause de la maladie en cours (un test peut être positif en raison d'une infection passée ou asymptomatique par exemple); il faut donc faire preuve de prudence dans l'interprétation des résultats. La quantité de virus détectée étant en corrélation avec la maladie et sa sévérité, des valeurs seuils peuvent être définies pour faciliter l'interprétation des résultats de la RT-PCR.<sup>15</sup>

## Traitements

Il n'existe actuellement aucun traitement spécifique contre les rotaviroses. Comme pour d'autres diarrhées de l'enfant, la thérapie se fonde sur le remplacement liquidien pour prévenir ou traiter la déshydratation, et l'administration de zinc, qui réduit la durée et la sévérité de la diarrhée, le volume des selles et la nécessité de soins médicaux plus poussés.<sup>16, 17</sup> Les solutions de sels de réhydratation orale (SRO) à faible osmolarité sont plus efficaces pour remplacer les liquides que les anciennes formulations de SRO. Si les SRO ne sont pas disponibles, on

<sup>12</sup> Lewis KDC et al. Comparison of two clinical severity scoring systems in two multi-center, developing country rotavirus vaccine trials in Africa and Asia. Vaccine. 2012;A159–A166.

<sup>13</sup> Gladstone BP et al. Protective effect of natural rotavirus infection in an Indian birth cohort. New Engl J Med. 2011;365:337–346.

<sup>14</sup> Velazquez FR et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. New Engl J Med. 1996;335:1022–1028.

<sup>15</sup> Bennett A et al. Determination of a viral load threshold to distinguish symptomatic versus asymptomatic rotavirus infection in a high-disease-burden African population. J Clin Microbiol. 2015;53(6):1951–4.

<sup>16</sup> Diarrhoea: why children are still dying and what can be done. Geneva, WHO/UNICEF, 2009. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44174/9789241598415\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44174/9789241598415_eng.pdf?sequence=1), accessed June 2021.

<sup>17</sup> Pneumonia and diarrhoea: tackling the deadliest diseases for the world's poorest children. New York, UNICEF, 2012. Available at: <https://data.unicef.org/resources/pneumonia-and-diarrhoea-tackling-the-deadliest-diseases-for-the-worlds-poorest-children/>

<sup>12</sup> Lewis KDC et al. Comparison of two clinical severity scoring systems in two multi-center, developing country rotavirus vaccine trials in Africa and Asia. Vaccine. 2012;A159–A166.

<sup>13</sup> Gladstone BP et al. Protective effect of natural rotavirus infection in an Indian birth cohort. New Engl J Med. 2011;365:337–346.

<sup>14</sup> Velazquez FR et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. New Engl J Med. 1996;335:1022–1028.

<sup>15</sup> Bennett A et al. Determination of a viral load threshold to distinguish symptomatic versus asymptomatic rotavirus infection in a high-disease-burden African population. J Clin Microbiol. 2015;53(6):1951–4.

<sup>16</sup> Diarrhoea: why children are still dying and what can be done. Genève, OMS/UNICEF, 2009 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44174/9789241598415\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44174/9789241598415_eng.pdf?sequence=1), consulté en juin 2021).

<sup>17</sup> Pneumonia and diarrhoea: tackling the deadliest diseases for the world's poorest children. New York, UNICEF, 2012 <https://data.unicef.org/resources/pneumonia-and-diarrhoea-tackling-the-deadliest-diseases-for-the-worlds-poorest-children/>

not available, appropriate fluids available in the home can be used.<sup>18</sup> An additional treatment measure during the diarrhoeal episode is continued feeding, including breastfeeding.

### Acquired immunity

Protection against rotavirus infection is mediated by both humoral and cellular components of the immune system. Following the first infection, the serological response is believed to be directed mainly against the specific viral serotype (i.e. a homotypic response), whereas a broader, heterotypic antibody response is elicited following ≥1 subsequent rotavirus infections.<sup>19</sup>

A study that monitored 200 Mexican infants from birth to 2 years of age found that children with previous infections had progressively lower risk and severity of subsequent rotavirus infection than children who had no previous infections; 1 previous rotavirus infection provided 87% protection against subsequent moderate to severe rotavirus illness, and 2 previous infections provided 100% protection.<sup>14</sup> Protection against rotavirus-associated diarrhoea of any severity after 1, 2, and 3 infections was 77%, 83%, and 92%, respectively.<sup>14</sup> A cohort study from India that monitored about 370 infants to age 3 years found that 3 previous rotavirus infections were 79% protective against subsequent moderate to severe RVGE.<sup>13</sup> A multicountry birth cohort study of rotavirus infection in the first 2 years of life demonstrated heterogeneity in RVGE incidence across sites and found that 3 prior infections conferred 74% protection against subsequent infection.<sup>20</sup>

In immunocompromised patients, rotavirus infection is not regularly associated with severe diarrhoea or severe systemic disease, although shedding of the virus may be prolonged. However, individuals with congenital immunodeficiency, bone marrow transplantation or solid organ transplantation sometimes experience severe, prolonged and even fatal RVGE.<sup>21</sup> In the pre-vaccine period in South Africa, the estimated incidence of hospitalized gastroenteritis, of which rotavirus was expected to contribute to a significant proportion, was 2.3-fold (95% confidence interval [CI]: 1.8–2.9) higher in HIV-infected children than in HIV-uninfected children.<sup>22</sup> A pre-vaccine study in Malawi found no differences in RVGE severity for hospitalized children with and without HIV infection.<sup>23</sup>

peut utiliser des liquides appropriés disponibles à la maison.<sup>18</sup> La poursuite de l'alimentation, notamment l'allaitement au sein, constitue une mesure thérapeutique supplémentaire pendant l'épisode diarrhéique.

### Immunité acquise

La protection contre l'infection à rotavirus est assurée par la réponse humorale et cellulaire du système immunitaire. La primo-infection entraîne une réponse sérologique qui serait dirigée principalement contre le sérotyp viral présent (réponse homotypique), tandis qu'une ou plusieurs infections ultérieures induisent une réponse humorale hétérotypique plus large.<sup>19</sup>

Une étude dans laquelle 200 nourrissons mexicains ont été suivis de la naissance à l'âge de 2 ans a révélé que les enfants ayant déjà été infectés présentaient un risque et une sévérité progressive atténués de réinfection par rapport aux enfants n'ayant jamais été infectés; 1 infection à rotavirus antérieure conférait une protection de 87% contre une rotavirose ultérieure modérée à sévère, et 2 infections antérieures assuraient une protection de 100%.<sup>14</sup> La protection contre la diarrhée associée au rotavirus, quelle qu'en soit la sévérité, après 1, 2 et 3 infections, était de 77%, 83% et 92%, respectivement.<sup>14</sup> Une étude de cohorte réalisée en Inde, qui a suivi environ 370 nourrissons jusqu'à l'âge de 3 ans, a révélé que 3 infections antérieures à rotavirus conféraient une protection de 79% contre une GERV ultérieure modérée à sévère.<sup>13</sup> Une étude de cohorte de naissance menée dans plusieurs pays sur l'infection à rotavirus au cours des 2 premières années de vie a mis en évidence une hétérogénéité de l'incidence de la GERV entre les sites et a révélé que 3 infections antérieures conféraient une protection de 74% contre une réinfection.<sup>20</sup>

Chez les sujets immunodéprimés, l'infection à rotavirus n'est pas systématiquement associée à une diarrhée grave ou à une maladie systémique sévère, bien que l'excrétion du virus puisse se prolonger. Cependant, les personnes atteintes d'immunodéficience congénitale et celles qui ont bénéficié d'une greffe de moelle osseuse ou d'organe développent parfois une GERV sévère, prolongée, voire mortelle.<sup>21</sup> Avant l'introduction des vaccins en Afrique du Sud, l'incidence estimée de la gastro-entérite nécessitant une hospitalisation, dont une proportion significative serait due au rotavirus, était 2,3 fois (intervalle de confiance [IC] à 95% = [1,8 ; 2,9]) plus élevée chez les enfants infectés par le VIH que chez les enfants séronégatifs pour le VIH.<sup>22</sup> Une étude menée avant l'arrivée des vaccins au Malawi a montré que la sévérité de la GERV était similaire chez les enfants hospitalisés avec ou sans infection par le VIH.<sup>23</sup>

<sup>18</sup> Oral rehydration salts. Production of the new ORS (WHO/FCH/CAH/06.1). Geneva, WHO/UNICEF, 2006. Available at: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_FCH\\_CAH\\_06.1.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_FCH_CAH_06.1.pdf), accessed June 2021.

<sup>19</sup> Angel J et al. Rotavirus immune responses and correlates of protection. *Current Opinion in Virology*. 2012; 419–425.

<sup>20</sup> Mohan VR et al. Rotavirus infection and disease in a multisite birth cohort: results from the MAL-ED study. *J Infect Dis*. 2017; 216(3):305–316.

<sup>21</sup> Parashar UD et al. Rotavirus vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. *Vaccines*, 7th ed. Elsevier Saunders, 2018; 950–969.e11.

<sup>22</sup> Groome MJ et al. Five-year cohort study on the burden of hospitalisation for acute diarrhoeal disease in African HIV-infected and HIV-uninfected children: potential benefits of rotavirus vaccine. *Vaccine*. 2012; 30 Suppl 1:A173–178.

<sup>23</sup> Cunliffe NA et al. Effect of concomitant HIV infection on presentation and outcome of rotavirus gastroenteritis in Malawian children. *Lancet*. 2001;358(9281):550–555.

<sup>18</sup> Oral rehydration salts. Production of the new ORS (WHO/FCH/CAH/06.1). Genève, OMS/UNICEF, 2006 ([http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_FCH\\_CAH\\_06.1.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_FCH_CAH_06.1.pdf), consulté en juin 2021).

<sup>19</sup> Angel J et al. Rotavirus immune responses and correlates of protection. *Current Opinion in Virology*. 2012; 419–425.

<sup>20</sup> Mohan VR et al. Rotavirus infection and disease in a multisite birth cohort: results from the MAL-ED study. *J Infect Dis*. 2017; 216(3):305–316.

<sup>21</sup> Parashar UD et al. Rotavirus vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. *Vaccines*, 7th ed. Elsevier Saunders, 2018; 950–969.e11.

<sup>22</sup> Groome MJ et al. Five-year cohort study on the burden of hospitalisation for acute diarrhoeal disease in African HIV-infected and HIV-uninfected children: potential benefits of rotavirus vaccine. *Vaccine*. 2012; 30 Suppl 1:A173–178.

<sup>23</sup> Cunliffe NA et al. Effect of concomitant HIV infection on presentation and outcome of rotavirus gastroenteritis in Malawian children. *Lancet*. 2001;358(9281):550–555.

The immune correlates of protection against rotavirus infection are incompletely defined, but the immune responses to the viral proteins VP4, VP6 and VP7 are generally believed to be important. Serum anti-rotavirus IgA antibody responses have been used as a measure of immunogenicity for all the licensed live attenuated rotavirus vaccines.<sup>24</sup>

## **Rotavirus vaccines**

Currently available rotavirus vaccines are live, oral, attenuated rotavirus strains of human and/or animal origin that replicate in the human intestine to elicit an immune response.<sup>25</sup> WHO guidelines to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated rotavirus vaccines are available.<sup>26</sup>

The first 2 rotavirus vaccines prequalified by WHO were: RotaTeq<sup>27</sup> (Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, USA) in 2008, and Rotarix (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) in 2009. In 2018, 2 additional vaccines were prequalified by WHO: Rotavac (Bharat Biotech International Ltd, India) and ROTASIIL (Serum Institute of India, India). Lanzhou lamb rotavirus vaccine, manufactured by the Lanzhou Institute of Biomedical Products in China, and Rotavin-M1, manufactured by Polyvac in Viet Nam, are in use in certain countries but are not available internationally and hence not further discussed here.

## **Vaccine characteristics, content, dosage, administration, and storage**

### **RotaTeq: a pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine (liquid)**

RotaTeq is a pentavalent vaccine that contains 5 reassortant rotaviruses developed from human and bovine (WC3, a G6P[5] strain) parent rotavirus strains grown in Vero cells. RotaTeq is available in one presentation: a single-dose squeezable plastic tube with a twist-off cap.<sup>28</sup> Each dose (2 mL) of the vaccine contains a minimum titre of approximately 2.0–2.8 x 10<sup>6</sup> infectious units per reassortant, and a maximum titre of 116 x 10<sup>6</sup> infectious units per aggregate dose. The vaccine should be stored at 2–8 °C and protected from light. The vaccine tubes do not have vaccine vial monitors (VVMs) and have a shelf life of 2 years. Following removal from refrigeration, the vaccine should be used as soon as

Les indicateurs de la protection immunitaire contre les infections à rotavirus ne sont pas complètement définis, mais on pense que les réponses immunitaires aux protéines virales VP4, VP6 et VP7 jouent un rôle important. Les réponses en anticorps sériques IgA antirotavirus ont été utilisées pour mesurer l'immunogénicité de tous les vaccins antirotavirus vivants atténusés homologués.<sup>24</sup>

## **Vaccins antirotavirus**

Les vaccins actuellement disponibles contiennent des souches vivantes, atténues de rotavirus d'origine humaine et/ou animale, administrées par voie orale, qui se répliquent dans l'intestin pour induire une réponse immunitaire.<sup>25</sup> Il existe des lignes directrices de l'OMS pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des vaccins antirotavirus vivants atténusés.<sup>26</sup>

Les 2 premiers vaccins antirotavirus préqualifiés par l'OMS étaient le RotaTeq<sup>27</sup> (Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, États-Unis d'Amérique) en 2008 et le Rotarix (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgique) en 2009. En 2018, 2 vaccins supplémentaires ont été préqualifiés par l'OMS: le Rotavac (Bharat Biotech International Ltd, Inde) et le ROTASIIL (Serum Institute of India, Inde). Le vaccin de Lanzhou, préparé à partir d'une souche de rotavirus d'agneau, commercialisé par le Lanzhou Institute of Biomedical Products en Chine, et le Rotavin-M1, fabriqué par Polyvac au Viet Nam, ne sont pas disponibles sur le marché international et ne seront donc pas abordés ici.

## **Caractéristiques, composition, posologie, administration et conservation des vaccins**

### **RotaTeq: vaccin antirotavirus pentavalent réassorti humain-bovin (liquide)**

Le RotaTeq est un vaccin pentavalent qui contient 5 rotavirus réassortis développés à partir de souches mères d'origine humaine et bovine (WC3, une souche G6P[5]) cultivées sur cellules Vero. Le RotaTeq est conditionné en tube en plastique souple monodose muni d'un bouchon à dévisser.<sup>28</sup> Chaque dose (2 ml) de vaccin contient au minimum environ 2,0 à 2,8 x 10<sup>6</sup> unités infectieuses de chaque souche réassortie et au maximum environ 116 x 10<sup>6</sup> unités infectieuses au total. Le vaccin doit être conservé à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et à l'abri de la lumière. Les tubes de vaccin ne sont pas munis de pastille de contrôle du vaccin (PCV) et ont une durée de conservation de 2 ans. Une fois retiré du réfrigérateur, le vaccin doit être utilisé dès que possible. Le schéma vaccinal

<sup>24</sup> Patel M, et al. A systematic review of anti-rotavirus serum IgA antibody titer as a potential correlate of rotavirus vaccine efficacy. *J Infect Dis.* 2013 Jul 15;208(2):284–94.

<sup>25</sup> WHO immunological basis for immunization series. module 21: Rotavirus. Geneva, World Health Organization. 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331323/9789240002357-eng.pdf>, accessed June 2021.

<sup>26</sup> Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated rotavirus vaccines. Annex 3. Geneva, World Health Organization, 2007, WHO technical report series 941. Available at: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-quality/guidelines-to-assure-the-quality-safety-and-efficacy-of-live-attenuated-rotavirus-vaccines-\(oral\)5531481d-18e9-4ba6-a13d-e3178b1b10ef.pdf](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-quality/guidelines-to-assure-the-quality-safety-and-efficacy-of-live-attenuated-rotavirus-vaccines-(oral)5531481d-18e9-4ba6-a13d-e3178b1b10ef.pdf), consulted in June 2021.

<sup>27</sup> The following disclaimer applies to all rotavirus vaccines discussed in this position paper: WHO does not approve or endorse the use of specific branded products over others; this publication may not be used for any commercial or promotional purposes.

<sup>28</sup> WHO prequalified vaccines. Rotavirus RotaTeq single dose tube. Geneva: World Health Organization (<https://extranet.who.int/pqweb/content/rotateq>), accessed June 2021).

<sup>24</sup> Patel M et al. A systematic review of anti-rotavirus serum IgA antibody titer as a potential correlate of rotavirus vaccine efficacy. *J Infect Dis.* 2013 Jul 15;208(2):284–294.

<sup>25</sup> WHO immunological basis for immunization series. module 21: Rotavirus. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2019 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331323/9789240002357-eng.pdf>, consulté en juin 2021).

<sup>26</sup> Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated rotavirus vaccines. Annex 3. WHO technical report series 941. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2007 ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-quality/guidelines-to-assure-the-quality-safety-and-efficacy-of-live-attenuated-rotavirus-vaccines-\(oral\)5531481d-18e9-4ba6-a13d-e3178b1b10ef.pdf](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-quality/guidelines-to-assure-the-quality-safety-and-efficacy-of-live-attenuated-rotavirus-vaccines-(oral)5531481d-18e9-4ba6-a13d-e3178b1b10ef.pdf), consulté en juin 2021).

<sup>27</sup> La clause de non-responsabilité suivante s'applique à tous les vaccins antirotavirus décrits dans cette note de synthèse: L'OMS n'approuve ni ne cautionne l'utilisation de certains produits de marque plutôt que d'autres; cette publication ne peut être utilisée à des fins commerciales ou promotionnelles.

<sup>28</sup> WHO prequalified vaccines. Rotavirus RotaTeq single dose tube. Genève, Organisation mondiale de la Santé (<https://extranet.who.int/pqweb/content/rotateq>, consulté en juin 2021).

possible. The manufacturer's recommended schedule is 3 oral doses given 4–10 weeks apart beginning at 6–12 weeks of age; the series should be completed by the age of 32 weeks.

#### **Rotarix: a monovalent human rotavirus vaccine (liquid)**

Rotarix is a monovalent vaccine originating from a G1P[8] strain that was isolated from a case of infantile gastroenteritis. This strain has undergone multiple passages in tissue culture and the resulting attenuated vaccine strain, RIX4414, is propagated in Vero cells. Rotarix is available as a ready-to-use liquid formulation with 2 presentations: a single-dose squeezable plastic tube,<sup>29</sup> and a multi-monodose presentation with a strip of 5 single-dose plastic tubes.<sup>30</sup> Each dose contains a 1.5 mL oral suspension of at least  $10^{6.0}$  – median cell culture infective dose (CCID50) – of live, attenuated human G1P[8] rotavirus particles. The vaccine should be kept at 2–8 °C, protected from light, and should not be frozen. The vaccine has a VVM7, and a shelf life of 2 years. The vaccine should be used immediately after opening. The manufacturer's recommended schedule is 2 oral doses given 4 weeks apart beginning at 6 weeks of age; the series should be given before 16 weeks of age but must be completed by the age of 24 weeks.

#### **Rotavac: a monovalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine (frozen liquid)**

Rotavac is a monovalent vaccine containing rotavirus strain 116E grown in Vero cells. The 116E rotavirus strain is a naturally occurring attenuated reassortant strain G9P[11], obtained from asymptotically infected neonates in Delhi, India, containing 1 bovine rotavirus gene encoding VP4 (P[11]) and 10 human rotavirus genes. The vaccine is a liquid in frozen form and is available in 2 presentations: 5-dose<sup>31</sup> and 10-dose<sup>32</sup> glass vials with oral droppers. Each dose (0.5 mL) contains a minimum titre of  $10^{5.0}$  focus forming units of rotavirus 116E. The vaccine vial should be stored at -20 °C and has a shelf life of 5 years. It can be stored at 2–8 °C until the discard point of the VVM2 within 6 months after thawing or for 6 months for presentations with no VVM2. It should be fully thawed until liquid prior to administration and once opened, should be kept at 2–8 °C and should be discarded 6 hours after opening or at the end of the immunization session, whichever comes first. The manufacturer's recommended schedule is 3 oral doses given 4 weeks apart beginning at 6 weeks

recommandé par le fabricant est de 3 doses orales administrées à 4–10 semaines d'intervalle à partir de l'âge de 6–12 semaines; les 3 doses doivent avoir été administrées avant l'âge de 32 semaines.

#### **Rotarix: vaccin antirotavirus monovalent humain (liquide)**

Le Rotarix est un vaccin monovalent contenant une souche G1P[8] isolée à partir d'un cas de gastro-entérite infantile. Cette souche a subi de nombreux passages en culture tissulaire et la souche vaccinale atténuee qui en a résulté, RIX4414, est propagée sur cellules Vero. Le Rotarix est disponible en formulation liquide prête à l'emploi conditionnée en 1 tube en plastique souple monodose,<sup>29</sup> ou en barrette de 5 tubes en plastique souple monodose.<sup>30</sup> Chaque tube contient 1,5 ml de suspension orale renfermant une dose médiane d'au moins 106,0 unités infectieuses en culture cellulaire du rotavirus vivant atténue d'origine humaine G1P[8]. Il doit être conservé à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière, et ne doit pas être congelé. Les tubes sont munis d'une pastille de contrôle du vaccin PCV7 et ont une durée de conservation de 2 ans. Le vaccin doit être utilisé immédiatement après son ouverture. Le schéma vaccinal recommandé par le fabricant est de 2 doses orales administrées à 4 semaines d'intervalle à partir de l'âge de 6 semaines; il convient d'administrer les 2 doses avant l'âge de 16 semaines, mais il est possible d'étendre ce délai à 24 semaines au maximum.

#### **Rotavac: vaccin antirotavirus monovalent réassorti humain-bovin (liquide congelé)**

Le Rotavac est un vaccin monovalent contenant la souche de rotavirus 116E cultivée sur cellules Vero. La souche 116E est une souche réassortie atténuee d'origine naturelle G9P[11], isolée chez des nouveau-nés infectés asymptomatiques à Delhi (Inde), contenant 1 gène de rotavirus bovin codant pour la protéine VP4 (P[11]) et 10 gènes de rotavirus humain. Ce vaccin se présente sous forme d'un liquide congelé et est disponible sous 2 formes: 5 doses<sup>31</sup> ou 10 doses<sup>32</sup> dans des flacons en verre avec compte-gouttes. Chaque dose (0,5 ml) contient au minimum  $10^{5.0}$  unités formant foyer de rotavirus 116E. Le flacon de vaccin doit être conservé à -20 °C et a une durée de conservation de 5 ans. Il peut être conservé à une température comprise entre 2 °C et 8 °C jusqu'au point limite d'utilisation de la PCV2 dans les 6 mois suivant la décongélation ou pendant 6 mois pour les conditionnements sans PCV2. Il doit être entièrement décongelé jusqu'à l'état liquide avant l'administration. Une fois ouvert, il doit être conservé à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et doit être jeté à la fin de la séance de vaccination ou au plus tard 6 heures après l'ouverture. Le schéma vaccinal recommandé par le fabricant est de 3 doses orales administrées à

<sup>29</sup> WHO prequalified vaccines. Rotavirus Rotarix single dose tube. Geneva: World Health Organization (<https://extranet.who.int/pqweb/content/rotarix>, accessed June 2021).

<sup>30</sup> WHO prequalified vaccines. Rotavirus Rotarix multi-monodose tubes. Geneva: World Health Organization (<https://extranet.who.int/pqweb/content/rotarix-1>, accessed June 2021).

<sup>31</sup> WHO prequalified vaccines. Rotavirus Rotavac multidose vials. Geneva: World Health Organization (<https://extranet.who.int/pqweb/content/rotavac>, accessed June 2021).

<sup>32</sup> WHO prequalified vaccines. Rotavirus Rotavac multidose vials. Geneva: World Health Organization (<https://extranet.who.int/pqweb/content/rotavac-0>, accessed June 2021).

<sup>29</sup> WHO prequalified vaccines. Rotavirus Rotarix single dose tube. Genève, Organisation mondiale de la Santé (<https://extranet.who.int/pqweb/content/rotarix>, consulté en juin 2021).

<sup>30</sup> WHO prequalified vaccines. Rotavirus Rotarix multi-monodose tubes. Genève, Organisation mondiale de la Santé (<https://extranet.who.int/pqweb/content/rotarix-1>, consulté en juin 2021).

<sup>31</sup> WHO prequalified vaccines. Rotavirus Rotavac multidose vials. Genève, Organisation mondiale de la Santé (<https://extranet.who.int/pqweb/content/rotavac>, consulté en juin 2021).

<sup>32</sup> WHO prequalified vaccines. Rotavirus Rotavac multidose vials. Genève, Organisation mondiale de la Santé (<https://extranet.who.int/pqweb/content/rotavac-0>, consulté en juin 2021).

of age; the series should be completed before the age of 8 months.

### **ROTASIIL: a pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine (lyophilized or liquid)**

ROTASIIL is a pentavalent vaccine containing 5 single gene (VP7) substitution reassortants between human strains G1, G2, G3, G4, G9 and the bovine United Kingdom strain (a G6P[5] strain). The viruses were grown in Vero cells at a titre of  $\geq 10^{5.6}$  focus forming units per serotype, per dose. ROTASIIL is available in 3 different formulations: lyophilized, thermostable lyophilized, and liquid.

The lyophilized version of ROTASIIL is formulated as a lyophilized powder that is reconstituted with a buffered diluent of citrated sodium bicarbonate. The administration of a single dose (2.5 mL) of lyophilized vaccine requires 1 vial of freeze-dried vaccine, 1 vial of citrate bicarbonate buffer, and 1 adapter and syringe for vaccine reconstitution and oral administration. The lyophilized vaccine is available in 2 presentations: a 1-dose vial with a 2.5 mL diluent vial,<sup>33</sup> or a 2-dose vial with a 5 mL diluent vial.<sup>34</sup> The vaccine vial should be stored at 2–8 °C; the diluent should not be frozen but should be kept cool in either dry storage or fridge. The vaccine vial has a VVM30 and a shelf life of 30 months. A thermostable version of the lyophilized ROTASIIL vaccine is also available: ROTASIIL Thermo. ROTASIIL Thermo is available in 2 presentations: a 1-dose vial with a 2.5 mL diluent vial,<sup>35</sup> or a 2-dose vial with a 5 mL diluent vial.<sup>36</sup> ROTASIIL Thermo may be stored at temperatures up to 25 °C. The vaccine vial has a VVM250 and a shelf life of 30 months. However, although the manufacturer provided stability data to allow storage of the ROTASIIL Thermo vaccine at temperatures higher than 8 °C and with use of a VVM250, WHO recommends that the vaccine should be stored at temperatures lower than 25 °C and countries should ensure adequate facilities (conditioned rooms) with temperatures not exceeding 25 °C. If not, the VVM will reach the end point for use before the vaccine reaches the end of the approved shelf life.<sup>35</sup> The diluent should not be frozen but should be kept cool in either dry storage or a refrigerator. During transportation, short-term excursions of temperature up to 37 °C for a period not exceeding 1 week does not impact the vaccine. For any lyophilized presentation of ROTASIIL, reconstituted vaccine should be used immediately. If not used immediately, it can be held for a maximum of 6 hours, provided that a syringe is used to cap the opening of the vial adapter and the entire assembly is stored at 2–8 °C.

4 semaines d'intervalle à partir de l'âge de 6 semaines; les 3 doses doivent avoir été administrées avant l'âge de 8 mois.

### **ROTASIIL: vaccin antirotavirus pentavalent réassorti humain-bovin (lyophilisé ou liquide)**

Le ROTASIIL est un vaccin pentavalent contenant 5 souches réassorties avec substitution monogénique (VP7) d'origine humaine (G1, G2, G3, G4, G9) et bovine du Royaume-Uni (souche G6P[5]). Les virus ont été cultivés sur cellules Vero et chaque dose contient  $\geq 10^{5.6}$  unités formant foyer de chaque sérotype. Le ROTASIIL est disponible en 3 formulations différentes: lyophilisé, lyophilisé thermostable et liquide.

La version lyophilisée se présente sous forme de poudre lyophilisée à reconstituer avec un diluant tampon bicarbonate-citrate. L'administration d'une dose unique (2,5 ml) de vaccin lyophilisé nécessite 1 flacon de vaccin lyophilisé, 1 flacon de tampon bicarbonate-citrate, 1 seringue avec adaptateur pour la reconstitution du vaccin et l'administration orale. Le vaccin lyophilisé est disponible en 2 présentations: un flacon de 1 dose avec un flacon de diluant de 2,5 ml, ou un flacon de 2 doses avec un flacon de diluant de 5 ml.<sup>34</sup> Le flacon de vaccin doit être conservé à une température comprise entre 2 °C et 8 °C; le diluant ne doit pas être congelé mais doit être conservé dans un endroit frais et sec ou dans un réfrigérateur. Les flacons de vaccins sont munis d'une pastille de contrôle du vaccin PCV30 et ont une durée de conservation de 30 mois. Une version thermostable du vaccin lyophilisé ROTASIIL est également disponible: ROTASIIL Thermo. ROTASIIL Thermo est disponible en 2 présentations: un flacon de 1 dose avec un flacon de diluant de 2,5 ml,<sup>35</sup> ou un flacon de 2 doses avec un flacon de diluant de 5 ml.<sup>36</sup> ROTASIIL Thermo peut être conservé à des températures allant jusqu'à 25 °C. Les flacons de vaccins sont munis d'une pastille de contrôle du vaccin PCV250 et ont une durée de conservation de 30 mois. Cependant, bien que le fabricant ait fourni des données de stabilité permettant le stockage du vaccin ROTASIIL Thermo à des températures supérieures à 8 °C et avec l'utilisation d'une PCV250, l'OMS recommande que le vaccin soit conservé à des températures inférieures à 25 °C et que les pays veillent à disposer d'installations adéquates (salles climatisées) où les températures ne dépassent pas 25 °C. A défaut, la PCV atteindra le point final d'utilisation avant que le vaccin n'atteigne la fin de la durée de conservation approuvée.<sup>34</sup> Le diluant ne doit pas être congelé mais doit être conservé dans un endroit frais et sec ou dans un réfrigérateur. Pendant le transport, de brèves excursions de température jusqu'à 37 °C pendant une période ne dépassant pas 1 semaine n'ont pas d'incidence sur le vaccin. Pour les présentations lyophilisées du ROTASIIL, le vaccin reconstitué doit être utilisé immédiatement; sinon, il peut être conservé pendant 6 heures au maximum, à condition d'utiliser une seringue pour boucher l'ouverture de l'adaptateur du flacon et de conserver l'ensemble à 2 °C-8 °C.

<sup>33</sup> WHO prequalified vaccines. Rotavirus Rotasiil vials. Geneva: World Health Organization (<https://extranet.who.int/pqweb/content/rotasiil>), accessed June 2021.

<sup>34</sup> WHO prequalified vaccines. Rotavirus Rotasiil vials. Geneva: World Health Organization (<https://extranet.who.int/pqweb/content/rotasiil-0>), accessed June 2021.

<sup>35</sup> WHO prequalified vaccines. Rotavirus Rotasiil Thermo vials. Geneva: World Health Organization (<https://extranet.who.int/pqweb/content/rotasiil%C2%AEThermo>, accessed June 2021).

<sup>36</sup> WHO prequalified vaccines. Rotavirus Rotasiil Thermo vials. Geneva: World Health Organization (<https://extranet.who.int/pqweb/content/rotasiil%C2%AEThermo-0>, accessed June 2021).

<sup>33</sup> WHO prequalified vaccines. Rotavirus Rotasiil vials. Genève, Organisation mondiale de la Santé (<https://extranet.who.int/pqweb/content/rotasiil>), consulté en juin 2021).

<sup>34</sup> WHO prequalified vaccines. Rotavirus Rotasiil vials. Genève, Organisation mondiale de la Santé (<https://extranet.who.int/pqweb/content/rotasiil-0>), consulté en juin 2021).

<sup>35</sup> WHO prequalified vaccines. Rotavirus Rotasiil Thermo vials. Genève, Organisation mondiale de la Santé (<https://extranet.who.int/pqweb/content/rotasiil%C2%AEThermo>, consulté en juin 2021).

<sup>36</sup> WHO prequalified vaccines. Rotavirus Rotasiil Thermo vials. Genève, Organisation mondiale de la Santé (<https://extranet.who.int/pqweb/content/rotasiil%C2%AEThermo-0>, consulté en juin 2021).

ROTASIIL-liquid<sup>37</sup> is available as a ready-to-use liquid formulation with 1 presentation: a single-dose squeezable plastic tube. Each dose contains 2 mL. The vaccine should be kept at 2–8 °C, protected from light, and should not be frozen. The vaccine tube has a VVM7 and a shelf life of 24 months.

For all ROTASIIL vaccine presentations, the manufacturer's recommended schedule is 3 oral doses given 4 weeks apart beginning at 6 weeks of age; the series should be completed during the first year of life.

## Efficacy, effectiveness, impact, and duration of protection

### Vaccine efficacy

A recent Cochrane review<sup>38</sup> of the 4 WHO prequalified rotavirus vaccines showed that vaccine efficacy against severe RVGE was higher for low-mortality strata countries than for high-mortality strata countries.<sup>39</sup> Based on 11 randomized controlled trials (RCTs) of RotaTeq, 15 RCTs of Rotarix, 1 RCT of Rotavac, and 2 RCTs of ROTASIIL, this review showed protection against severe RVGE after 1 and/or 2 years of follow-up with modest waning over the period of observation, ranging from approximately 90%–95% in low-mortality strata countries as compared to approximately 44%–70% efficacy in high-mortality strata countries. A sub-analysis of high-mortality countries in Africa and Asia showed that the 4 vaccines had comparable vaccine efficacy against severe RVGE at 1 year of follow-up, ranging from 48% to 57%. In addition, RotaTeq has been found to be efficacious in premature infants;<sup>40</sup> data on efficacy in premature infants have not been reported for the other rotavirus vaccines.

### Vaccine effectiveness

A recent meta-analysis of real-world effectiveness of Rotarix and RotaTeq<sup>41</sup> found that vaccine effectiveness against laboratory-confirmed severe RVGE among children aged <12 months was 86% in low-mortality countries, 77% in medium-mortality countries, and 63%–66% in high-mortality countries. Among children aged 12–23 months, vaccine effectiveness against laboratory-

ROTASIIL-liquid<sup>37</sup> est disponible en formulation liquide prête à l'emploi conditionnée dans des tubes en plastique souple monodose de 2 ml. Le vaccin doit être conservé à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière, et ne doit pas être congelé. Les tubes de vaccin sont munis d'une pastille de contrôle du vaccin PCV7 et ont une durée de conservation de 24 mois.

Pour toutes les présentations du vaccin ROTASIIL, le schéma vaccinal recommandé par le fabricant est de 3 doses orales administrées à 4 semaines d'intervalle à partir de l'âge de 6 semaines; les 3 doses doivent avoir été administrées avant la fin de la première année de vie.

## Efficacité, performance, impact et durée de la protection

### Efficacité vaccinale

Une récente étude de Cochrane<sup>38</sup> portant sur les 4 vaccins anti-rotavirus préqualifiés par l'OMS a montré que l'efficacité des vaccins contre les formes sévères de GERV était plus élevée dans les pays à faible mortalité que dans les pays à forte mortalité.<sup>39</sup> Cette revue, incluant 11 essais contrôlés randomisés (ECR) du RotaTeq, 15 ECR du Rotarix, 1 ECR du Rotavac et 2 ECR du ROTASIIL, a mis en évidence une protection contre les GERV sévères après 1 et/ou 2 ans de suivi, efficace à 90%–95% environ dans les pays à faible mortalité contre 44%–70% environ dans les pays à forte mortalité, avec un léger fléchissement au cours de la période d'observation. Une sous-analyse portant sur des pays à forte mortalité en Afrique et en Asie a montré que l'efficacité des 4 vaccins contre la GERV sévère à 1 an de suivi était comparable et s'établissait à 48%–57%. De plus, le RotaTeq s'est révélé efficace chez les prématurés;<sup>40</sup> les données d'efficacité chez les prématurés n'ont pas été rapportées pour les autres vaccins antirotavirus.

### Performance des vaccins

Une récente méta-analyse de la performance réelle du Rotarix et du RotaTeq<sup>41</sup> a montré que la performance des vaccins contre les GERV graves confirmées en laboratoire chez les enfants âgés de <12 mois était de 86% dans les pays à faible mortalité, de 77% dans les pays à mortalité moyenne et de 63% à 66% dans les pays à mortalité élevée. Chez les enfants âgés de 12 à 23 mois, la performance des vaccins contre les rotaviroses confirmées

<sup>37</sup> WHO prequalified vaccines. ROTASIIL Liquid. Geneva: World Health Organization (<https://extranet.who.int/pqweb/content/rotasiil-liquid>, accessed June 2021).

<sup>38</sup> Systematic review and meta-analysis of the safety, effectiveness and efficacy of childhood schedules using rotavirus vaccines – Cochrane Response. October 2020 SAGE Meeting. Rotavirus vaccines – Session 6. Background documents. Available at: [https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2020/october/SAGE\\_eVB\\_Oct2020final.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2020/october/SAGE_eVB_Oct2020final.pdf?ua=1), accessed June 2021; October 2020 SAGE Meeting slide deck. Rotavirus vaccines – Session 6. Available at: [https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2020/october/SAGE\\_Slidedeck\\_Oct2020-Web.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2020/october/SAGE_Slidedeck_Oct2020-Web.pdf?ua=1), accessed June 2021.

<sup>39</sup> Studies in the Cochrane review were stratified into low, medium and high mortality based on the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation list of country under-five infant, child, and neo-natal mortality in 2019 (<https://childmortality.org>, accessed June 2021).

<sup>40</sup> Gouveia MG et al. Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:1099–1104.

<sup>41</sup> Burnett E et al. Real-world effectiveness of rotavirus vaccines, 2006–19: a literature review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e1195–202.

<sup>37</sup> WHO prequalified vaccines. ROTASIIL Liquid. Genève, Organisation mondiale de la Santé (<https://extranet.who.int/pqweb/content/rotasiil-liquid>, consulté en juin 2021).

<sup>38</sup> Systematic review and meta-analysis of the safety, effectiveness and efficacy of childhood schedules using rotavirus vaccines – Cochrane Response. October 2020 SAGE Meeting. Rotavirus vaccines – Session 6. Background documents. ([https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2020/october/SAGE\\_eVB\\_Oct2020final.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2020/october/SAGE_eVB_Oct2020final.pdf?ua=1), consulté en juin 2021); October 2020 SAGE Meeting slide deck. Rotavirus vaccines – Session ([https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2020/october/SAGE\\_Slidedeck\\_Oct2020-Web.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2020/october/SAGE_Slidedeck_Oct2020-Web.pdf?ua=1), consulté en juin 2021).

<sup>39</sup> Les études incluses dans la revue de Cochrane ont été stratifiées en fonction de la mortalité (faible, moyenne, élevée) néonatale et infantile définie par le Groupe interorganisations pour l'estimation de la mortalité juvénile dans les pays en 2019 (<https://childmortality.org>, consulté en juin 2021).

<sup>40</sup> Gouveia MG et al. Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:1099–1104.

<sup>41</sup> Burnett E et al. Real-world effectiveness of rotavirus vaccines, 2006–19: a literature review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e1195–1202.

confirmed rotavirus was 84%–86% in low-mortality countries, 54% in medium-mortality countries (Rotarix only), and 58% in high-mortality countries (Rotarix only). Similar trends were reported from case-control studies of RVGE-related health-care encounters summarized in the recent Cochrane review<sup>38</sup> which found that Rotarix and RotaTeq reduced RVGE-related health-care encounters by 79%–83% in low-mortality countries, 58% in medium-mortality countries (Rotarix only), and 48%–69% in high-mortality countries. There were no observational studies assessing the effectiveness of ROTASIIL or Rotavac on laboratory-confirmed rotavirus or RVGE-related health-care encounters.

Data from case-control studies show that Rotarix and RotaTeq are more effective when the full course is given, but some protection may also be achieved following an incomplete vaccination series.<sup>37, 42</sup> Additionally, a meta-analysis of data from middle- and high-income countries showed that Rotarix and RotaTeq have similar effectiveness against homotypic and heterotypic rotavirus strains.<sup>43</sup> There are no studies examining the effectiveness of an incomplete series of ROTASIIL or Rotavac or their effectiveness against homotypic and heterotypic rotavirus strains.

### Vaccine impact

The global impact of rotavirus vaccine is evident from the 40% reduction in rotavirus prevalence following the introduction of vaccine documented by an analysis of data from 69 countries participating in the Global Rotavirus Surveillance Network (GRSN),<sup>44</sup> as well as from studies showing reductions in rotavirus hospitalizations, all cause acute gastroenteritis hospitalizations, and gastroenteritis mortality in a variety of countries.

In the GRSN analysis, the mean proportion of enrolled children testing rotavirus-positive upon hospitalization for acute gastroenteritis was 38% in sentinel hospitals before rotavirus vaccine introduction, as compared to 23% in locations following rotavirus vaccine introduction, for a reduction in positivity of 40% (95% CI: 25–44).<sup>43</sup> A recent systematic review of observational studies on rotavirus vaccine impact from 47 countries across different child mortality strata reported median relative reductions of 59% (interquartile range [IQR], 46–74) in rotavirus hospitalizations, 36% (IQR, 23–47) in acute gastroenteritis hospitalizations, and 36% (IQR, 28–46) in acute gastroenteritis mortality among children aged <5 years after rotavirus vaccine introduc-

en laboratoire était de 84% à 86% dans les pays à faible mortalité, de 54% dans les pays à mortalité moyenne (Rotarix uniquement) et de 58% dans les pays à mortalité élevée (Rotarix uniquement). Des tendances similaires ont été mises en évidence par des études cas-témoins sur les consultations médicales liées à la GERV, résumées dans la récente revue de Cochrane<sup>37</sup> qui a montré que le Rotarix et le RotaTeq réduisaient les consultations médicales liées à la GERV de 79%–83% dans les pays à faible mortalité, de 58% dans les pays à mortalité moyenne (Rotarix uniquement) et de 48%–69% dans les pays à mortalité élevée. Aucune étude d'observation n'a évalué la performance du ROTASIIL ou du Rotavac sur les rotaviroses confirmées en laboratoire ou sur les consultations médicales liées à la GERV.

Les données des études cas-témoins montrent que le Rotarix et le RotaTeq sont plus efficaces lorsque la série complète des doses est administrée, mais une certaine protection peut également être obtenue après une vaccination incomplète.<sup>37, 42</sup> De plus, une méta-analyse de données provenant de pays à revenu intermédiaire et élevé a montré que la performance du Rotarix et du RotaTeq était similaire contre les souches homotypiques et hétérotypiques de rotavirus.<sup>43</sup> Il n'existe pas d'études examinant la performance d'une série incomplète de doses de ROTASIIL ou de Rotavac, ou leur performance contre les souches homotypiques et hétérotypiques de rotavirus.

### Impact des vaccins

La vaccination antirotavirus a eu un impact manifeste à l'échelle mondiale, avec une réduction de 40% de la prévalence des infections à rotavirus après l'introduction des vaccins, comme cela a été mis en évidence par une analyse de données provenant de 69 pays participant au Réseau mondial de surveillance des rotavirus (GRSN),<sup>44</sup> ainsi que par des études révélant une baisse des hospitalisations dues aux rotavirus ou à la gastro-entérite aiguë toutes causes confondues et une régression de la mortalité liée à la gastro-entérite dans divers pays.

L'analyse des données issues du GRSN a établi que la proportion moyenne d'enfants positifs pour le rotavirus au moment de l'hospitalisation pour une gastro-entérite aiguë dans les hôpitaux sentinelles avant et après l'introduction des vaccins antirotavirus était de 38% contre 23%, respectivement, soit une réduction de la positivité de 40% (IC à 95% = [25; 44]).<sup>43</sup> Une revue systématique récente des études d'observation sur l'impact des vaccins antirotavirus provenant de 47 pays représentant différentes strates de mortalité de l'enfant a rapporté des réductions relatives médianes de 59% (écart interquartile [46; 74]) des hospitalisations dues au rotavirus, de 36% (écart interquartile [23; 47]) des hospitalisations dues à la gastro-entérite aiguë et de 36% (écart interquartile [28; 46]) de la mortalité due à la gastro-entérite aiguë chez les enfants âgés de <5 ans

<sup>42</sup> Clark A et al. Mortality reduction benefits and intussusception risks of rotavirus vaccination in 135 low-income and middle-income countries: a modelling analysis of current and alternative schedules. Lancet Global Health. 2019;7(11): e1541–e1552.

<sup>43</sup> Leshem E et al. Distribution of rotavirus strains and strain-specific effectiveness of the rotavirus vaccine after its introduction: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2014;14(9):847–56.

<sup>44</sup> Aliabadi N et al. Global impact of rotavirus vaccine introduction on rotavirus hospitalisations among children under 5 years of age, 2008–16: findings from the Global Rotavirus Surveillance Network. Lancet Glob Health. 2019;7(7):e893–e903.

<sup>42</sup> Clark A et al. Mortality reduction benefits and intussusception risks of rotavirus vaccination in 135 low-income and middle-income countries: a modelling analysis of current and alternative schedules. Lancet Global Health. 2019;7(11): e1541–e1552.

<sup>43</sup> Leshem E et al. Distribution of rotavirus strains and strain-specific effectiveness of the rotavirus vaccine after its introduction: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2014;14(9):847–856.

<sup>44</sup> Aliabadi N et al. Global impact of rotavirus vaccine introduction on rotavirus hospitalisations among children under 5 years of age, 2008–16: findings from the Global Rotavirus Surveillance Network. Lancet Glob Health. 2019;7(7):e893–e903.

tion.<sup>45</sup> Similar to the GRSN analysis, the median percentage of stool specimens that tested positive for rotavirus among children aged <5 years declined from approximately 40% to 20% following rotavirus vaccine introduction. Data also suggest that rotavirus vaccination has delayed the onset and decreased the magnitude of the yearly seasons in various locations.<sup>46, 47</sup>

### Duration of protection

A recent meta-regression analysis<sup>48</sup> of RCTs of rotavirus vaccines given in an infant schedule examined pooled estimates of efficacy against severe RVGE at both 2 weeks and 12 months following the last vaccine dose. In low- and medium-mortality settings, the pooled efficacy estimates were high at the 2-week time point (82%–98%) and provided durable protection at 12 months (77%–94%). In high-mortality settings, the pooled efficacy was lower at 2 weeks (66%) and waned more rapidly to 44% by 12 months.

Efficacy trials in high-income settings with Rotarix and RotaTeq that extended follow-up demonstrated high protection against severe disease during the third year of life.<sup>49, 50</sup> Effectiveness evaluations in high-income settings have also demonstrated sustained protection against emergency department visits or hospitalization for RVGE through at least age 3 years and up to age 7 years for RotaTeq. As described above, in high-mortality settings, the level of protection from rotavirus vaccines likely wanes. Modelling and simulation studies, however, have shown that vaccine effectiveness estimates in children aged >12 months in these settings can be lower than among infants, even if true waning does not occur, because of greater infection in unvaccinated children and consequent immunity.<sup>51, 52</sup>

après l'introduction des vaccins antirotavirus.<sup>45</sup> Comme dans l'analyse des données du GRSN, le pourcentage médian d'échantillons de selles testés positifs pour le rotavirus chez les enfants âgés de <5 ans est passé de 40% à 20% environ après l'introduction des vaccins antirotavirus. Par ailleurs, les données laissent à penser que la vaccination antirotavirus a retardé le démarrage et réduit l'ampleur des épidémies saisonnières dans plusieurs régions.<sup>46, 47</sup>

### Durée de la protection

Une récente analyse de méta-régression<sup>48</sup> des ECR évaluant les vaccins antirotavirus administrés dans le cadre d'un calendrier de vaccination du nourrisson a examiné les estimations groupées de l'efficacité contre les formes sévères de GERV à 2 semaines et à 12 mois après la dernière dose de vaccin. Dans les milieux à mortalité faible ou moyenne, les estimations d'efficacité groupées étaient élevées au bout de 2 semaines (82%–98%) et offraient une protection durable à 12 mois (77%–94%). Dans les milieux à mortalité élevée, l'efficacité groupée était moindre à 2 semaines (66%) et diminuait plus rapidement pour s'établir à 44% à 12 mois.

Les essais d'efficacité menés dans des contextes à revenu élevé avec le Rotarix et le RotaTeq qui ont prolongé le suivi ont mis en évidence une protection élevée contre les formes sévères de la maladie au cours de la troisième année de vie.<sup>49, 50</sup> Les évaluations de performance dans des milieux à revenu élevé ont également montré une protection durable qui se traduit par une réduction des consultations aux services d'urgence ou des hospitalisations pour GERV jusqu'à l'âge de 3 ans au minimum et jusqu'à l'âge de 7 ans pour le RotaTeq. Comme décrit ci-dessus, dans les milieux à mortalité élevée, il est probable que le niveau de protection conféré par les vaccins antirotavirus diminue dans le temps. Des études de modélisation et de simulation ont toutefois montré que les estimations de la performance des vaccins chez les enfants âgés de >12 mois dans ces contextes seraient plus faibles que chez les nourrissons, même si l'on n'observe pas de véritable diminution, en raison d'une infection plus importante parmi les enfants non vaccinés et de l'immunité qui en résulte.<sup>51, 52</sup>

<sup>45</sup> Burnett E, et al. Global impact of rotavirus vaccination on diarrhea hospitalizations and deaths among children <5 years old: 2006–2019. *J Infect Dis.* 2020;222(10):1731–1739.

<sup>46</sup> Giaquinto C, et al. Summary of effectiveness and impact of rotavirus vaccination with the oral pentavalent rotavirus vaccine: a systematic review of the experience in industrialized countries. *Hum Vaccin.* 2011;7:734–748.

<sup>47</sup> Shiota K, et al. Identifying signatures of the impact of rotavirus vaccines on hospitalizations using sentinel surveillance data from Latin American countries. *Vaccine.* 2020;38(2):323–329.

<sup>48</sup> Clark A, et al. Efficacy of live oral rotavirus vaccines by duration of follow-up: a meta-regression of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:717–27.

<sup>49</sup> Vesikari T, et al. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq®, in Finnish infants up to 3 years of age: the Finnish Extension Study. *Eur J Pediatr.* 2010;169: 1379–1386.

<sup>50</sup> Phua KB, et al. Rotavirus vaccine RIX4414 efficacy sustained during the third year of life: a randomized clinical trial in an Asian population. *Vaccine.* 2012;30:4552–4557.

<sup>51</sup> Rogawski E, et al. Quantifying the impact of natural immunity on rotavirus vaccine efficacy estimates: a clinical trial in Dhaka, Bangladesh (PROVIDE) and a simulation study. *J Infect Dis.* 2018;217(6):861–868.

<sup>52</sup> Pitzer VE, et al. Evaluating strategies to improve rotavirus vaccine impact during the second year of life in Malawi. *Sci Transl Med.* 2019;11:505.

<sup>45</sup> Burnett E et al. Global impact of rotavirus vaccination on diarrhea hospitalizations and deaths among children <5 years old: 2006–2019. *J Infect Dis.* 2020;222(10):1731–1739.

<sup>46</sup> Giaquinto C et al. Summary of effectiveness and impact of rotavirus vaccination with the oral pentavalent rotavirus vaccine: a systematic review of the experience in industrialized countries. *Hum Vaccin.* 2011;7:734–748.

<sup>47</sup> Shiota K et al. Identifying signatures of the impact of rotavirus vaccines on hospitalizations using sentinel surveillance data from Latin American countries. *Vaccine.* 2020;38(2):323–329.

<sup>48</sup> Clark A et al. Efficacy of live oral rotavirus vaccines by duration of follow-up: a meta-regression of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:717–27.

<sup>49</sup> Vesikari T et al. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq®, in Finnish infants up to 3 years of age: the Finnish Extension Study. *Eur J Pediatr.* 2010;169: 1379–1386.

<sup>50</sup> Phua KB et al. Rotavirus vaccine RIX4414 efficacy sustained during the third year of life: a randomized clinical trial in an Asian population. *Vaccine.* 2012;30:4552–4557.

<sup>51</sup> Rogawski E et al. Quantifying the impact of natural immunity on rotavirus vaccine efficacy estimates: a clinical trial in Dhaka, Bangladesh (PROVIDE) and a simulation study. *J Infect Dis.* 2018;217(6):861–868.

<sup>52</sup> Pitzer VE et al. Evaluating strategies to improve rotavirus vaccine impact during the second year of life in Malawi. *Sci Transl Med.* 2019;11:505.

## Vaccine performance in high-mortality settings

As described above, the oral rotavirus vaccines that have undergone efficacy trials or effectiveness evaluations following introduction in different socioeconomic settings have demonstrated lower levels, and perhaps shorter duration of protection against moderate or severe RVGE in high-mortality settings as compared to in low-mortality settings. These types of differences have also been observed with other oral vaccines, such as polio and typhoid vaccines.<sup>53</sup> However, as the incidence of RVGE is significantly higher in high-mortality settings, the numbers of severe disease cases and deaths likely averted by the use of rotavirus vaccines in high-mortality settings are substantial despite the lower point estimates of efficacy or effectiveness.

The reasons for this observed discrepancy in the performance of oral rotavirus vaccines in high-mortality settings are likely multifactorial and include the high force of infection and aspects believed to impair immunogenicity, such as environmental enteropathy, malnutrition, the intestinal microbiome and virome, and high levels of transplacental antibodies.<sup>51, 52, 54, 55</sup> Breastfeeding around the time of rotavirus vaccine administration does not seem to significantly impair the response to the rotavirus vaccines.<sup>52</sup>

## Vaccine interchangeability

A study in the United States of America found that 3-dose series that included both Rotarix and RotaTeq products were well tolerated and induced immune responses comparable to those induced by a series containing a single product alone.<sup>56</sup> Vaccine effectiveness studies in the United States have also demonstrated high vaccine effectiveness from series that contained both Rotarix and RotaTeq products, similar to that obtained with single product series.<sup>57, 58</sup> No other data are available on series that contain both Rotarix and RotaTeq or the newer WHO-prequalified rotavirus vaccines.

## Concurrent and co-administered vaccines

Simultaneous administration of rotavirus vaccines with other vaccines of the childhood immunization programme, including combined diphtheria and tetanus toxoid and pertussis vaccine (DTP), inactivated poliovirus vaccine (IPV), *H. influenzae* type b conjugate (Hib), hepatitis B

## Performance des vaccins dans les milieux à mortalité élevée

Comme décrit ci-dessus, les vaccins antirotavirus oraux qui ont fait l'objet d'essais d'efficacité ou de performance après avoir été introduits dans différents contextes socio-économiques ont démontré des niveaux plus faibles, et peut-être une durée plus courte, de protection contre la GERV modérée ou sévère dans les contextes à mortalité élevée par rapport aux contextes à mortalité faible. Ces différences ont également été observées avec d'autres vaccins oraux, tels que les vaccins contre la poliomyélite et la fièvre typhoïde.<sup>53</sup> Toutefois, du fait que l'incidence de la GERV est nettement plus élevée dans les milieux à forte mortalité, le nombre de cas de maladies sévère et de décès probablement évités par l'utilisation des vaccins antirotavirus dans les milieux à mortalité élevée est substantiel, malgré des estimations ponctuelles d'efficacité ou de performance plus faibles.

Ces différences de performance des vaccins antirotavirus oraux observées dans les milieux à mortalité élevée sont probablement dues à plusieurs facteurs, notamment la force de l'infection, et des facteurs dont on pense qu'ils nuisent à l'immunogénicité, tels que l'entéropathie environnementale, la malnutrition, le microbiome et le virome intestinaux, et les taux élevés d'anticorps transplacentaires.<sup>51, 52, 54, 55</sup> L'allaitement maternel au moment de l'administration du vaccin antirotavirus ne semble pas altérer de manière significative la réponse au vaccin.<sup>52</sup>

## Interchangeabilité des vaccins

Une étude menée aux États-Unis d'Amérique a montré que les séries de 3 doses utilisant à la fois les vaccins Rotarix et RotaTeq étaient bien tolérées et induisaient des réponses immunitaires comparables à celles induites par une série de doses utilisant un seul produit vaccinal.<sup>56</sup> Des études visant à évaluer la performance des vaccins menées aux États-Unis ont également mis en évidence une performance élevée des séries utilisant à la fois les vaccins Rotarix et RotaTeq, similaire à celle obtenue avec les séries utilisant un seul produit vaccinal.<sup>57, 58</sup> Aucune autre donnée n'est disponible sur les séries utilisant à la fois le Rotarix et le RotaTeq ou les nouveaux vaccins antirotavirus préqualifiés par l'OMS.

## Administration simultanée et co-administration de vaccins

L'administration simultanée de vaccins antirotavirus et d'autres vaccins du calendrier de vaccination de l'enfant, notamment le vaccin combiné antidiphétique-antitétanique-anticoquelucheux (DTP), le vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI), le vaccin conjugué contre *H. influenzae* de type b

<sup>53</sup> Church JA, et al. Interventions to improve oral vaccine performance: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2019;19(2):203–214.

<sup>54</sup> Parker EP, et al. Causes of impaired oral vaccine efficacy in developing countries. Future Microbiol. 2018;13:97–118.

<sup>55</sup> Neuzil KM, et al. A proposed framework for evaluating and comparing efficacy estimates in clinical trials of new rotavirus vaccines. Vaccine. 2014;32S1:A179–A184.

<sup>56</sup> Libster R, et al. Safety and immunogenicity of sequential rotavirus vaccine schedules. Pediatrics. 2016;137(2):e20152603.

<sup>57</sup> Cortese MM, et al. Effectiveness of monovalent and pentavalent rotavirus vaccine. Pediatrics. 2013;132(1):e25–33.

<sup>58</sup> Payne DC, et al. Evaluation of effectiveness of mixed rotavirus vaccine course for rotavirus gastroenteritis. JAMA Pediatr. 2016;170(7):708–10.

<sup>53</sup> Church JA et al. Interventions to improve oral vaccine performance: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2019;19(2):203–214.

<sup>54</sup> Parker EP et al. Causes of impaired oral vaccine efficacy in developing countries. Future Microbiol. 2018;13:97–118.

<sup>55</sup> Neuzil KM et al. A proposed framework for evaluating and comparing efficacy estimates in clinical trials of new rotavirus vaccines. Vaccine. 2014;32S1:A179–A184.

<sup>56</sup> Libster R et al. Safety and immunogenicity of sequential rotavirus vaccine schedules. Pediatrics. 2016;137(2):e20152603.

<sup>57</sup> Cortese MM et al. Effectiveness of monovalent and pentavalent rotavirus vaccine. Pediatrics. 2013;132(1):e25–33.

<sup>58</sup> Payne DC et al. Evaluation of effectiveness of mixed rotavirus vaccine course for rotavirus gastroenteritis. JAMA Pediatr. 2016;170(7):708–710.

vaccine, or pneumococcal conjugate vaccine, have not been shown to interfere with the protective immune responses or safety profiles of the respective vaccines. While there is some evidence that children given Rotarix or RotaTeq and OPV concomitantly are less likely to seroconvert against rotavirus after dose 1 as compared to children given rotavirus vaccine alone or separate from OPV, the clinical relevance of this is uncertain and the OPV responses were not impacted.<sup>27,28</sup> For ROTASIIL, no difference in vaccine efficacy was observed when co-administered with OPV.<sup>59</sup> As oral rotavirus vaccines have been shown to have a pain mitigating effect due to their sucrose content,<sup>60</sup> it is useful to administer rotavirus vaccines prior to co-administered injectable vaccines.<sup>61</sup>

## Vaccine safety and precautions

Each of the WHO prequalified rotavirus vaccines has demonstrated a good safety profile. Intussusception has been associated with rotavirus vaccines; no other serious adverse event has been identified.

### The risk of intussusception

Intussusception, an intestinal invagination resulting in obstruction, is characterized clinically by intermittent severe abdominal pain, vomiting, blood in the stools, and sometimes a palpable abdominal mass. Intussusception is a serious and potentially fatal condition; reduction in hospital by enema procedure or surgery is required. As with RVGE, the case-fatality ratio for intussusception varies widely based upon access to hospital treatment.<sup>41</sup> Because of the association of a previously-marketed rotavirus vaccine, RotaShield (Wyeth-Lederle), with an increased risk of intussusception estimated at 1:10 000 recipients, large trials with ≥60 000 participants were conducted for Rotarix and RotaTeq to permit evaluation of intussusception.<sup>62,63</sup> Neither trial found an increased risk of intussusception in vaccine recipients compared with placebo recipients and the pathogenic mechanisms involved in intussusception following rotavirus vaccination remain poorly defined. The recent Cochrane review<sup>37</sup> of the 4 WHO prequalified rotavirus vaccines showed that in RCTs for each vaccine, no increase was noted in intussusception risks after any dose.

(Hib), le vaccin contre l'hépatite B ou le vaccin conjugué antipneumococcique, n'a pas interféré avec les r  ponses immunitaires protectrices ou les profils de s  curit  de ces vaccins. Bien que des données aient mis en évidence une moindre probabilité de s  roconversion contre le rotavirus après la première dose de vaccin chez les enfants auxquels on a co-administré le Rotarix ou le RotaTeq et le VPO, comparativement aux enfants qui ont reçu le vaccin antirotavirus seul ou s  par m t du VPO, la pertinence clinique de ce ph n me est incertaine et les r  ponses induites par le VPO n'ont pas été affectées.<sup>27,28</sup> Pour le ROTASIIL, aucune différence dans l'efficacité du vaccin n'a été observée lorsqu'il était co-administré avec le VPO.<sup>59</sup> Il a été démontré que les vaccins antirotavirus oraux atténuent la douleur en raison de leur teneur en saccharose;<sup>60</sup> de ce fait, il est utile de les administr r avant les vaccins injectables co-administrés.<sup>61</sup>

## S  curit  des vaccins et pr  cautions d'emploi

Les vaccins antirotavirus préqualifiés par l'OMS ont tous démontré un bon profil de s  curit . L'invagination intestinale a été associée aux vaccins antirotavirus; aucun autre  v nement indésirable grave n'a été identifié.

### Risque d'invagination intestinale

L'invagination, ou intussusception, provoquant une obstruction intestinale, se caractérise sur le plan clinique par des douleurs abdominales intermittentes s  v res, des vomissements, la pr  sence de sang dans les selles, et parfois une masse palpable dans l'abdomen. L'invagination est une affection grave et potentiellement mortelle qui nécessite une r  duction par lavement ou par intervention chirurgicale   l'hôpital. Comme pour la GERV, le taux de létalité de l'invagination varie largement en fonction de l'accès   une prise en charge hospitalière.<sup>41</sup> En raison de l'association entre l'invagination et un vaccin antirotavirus pr c d m ment commercialisé, le RotaShield (Wyeth-Lederle), avec un risque accru d'invagination estimé   1 pour 10 000 personnes vaccinées, des essais de grande envergure incluant  60 000 participants ont été menés pour le Rotarix et le RotaTeq afin d'évaluer le risque d'invagination.<sup>62,63</sup> Aucun de ces essais n'a mis en évidence un risque accru d'invagination chez les personnes vaccinées par rapport aux personnes ayant reçu un placebo, et les mécanismes pathogéniques impliqués dans l'invagination après une vaccination contre le rotavirus restent mal définis. La r  cente revue de Cochrane<sup>37</sup> portant sur les 4 vaccins antirotavirus préqualifiés par l'OMS a montré que dans les ECR menés pour chaque vaccin, aucune augmentation du risque d'invagination n'a été constatée après une quelconque dose de vaccin.

<sup>59</sup> Isanaka S et al. Efficacy of a low-cost, heat-stable oral rotavirus vaccine in Niger. *N Engl J Med.* 2017; 376:1121–1130.

<sup>60</sup> Taddio A et al. A randomized trial of rotavirus vaccine versus sucrose solution for vaccine injection pain. *Vaccine.* 2015;33(25):2939–43.

<sup>61</sup> Reducing pain at the time of vaccination: WHO position paper – September 2015. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;39(90):505–516.

<sup>62</sup> Vesikari T et al. Safety and efficacy of pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in preventing rotavirus gastroenteritis and reducing associated health care resource utilization. *N Engl J Med.* 2006;354:23–33.

<sup>63</sup> Ruiz-Palacios GM et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2006;354:11–22.

<sup>59</sup> Isanaka S et al. Efficacy of a low-cost, heat-stable oral rotavirus vaccine in Niger. *N Engl J Med.* 2017; 376:1121–1130.

<sup>60</sup> Taddio A et al. A randomized trial of rotavirus vaccine versus sucrose solution for vaccine injection pain. *Vaccine.* 2015;33(25):2939–2943.

<sup>61</sup> Reducing pain at the time of vaccination: WHO position paper – September 2015. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;39(90):505–516.

<sup>62</sup> Vesikari T et al. Safety and efficacy of pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in preventing rotavirus gastroenteritis and reducing associated health care resource utilization. *N Engl J Med.* 2006;354:23–33.

<sup>63</sup> Ruiz-Palacios GM et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2006;354:11–22.

However, post-licensure evaluations of rotavirus vaccines have found intussusception risk to vary by vaccine and study location. In several high- and middle-income countries, a low risk of 1–6 excess cases of intussusception per 100 000 vaccinated infants has been documented for both Rotarix and RotaTeq.<sup>64</sup> Risk of intussusception has not been documented in post-licensure evaluations of Rotarix in Africa<sup>65, 66</sup> and Rotavac in India.<sup>67–69</sup> No post-licensure safety evaluations for ROTASIIL had been completed at the time of this publication.

Prior reviews by the Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) of Rotarix and RotaTeq in 2011, 2013, and 2017 emphasized that the benefit of these vaccines is greater than the small risk of intussusception.<sup>70</sup> During the December 2019 GACVS meeting, the safety of RotaTeq in sub-Saharan Africa and of Rotavac in India were reviewed.<sup>71</sup> Noting that data did not indicate a significantly higher risk of intussusception during the post-vaccination risk periods than in the reference period for either RotaTeq or Rotavac in these settings, GACVS recommended monitoring risk for intussusception when new rotavirus vaccines are introduced into new populations.

## Other safety considerations

Rotarix and RotaTeq have been evaluated specifically in premature infants (<37 weeks' gestation), HIV-infected infants, and infants who were HIV-exposed but are uninfected; the vaccines were found to be well tolerated and immunogenic.<sup>37</sup>

Contraindications for using rotavirus vaccines are severe hypersensitivity to any of their components and severe immunodeficiency including severe combined immunodeficiency. Vaccination may be postponed in case of ongoing acute gastroenteritis or fever with moderate to severe illness. For all 4 rotavirus vaccines, the manufacturers list a prior history of intussusception as a contraindication for vaccination.

Cependant, les évaluations post-commercialisation des vaccins antirotavirus ont montré que le risque d'invagination variait selon le vaccin et le lieu de l'étude. Dans plusieurs pays à revenu élevé ou intermédiaire, un faible risque de 1 à 6 cas supplémentaires d'invagination pour 100 000 nourrissons vaccinés a été documenté pour Rotarix et RotaTeq.<sup>64</sup> Le risque d'invagination n'a pas été documenté dans les évaluations post-commercialisation du Rotarix en Afrique<sup>65, 66</sup> et du Rotavac en Inde.<sup>67–69</sup> Aucune évaluation de la sécurité du ROTASIIL n'avait été réalisée au moment de la publication de cet article.

Les précédentes revues du Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins (GACVS) portant sur le Rotarix et le RotaTeq, réalisées en 2011, 2013 et 2017, démontrent clairement que les avantages procurés par ces vaccins l'emportaient sur le faible risque d'invagination.<sup>70</sup> Lors de sa réunion de décembre 2019, le GACVS a examiné des données sur la sécurité du RotaTeq en Afrique subsaharienne et du RotaVac en Inde.<sup>71</sup> Constatant que ces données ne révélaient pas d'augmentation significative du risque d'invagination dans la période post-vaccinale par rapport à la période de référence dans ces régions, que ce soit pour le RotaTeq ou le RotaVac, le GACVS a recommandé une surveillance du risque d'invagination lors de l'introduction de nouveaux vaccins antirotavirus au sein d'une nouvelle population.

## Autres considérations liées à la sécurité

Le Rotarix et le RotaTeq ont été évalués spécifiquement chez les prématurés (<37 semaines de grossesse), les nourrissons infectés par le VIH et les nourrissons qui ont été exposés au VIH mais qui ne sont pas infectés; ces vaccins se sont révélés bien tolérés et immunogènes.<sup>37</sup>

Les contre-indications à l'utilisation des vaccins antirotavirus sont une forte hypersensibilité à l'un de leurs constituants ou une immunodéficience sévère, notamment le déficit immunitaire combiné sévère. La vaccination peut être différée en cas de gastro-entérite aiguë en cours ou de fièvre accompagnant une affection modérée à sévère. Pour les 4 vaccins antirotavirus, les fabricants indiquent que des antécédents d'invagination constituent une contre-indication à la vaccination.

<sup>64</sup> Rha B et al. Intussusception following rotavirus vaccination: an updated review of the available evidence. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13(11):1339–48.

<sup>65</sup> Tate JE et al. Evaluation of intussusception after monovalent rotavirus vaccination in Africa. *N Engl J Med*. 2018;378(16):1521–1528.

<sup>66</sup> Groome MJ, et al. Evaluation of intussusception after oral monovalent rotavirus vaccination in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2020;70(8):1606–1612.

<sup>67</sup> Reddy SN, et al. Intussusception after rotavirus vaccine introduction in India. *N Engl J Med*. 2020;383(20):1932–1940.

<sup>68</sup> The INCLEN Intussusception Surveillance Network Study Group. Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccine (Rotavac) in Indian infants: a self-controlled case series analysis. *Vaccine*. 2021;39(1):78–84.

<sup>69</sup> Early Rollout of ROTAVAC® India Network. Assessment of risk of intussusception after pilot rollout of rotavirus vaccine in the Indian public health system. *Vaccine*. 2020;38(33):5241–5248.

<sup>70</sup> Rotavirus vaccine safety update, WHO, 2021. Available at: <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/rotavirus-vaccines/safety-vaccine>, accessed June 2021.

<sup>71</sup> Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 4–5 December 2019. *Wkly Epidemiol Rec*. 2020;4(95):25–27.

<sup>64</sup> Rha B et al. Intussusception following rotavirus vaccination: an updated review of the available evidence. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13(11):1339–1348.

<sup>65</sup> Tate JE et al. Evaluation of intussusception after monovalent rotavirus vaccination in Africa. *N Engl J Med*. 2018;378(16):1521–1528.

<sup>66</sup> Groome MJ, et al. Evaluation of intussusception after oral monovalent rotavirus vaccination in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2020;70(8):1606–1612.

<sup>67</sup> Reddy SN et al. Intussusception after rotavirus vaccine introduction in India. *N Engl J Med*. 2020;383(20):1932–1940.

<sup>68</sup> The INCLEN Intussusception Surveillance Network Study Group. Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccine (Rotavac) in Indian infants: a self-controlled case series analysis. *Vaccine*. 2021;39(1):78–84.

<sup>69</sup> Early Rollout of ROTAVAC® India Network. Assessment of risk of intussusception after pilot rollout of rotavirus vaccine in the Indian public health system. *Vaccine*. 2020;38(33):5241–5248.

<sup>70</sup> Rotavirus vaccine safety update, WHO, 2021 (<https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/rotavirus-vaccines/safety-vaccine>, consulté en juin 2021).

<sup>71</sup> Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 4–5 December 2019. *Wkly Epidemiol Rec*. 2020;4(95):25–27.

Deoxyribonucleic acid (DNA) from porcine circovirus was previously detected in Rotarix and in RotaTeq.<sup>72</sup> However, porcine circovirus is no longer present in any of the 4 rotavirus vaccines.

## Optimizing immunization schedules and coverage

To maximize its impact, the rotavirus vaccine must be given before RVGE occurs and before a sizeable proportion of the target population is exposed to natural infection. Based on pooled data from 117 populations, the median age of rotavirus-positive hospital admissions was 38 weeks (IQR, 25–58 weeks) in countries with very high child mortality and 65 weeks (IQR, 40–107 weeks) in countries with very low or low child mortality, although there was substantial heterogeneity between populations.<sup>73</sup> In countries with very high child mortality, 69% of rotavirus-positive admissions in children <5 years of age occurred during the first year of life, with 3% by 10 weeks, 8% by 15 weeks, and 27% by 26 weeks. In most parts of the world, there are relatively few admissions for RVGE before the scheduled first dose of the rotavirus vaccine (at age 6–12 weeks).

To minimize potential risk of intussusception, WHO previously recommended that rotavirus immunization be initiated by 15 weeks of age and completed by 32 weeks of age.<sup>74</sup> However, based on modeling analyses indicating that the additional lives saved by removing age restrictions for rotavirus vaccination would outnumber excess vaccine-associated intussusception deaths,<sup>41,75</sup> WHO expanded its recommendations in 2013 to indicate that rotavirus vaccine doses be given as early as possible after 6 weeks of age and could be given to children up to age 24 months. The manufacturers of Rotarix, RotaTeq, and Rotavac still specify some age restrictions in the product information.<sup>27–31</sup> WHO-recommended schedules for these 3 vaccines constitute off-label recommendations<sup>1</sup> and are outlined in the WHO recommendations section below.

Administering a booster dose of rotavirus vaccine at age 9 months, following a vaccine series in early infancy, has been explored. Immunogenicity studies of Rotarix and RotaTeq support that such a dose can boost anti-rotavirus antibody levels and not interfere with responses to measles vaccine given concomit-

De l'acide désoxyribonucléique (ADN) du circovirus porcin a précédemment été détecté dans le Rotarix et le RotaTeq.<sup>72</sup> Toutefois, ce circovirus n'est plus présent dans les 4 vaccins antirotavirus actuellement commercialisés.

## Optimisation du calendrier vaccinal et de la couverture

Pour avoir le maximum d'effet, le vaccin antirotavirus doit être administré avant la survenue d'une GERV et avant qu'une proportion assez importante de la population cible n'ait été exposée à une infection naturelle. Les données groupées provenant de 117 populations indiquent que l'âge médian des admissions à l'hôpital de cas positifs pour le rotavirus est de 38 semaines (écart interquartile [25; 58]) dans les pays où la mortalité de l'enfant est très élevée et de 65 semaines (écart interquartile [40; 107]) dans les pays où la mortalité de l'enfant est très faible ou faible, bien que l'on constate une forte hétérogénéité entre les populations.<sup>73</sup> Dans les pays où la mortalité de l'enfant est très élevée, 69% des admissions d'enfants de <5 ans positifs pour le rotavirus sont survenues au cours de la première année de vie, dont 3% avant 10 semaines, 8% avant 15 semaines et 27% avant 26 semaines. Dans la plupart des régions du monde, il y a relativement peu d'hospitalisations pour GERV avant la première dose de vaccin antirotavirus prévue dans le calendrier vaccinal (entre 6 à 12 semaines de vie).

Pour réduire au minimum le risque potentiel d'invagination, l'OMS recommandait auparavant que la vaccination contre le rotavirus démarre avant l'âge de 15 semaines et soit terminée avant l'âge de 32 semaines.<sup>74</sup> Cependant, sur la base d'analyses de modélisation indiquant que les vies supplémentaires sauvées en supprimant les restrictions d'âge pour la vaccination antirotavirus seraient plus nombreuses que les décès en excès dus à l'invagination associée au vaccin,<sup>41,75</sup> l'OMS a étendu les restrictions d'âge en 2013; elle recommande désormais que les doses de vaccin antirotavirus soient administrées le plus tôt possible après l'âge de 6 semaines et indique qu'elles peuvent être administrées aux enfants jusqu'à l'âge de 24 mois. Les fabricants du Rotarix, du RotaTeq et du Rotavac continuent de préciser certaines restrictions d'âge dans la notice de leurs vaccins.<sup>27–31</sup> Les calendriers recommandés par l'OMS pour ces 3 vaccins constituent des recommandations hors indications<sup>1</sup> et sont présentés dans la section Recommandations de l'OMS ci-dessous.

L'administration d'une dose de rappel du vaccin antirotavirus à l'âge de 9 mois, après une série de doses dans la petite enfance, a été étudiée. Les études d'immunogénicité du Rotarix et du RotaTeq confirment qu'une telle dose peut renforcer les niveaux d'anticorps contre le rotavirus sans interférer avec les réponses au vaccin antirougeoleux administré en même

<sup>72</sup> McClenahan SD et al. Molecular and infectivity studies of porcine circovirus in vaccines. *Vaccine*. 2011; 29:4745–4753.

<sup>73</sup> Hasso-Agopsowicz M et al. Global Rotavirus Surveillance Network and Rotavirus Age Study Collaborators. Global review of the age distribution of rotavirus disease in children aged <5 years before the introduction of rotavirus vaccination. *Clin Infect Dis*. 2019;69(6):1071–1078.

<sup>74</sup> WHO. Rotavirus vaccines: an update. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009;84(50):533–40.

<sup>75</sup> Patel MM et al. Removing the age restrictions for rotavirus vaccination: a benefit-risk modeling analysis. *PLoS Medicine*, 2012; 9:e1001330.

<sup>72</sup> McClenahan SD et al. Molecular and infectivity studies of porcine circovirus in vaccines. *Vaccine*. 2011; 29:4745–4753.

<sup>73</sup> Hasso-Agopsowicz M et al. Global Rotavirus Surveillance Network and Rotavirus Age Study Collaborators. Global review of the age distribution of rotavirus disease in children aged <5 years before the introduction of rotavirus vaccination. *Clin Infect Dis*. 2019;69(6):1071–1078.

<sup>74</sup> WHO. Rotavirus vaccines: an update. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009;84(50):533–40.

<sup>75</sup> Patel MM et al. Removing the age restrictions for rotavirus vaccination: a benefit-risk modeling analysis. *PLoS Medicine*, 2012; 9:e1001330.

tantly.<sup>76, 77</sup> However, in the limited settings in which it was examined, modelling studies suggest that the additional reductions in moderate to severe RVGE would be modest with this approach, since most severe disease occurs in infancy in low-resource settings.<sup>51</sup> Additionally, studies have explored the potential impact of adding a third dose of Rotarix to the current 2-dose primary schedule, but the findings were inconclusive.<sup>37</sup>

### Cost-effectiveness of rotavirus vaccination

Economic evaluations regarding rotavirus vaccination depend on key factors (e.g. rotavirus burden, vaccine prices, co-financing, available products, doses per course, interpretation of cost-effectiveness thresholds<sup>78</sup>) which continue to evolve, but their results to date are consistent. Rotavirus vaccination is cost-effective in most low- and middle-income countries when compared to no vaccination,<sup>79, 80</sup> with multiple studies in these settings finding rotavirus vaccination to be highly cost-effective or even cost-saving. Further economic considerations regarding rotavirus vaccination can be found in the background documents from the October 2020 SAGE meeting.<sup>38</sup>

### WHO recommendations

Rotavirus vaccines should be included in all national immunization programmes and considered a priority, particularly in countries with high RVGE-associated fatality rates, such as in South and South-eastern Asia and sub-Saharan Africa. Introduction of rotavirus vaccine should be accompanied by measures to ensure high vaccination coverage and timely administration of each dose.

### Role of rotavirus vaccines among other preventive measures

The use of rotavirus vaccines should be part of a comprehensive strategy to control diarrhoeal diseases with the scaling up of both prevention (promotion of early and exclusive breastfeeding, handwashing, improved water supply, and sanitation) and treatment packages (low osmolarity ORS and zinc). WHO emphasizes the importance of integration of immunization services with other health interventions throughout the life course to help maximize each interaction with a family.

temp. <sup>76, 77</sup> Cependant, dans les contextes limités dans lesquels cette dose de rappel a été examinée, les études de modélisation suggèrent que la réduction supplémentaire du nombre de cas de GERV modérée à sévère serait modeste avec cette approche, étant donné que la plupart des formes sévères surviennent dans la petite enfance dans des contextes à faibles ressources.<sup>51</sup> En outre, des études ont exploré l'effet potentiel de l'ajout d'une troisième dose de Rotarix au schéma primaire actuel à 2 doses, mais les résultats n'ont pas été concluants.<sup>37</sup>

### Rapport coût-efficacité de la vaccination antirotavirus

Les évaluations économiques de la vaccination contre le rotavirus dépendent de facteurs clés (par exemple la charge des rotaviroses, le prix des vaccins, le cofinancement, les produits disponibles, le nombre de doses pour une vaccination complète, l'interprétation des seuils du rapport coût-efficacité<sup>78</sup>) qui continuent d'évoluer, mais leurs résultats à ce jour sont cohérents. Dans la plupart des pays à revenu faible ou intermédiaire, la vaccination contre le rotavirus présente un bon rapport coût-efficacité par rapport à l'absence de vaccination,<sup>79, 80</sup> et de nombreuses études menées dans ces contextes ont montré qu'elle présentait un rapport coût-efficacité très favorable, voire qu'elle permettait de faire des économies. D'autres considérations économiques relatives à la vaccination antirotavirus sont disponibles dans les documents de référence de la réunion du SAGE qui s'est tenue en octobre 2020.<sup>38</sup>

### Recommendations de l'OMS

Les vaccins antirotavirus devraient être intégrés dans tous les programmes nationaux de vaccination et considérés comme prioritaires, en particulier dans les pays où les taux de mortalité par GERV sont élevés, comme en Asie du Sud et du Sud-Est et en Afrique subsaharienne. L'introduction des vaccins antirotavirus devrait s'accompagner de mesures garantissant une forte couverture de la vaccination et l'administration de chaque dose en temps voulu.

### Rôle des vaccins antirotavirus parmi les autres mesures de prévention

L'utilisation des vaccins antirotavirus devrait faire partie d'une stratégie globale de lutte contre les affections diarrhéiques prévoyant le renforcement des mesures de prévention (promotion de l'allaitement précoce et exclusif au sein, lavage des mains, amélioration de l'approvisionnement en eau et de l'assainissement) et de traitement (SRO à faible osmolarité et zinc). L'OMS souligne l'importance de l'intégration des services de vaccination avec d'autres interventions sanitaires tout au long de la vie, afin d'optimiser chaque interaction avec les familles.

<sup>76</sup> Zaman K et al. Noninterference of rotavirus vaccine with measles-rubella vaccine at 9 months of age and improvements in antirotavirus immunity: a randomized trial. *J Infect Dis.* 2016;213(11):1686–93.

<sup>77</sup> Haidara FC et al. Evaluation of a booster dose of pentavalent rotavirus vaccine coadministered with measles, yellow fever, and meningitis A vaccines in 9-month-old Malian infants. *J Infect Dis.* 2018;218(4):606–613. Erratum in: *J Infect Dis.* 2019;219(2):339.

<sup>78</sup> Bertram MY et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Org.* 2016;94:925–930.

<sup>79</sup> Debullet F et al. Re-evaluating the potential impact and cost-effectiveness of rotavirus vaccination in 73 Gavi countries: a modelling study. *Lancet Glob Health.* 2019;7(12):e1664–e1674.

<sup>80</sup> Debullet F et al. Evaluating the potential economic and health impact of rotavirus vaccination in 63 middle-income countries not eligible for Gavi funding: a modelling study. *Lancet Glob Health.* 2021;S2214-109X(21)00167-4.

<sup>76</sup> Zaman K et al. Noninterference of rotavirus vaccine with measles-rubella vaccine at 9 months of age and improvements in antirotavirus immunity: a randomized trial. *J Infect Dis.* 2016;213(11):1686–93.

<sup>77</sup> Haidara FC et al. Evaluation of a booster dose of pentavalent rotavirus vaccine coadministered with measles, yellow fever, and meningitis A vaccines in 9-month-old Malian infants. *J Infect Dis.* 2018;218(4):606–613. Erratum in: *J Infect Dis.* 2019;219(2):339.

<sup>78</sup> Bertram MY et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Org.* 2016;94:925–930.

<sup>79</sup> Debullet F et al. Re-evaluating the potential impact and cost-effectiveness of rotavirus vaccination in 73 Gavi countries: a modelling study. *Lancet Glob Health.* 2019;7(12):e1664–e1674.

<sup>80</sup> Debullet F et al. Evaluating the potential economic and health impact of rotavirus vaccination in 63 middle-income countries not eligible for Gavi funding: a modelling study. *Lancet Glob Health.* 2021;S2214-109X(21)00167-4.

The WHO/UNICEF Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD)<sup>81</sup> provides a multisectoral, integrated framework of key interventions proven to protect and effectively prevent and treat childhood pneumonia and diarrhoea so that the 2 conditions are addressed in a coordinated manner.

### Schedule

Based on review of evidence on age-specific burden of rotavirus disease and deaths, timeliness of vaccination, risk of intussusception, and efficacy, and effectiveness of different immunization schedules, WHO recommends that the first dose of rotavirus vaccine be administered as soon as possible after 6 weeks of age, to ensure induction of protection prior to exposure to rotavirus. A minimum interval of 4 weeks should be maintained between doses. RotaTeq, Rotavac, and ROTASIIL should be administered in a 3-dose schedule, while a 2-dose schedule should be used for Rotarix.

If a child <24 months of age misses a rotavirus dose or series for any reason, WHO recommends rotavirus vaccination for that child. The need for rotavirus vaccination for children with missed, delayed or interrupted routine immunization is particularly important after significant disruptions to immunization programmes and in high-mortality or crisis contexts. Interrupted schedules should be resumed without repeating the previous dose. Because of the typical age distribution of RVGE, rotavirus vaccination of children >24 months of age is not recommended. This WHO-recommended upper age limit for rotavirus vaccination is higher than the age restrictions indicated in the product information for Rotarix, RotaTeq, and Rotavac and thus constitutes an off-label recommendation for these products.

### Product choice

WHO prequalified rotavirus vaccines are safe and effective. The choice of product to be used in a country should be based on programmatic characteristics, vaccine supply, and vaccine price. Current evidence indicates that local data on circulating rotavirus strains should not drive product choice, as the WHO prequalified rotavirus vaccines provide protection against heterologous strains.

### Interchangeability

The rotavirus vaccination series for each child should be completed with the same product whenever feasible. However, if the product used for a prior dose is unavailable or unknown, the series should be completed with any available licensed product. Restarting the vaccine series is not recommended. For a mixed series or a series with any unknown vaccine products, a total of

Le Plan d'action mondial OMS/UNICEF contre la pneumonie et la diarrhée<sup>81</sup> fournit un cadre multisectoriel et intégré d'interventions clés dont il est prouvé qu'elles préviennent et traitent efficacement la pneumonie et la diarrhée de l'enfant, afin de lutter de manière coordonnée contre ces 2 affections.

### Schéma vaccinal

Après avoir examiné les données disponibles sur la charge de morbidité et de mortalité due au rotavirus en fonction de l'âge, la ponctualité de la vaccination, le risque d'invagination et l'efficacité et la performance des différents schémas vaccinaux, l'OMS recommande que la première dose de vaccin antirotavirus soit administrée le plus tôt possible après l'âge de 6 semaines afin d'induire une protection avant que l'enfant ne soit exposé au rotavirus. Un intervalle minimum de 4 semaines doit être respecté entre les doses. Le RotaTeq, le Rotavac et le ROTASIIL doivent être administrés en 3 doses, le Rotarix en 2 doses.

Si un enfant âgé de <24 mois a manqué une dose ou une série de doses de vaccin antirotavirus pour quelque raison que ce soit, l'OMS recommande de vacciner l'enfant contre le rotavirus. Il est particulièrement important de vacciner contre le rotavirus les enfants dont la vaccination systématique a été lacunaire, retardée ou interrompue à cause de perturbations majeures dans les programmes de vaccination et dans les contextes de forte mortalité ou de crise. En cas d'interruption de la vaccination, il faut la reprendre sans réadministrer la dose précédente. Compte tenu de la répartition habituelle de la GERV selon l'âge, la vaccination antirotavirus des enfants âgés de >24 mois n'est pas recommandée. Cette limite d'âge supérieure recommandée par l'OMS pour la vaccination contre le rotavirus est supérieure aux restrictions d'âge indiquées dans les notices des vaccins Rotarix, RotaTeq et Rotavac, et constitue donc une recommandation hors indication.

### Choix du vaccin

Les vaccins antirotavirus préqualifiés par l'OMS sont efficaces et sans danger. Le choix du vaccin à utiliser dans un pays doit se fonder sur les caractéristiques programmatiques, l'approvisionnement en vaccins et le prix des vaccins. Les données actuelles indiquent que les informations locales sur les souches de rotavirus en circulation ne devraient pas déterminer le choix du vaccin, car les vaccins antirotavirus préqualifiés par l'OMS confèrent tous une protection contre les souches hétérologues.

### Interchangeabilité

Dans la mesure du possible, il convient d'utiliser le même vaccin antirotavirus pour la série de doses à administrer à chaque enfant. Toutefois, si le vaccin utilisé pour une dose antérieure est indisponible ou non connu, tout autre produit homologué disponible pourra être utilisé pour compléter la vaccination. Il n'est pas recommandé de recommencer la série vaccinale. Dans le cas d'une série mixte ou d'une série compre-

<sup>81</sup> Ending preventable child deaths from pneumonia and diarrhoea by 2025: the integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD). 2013 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79207/WHO\\_FWC\\_MCA\\_13\\_01\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79207/WHO_FWC_MCA_13_01_eng.pdf), accessed June 2021).

<sup>81</sup> Ending preventable child deaths from pneumonia and diarrhoea by 2025: the integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD). Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79207/WHO\\_FWC\\_MCA\\_13\\_01\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79207/WHO_FWC_MCA_13_01_eng.pdf), consulté en juin 2021).

3 doses of rotavirus vaccine should be administered for a complete vaccination series.

If a country is switching from one vaccine product to another, the primary emphasis during the transition period should be to complete the vaccination series with the same rotavirus vaccine product for each individual child. When this is not feasible due to programmatic difficulties, children who have an incomplete series should complete the series with a different product.

The effectiveness of a complete series that contains more than one vaccine product is likely to be greater than an incomplete series with one product. Further, the theoretical risk for adverse events is not expected to be higher with a series containing more than one product, as compared to a series with one product.

Finally, it is recommended that the home-based vaccination record of a child who has received more than one rotavirus vaccine product indicates the product used for each of the doses.

### **Co-administration**

Rotavirus vaccinations may be administered simultaneously with other vaccines of the childhood immunization programme. As oral rotavirus vaccines have been shown to have a pain mitigating effect due to their sucrose content,<sup>59</sup> it is useful to administer rotavirus vaccines prior to co-administered injectable vaccines.<sup>60</sup>

### **Vaccine safety**

WHO prequalified rotavirus vaccines are safe and well tolerated. As with any vaccine introduction, proper planning and training of staff to conduct pharmacovigilance should take place before the vaccine is introduced. Countries should develop a strategy to inform relevant health staff that although the benefits outweigh the risks, a small potential risk of intussusception after rotavirus vaccination remains.

### **Vaccination of special populations**

Rotavirus vaccine should not be given to children with prior history of intussusception, severe allergic reaction (e.g. anaphylaxis) after a previous dose, or severe immunodeficiency, including severe combined immunodeficiency. Precautions include altered immunocompetence other than severe combined immunodeficiency, chronic gastrointestinal disease, and spina bifida or bladder extrophy. Vaccination may be postponed in case of ongoing acute gastroenteritis or fever with moderate to severe illness.

Malnourished children or HIV-positive children may be vaccinated with rotavirus vaccine using a standard schedule. HIV testing is not a prerequisite for vaccination. With all prequalified rotavirus vaccines, prematurely born infants, including those who remain hospitalized, should follow the vaccination schedules recommended for their chronological age.

nant des vaccins non connus, un total de 3 doses de vaccin antirotavirus doit être administré pour que la vaccination soit complète.

Si un pays passe d'un vaccin à un autre, la priorité pendant la période de transition doit être de compléter la série vaccinale avec le même vaccin pour chaque enfant. Lorsque cela n'est pas possible en raison de difficultés programmatiques, les enfants dont la série est incomplète doivent la compléter avec un autre vaccin.

Il est probable que l'efficacité d'une série complète réalisée avec différents vaccins soit supérieure à celle d'une série incomplète utilisant un même vaccin. En outre, le risque théorique d'événements indésirables ne devrait pas être plus élevé dans le cas d'une série constituée de différents vaccins que dans celui d'une série utilisant un seul vaccin.

Enfin, il est recommandé que le carnet de vaccination à domicile d'un enfant ayant reçu différents vaccins contre le rotavirus indique le produit utilisé pour chacune des doses.

### **Co-administration**

Les vaccins antirotavirus peuvent être administrés en même temps que d'autres vaccins du programme de vaccination de l'enfant. Il a été démontré que les vaccins antirotavirus oraux atténuent la douleur en raison de leur teneur en saccharose;<sup>59</sup> de ce fait, il est utile de les administrer avant les vaccins injectables co-administrés.<sup>60</sup>

### **Sécurité des vaccins**

Les vaccins antirotavirus préqualifiés par l'OMS sont sans danger et bien tolérés. Comme pour toute introduction de vaccin, il faut avoir mis en place une bonne planification et la formation du personnel pour assurer la pharmacovigilance préalablement à l'introduction du vaccin antirotavirus. Les pays devraient élaborer une stratégie pour informer les personnels de santé concernés qu'il subsiste un faible risque d'invagination intestinale après la vaccination antirotavirus, bien que les avantages l'emportent sur ce risque.

### **Vaccination de populations particulières**

Le vaccin contre le rotavirus ne doit pas être administré aux enfants ayant des antécédents d'invagination, de réaction allergique sévère (anaphylaxie par exemple) après une dose antérieure, ou d'immunodéficience sévère, notamment le déficit immunitaire combiné sévère. En présence d'une immunocomptence altérée autre qu'un déficit immunitaire combiné sévère, d'une maladie gastro-intestinale chronique et d'un spina bifida ou d'une exstrophie vésicale, des précautions s'imposent. La vaccination peut être différée en cas de gastro-entérite aiguë en cours ou de fièvre accompagnant une affection modérée à sévère.

Les enfants malnutris ou séropositifs pour le VIH peuvent être vaccinés contre le rotavirus en suivant le schéma vaccinal standard. Le dépistage du VIH n'est pas un préalable indispensable à la vaccination. Pour les enfants nés prématurément, y compris ceux qui restent hospitalisés, il convient de suivre les schémas vaccinaux recommandés pour leur âge chronologique.

## **Surveillance**

The effectiveness and safety of rotavirus vaccines should be monitored post-introduction, particularly for Rotavac and ROTASIIL as post-licensure safety data for these newer vaccines are still limited. High quality surveillance should be conducted in selected countries and defined populations, including high-mortality settings. However, lack of such surveillance should not be an impediment to rotavirus vaccine introduction.

## **Research priorities**

Given the continuing burden of RVGE even after vaccination and into the second year of life in high-mortality settings, current research priorities include investigation of alternative schedules, including neonatal schedules and booster doses, as well as continued development of alternative formulations of rotavirus vaccines. ■

## **Surveillance**

La performance et la sécurité des vaccins antirotavirus doivent être surveillées après leur introduction, en particulier pour le Rotavac et le ROTASIIL, car les données d'innocuité pour ces vaccins plus récents sont encore limitées. Une surveillance de qualité devrait être menée dans certains pays et populations, notamment dans les contextes où la mortalité de l'enfant est élevée. Toutefois, l'absence de surveillance ne doit pas être considérée comme un obstacle à l'introduction des vaccins anti-rotavirus.

## **Priorités de la recherche**

Compte tenu de la charge persistante de la GERV même après la vaccination et au cours de la deuxième année de vie dans les milieux où la mortalité est élevée, les priorités de la recherche actuelles comprennent l'étude d'autres schémas vaccinaux, notamment les schémas néonatals et les doses de rappel, ainsi que la poursuite du développement d'autres formulations pour les vaccins antirotavirus. ■