



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 juin 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. PREVENAR 13 – Audition

M. LE PRÉSIDENT.- Nous passons à PREVENAR.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Lengliné doit quitter la salle.

(Les représentants de Pfizer entrent en séance.)

[REDACTED], pour la HAS.- Il s'agit de l'audition du laboratoire Pfizer concernant l'avis du 3 avril 2019 sur le vaccin pneumococcique PREVENAR 13 dans le cadre de son extension d'indication, dans l'indication suivante : immunisation active pour la prévention de la pneumonie causée par *Streptococcus pneumoniae* chez les adultes âgés de 18 ans et plus et les personnes âgées.

La Commission lui avait attribué un SMR important et une ASMR V.

Je propose d'écouter le laboratoire.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous vous cédon la parole.

M. MOUMINOUX (Pfizer PFE France).- Merci. Je suis Jérôme Mouminoux, directeur accès au marché et affaires publiques chez Pfizer France. Merci de nous recevoir dans le cadre de cette audition pour notre vaccin PREVENAR dans l'indication de l'immunisation active pour la prévention des infections invasives et de la pneumonie causée par le pneumocoque chez les adultes selon les recommandations en vigueur.

Il a été rappelé que dans l'évaluation faite, dans le cadre des recommandations aux patients à risque de développer des infections à pneumocoque, un SMR important et une ASMR V ont été attribués à PREVENAR.

Nous proposons de revenir sur des éléments de discussion concernant l'ASMR de PREVENAR 13. Je suis accompagné du Professeur Chavanet, infectiologue au CHU de Dijon et du Docteur Luca Mollo, directeur médical de Pfizer en France, et de Stéphane Fiévez, responsable de l'accès au marché.

Dans un premier temps, nous souhaitons revenir sur l'historique des évaluations par la Commission de la transparence chez l'adulte de PREVENAR 13, donc une indication dans la prévention des infections invasives à pneumocoque, tout d'abord, dans une population recommandée uniquement pour les populations immunodéprimées. Sur la base de données d'immunogénicité, la Commission en 2013 a accordé un SMR important et une ASMR de niveau IV pour cette utilisation chez l'adulte immunodéprimé pour PREVENAR 13.

Le 3 avril 2019, la Commission a évalué une nouvelle indication de PREVENAR 13 dans la prévention des infections invasives à pneumocoque et des pneumonies chez l'adulte. Cette nouvelle indication a été obtenue sur la base des données d'efficacité cliniques d'une étude

appelée CAPITA. Cette étude a démontré l'efficacité et la bonne tolérance de ce vaccin en prévention des infections invasives et des pneumonies à pneumocoque.

L'évaluation a eu lieu à la suite de la recommandation du Haut Conseil de la Santé Publique pour une extension de la recommandation, qui était initialement aux populations immunodéprimées, à une nouvelle population, les populations à risque de développer des infections à pneumocoque.

Dans cet avis (vous l'avez rappelé), un SMR important a été attribué et une ASMR de niveau V. Nous nous étonnons de cette dégradation de l'ASMR de PREVENAR 13 lors de l'extension de la recommandation des populations immunodéprimées aux populations à risque alors même que le niveau de preuve apporté est plus important.

Nous souhaitons discuter de ces éléments avec vous. C'est pourquoi je passe la parole au Professeur Chavanet.

M. le P^r CHAVANET, pour Pfizer. - Les infections à pneumocoque se divisent un peu artificiellement en invasives, c'est-à-dire qu'on peut facilement prouver à partir d'isolement de la bactérie à partir des sites stériles (hémoculture...). Elles sont assez faciles. Par contre, les autres dites « non invasives » sont beaucoup plus fréquentes, notamment les pneumonies. Une part d'entre elles supporte une identification certaine et d'autres moins certaines comme sur les antigènes ou sur la PCA.

Le poids des différentes pathologies est totalement différent. Les méningites sont heureusement rares, environ 600 ou 700 par an, et grevées d'une mortalité effroyable, incompressible depuis une cinquantaine d'années, d'environ 20 %, et les survivants sont 50 % en handicap.

Les bactériémies sont graves. Et surtout les pneumonies dites « invasives » sont grevées d'un pronostic important de l'ordre de 20 % de mortalité. Les autres, les dites « non invasives », sont aussi grevées d'une mortalité importante. Elles sont plus fréquentes entre 100 000 et 120 000 par an.

Surtout les infections surviennent sur des terrains particuliers, que vous connaissez, définissant les indications de vaccination, mais une part (d'environ 25 %, un tiers) de ces infections invasives surviennent chez des gens qui n'ont aucune comorbidité. L'âge est important. Nous parlons des adultes. La mortalité et la fréquence augmentent avec l'âge, mais 25 à un tiers des cas surviennent chez des gens qui ont entre 18 et 65 ans.

L'événement pneumococcique (et notamment la pneumonie) a un impact important immédiat : mortalité, hospitalisation, décompensation des comorbidités, perte d'autonomie. Mais surtout, cela a un impact à long terme avec des surmortalités, notamment en raison non seulement des comorbidités mais des complications cardiaques à attribuer au pneumocoque.

Le besoin est donc important, mais se posait le problème du comparateur. La Commission, ici présente, a retenu qu'elle ne pouvait guère comparer ces deux vaccins puisqu'ils ont, en particulier, un mécanisme d'immunogénicité différent. Jusqu'à maintenant, il n'y avait pas de couverture de ce besoin d'infections dites non invasives, jusqu'à cette nouvelle recommandation qui recommande de faire PREVENAR puis PNEUMOVAX.

Dans cet avis que vous avez rendu, vous avez retenu la pertinence de l'essai CAPITA que je vais résumer ici. C'est une énorme étude, méthodologiquement extrêmement robuste, randomisée, comparée au placebo, ayant inclus 85 000 personnes néerlandaises âgées de plus de 65 ans, naïves de toute vaccination anti-pneumococcique préalable. Ils ont reçu une injection de PREVENAR ou de placebo et ont été suivis pendant quatre ans.

Comme l'a reconnu la Commission, il était raisonnable de comparer le PREVENAR 13 au placebo et non au PNEUMOVAX et au PNEUMO 23 en raison des données incertaines quant à l'efficacité réelle de PNEUMOVAX et PNEUMO 23 dans cette indication. Le débat existe depuis plus de 30 ans et n'est pas résolu.

Vous voyez ici l'efficacité. Il y avait trois objectifs. Le primaire et les deux secondaires sont remplis et permettent une quantification claire de l'efficacité avec 45 % d'efficacité dans la prévention des pneumonies à pneumocoque à sérotype vaccinal, 45 % des pneumopathies dites non invasives à sérotype vaccinal et 75 % d'efficacité sur l'infection invasive à sérotype vaccinal. Cette efficacité maintenue pendant au moins quatre ans. Par ailleurs, le profil de tolérance est tout à fait favorable.

M. le D^r MOLLO (Pfizer). - La Commission avait statué que les données sont limitées dans certaines populations à risque ciblées par les recommandations vaccinales, notamment les immunodéprimés et les sujets âgés de moins de 65 ans. Je rappelle que PREVENAR a fait l'objet d'un développement clinique très large. Ces données avaient déjà été soumises à la Commission de la Transparence en 2013. On a démontré que dans des populations de patients immunodéprimés (comme vous pouvez le voir : drépanocytaires, VIH, patients transplantés de cellules souches hématopoïétiques) et des patients n'ayant pas de pathologie immunodéprimée, jusqu'à 64 ans, l'immunogénicité a été prouvée très bonne. Sur l'impact chez ces patients susceptibles d'avoir des risques accrus de l'infection à pneumocoque, l'immunogénicité était très bonne.

Je tiens à préciser que l'objet de l'extension concerne des patients de plus de 50 ans, sans immunodépression mais ayant des facteurs de risque comme le diabète, maladies chroniques pulmonaires et cardiovasculaires, donc ayant un facteur de risque de contracter une infection à pneumocoque très important.

Une autre objection, c'était le fait d'avoir la nécessité d'associer PREVENAR 13 au vaccin non conjugué PPV23 pour augmenter la couverture sérotypique et de l'absence d'études ayant évalué l'efficacité clinique de cette stratégie vaccinale. Nous pouvons vous montrer que dans le développement clinique de PREVENAR, des études ont montré : il y a eu déjà l'étude 3005 qui inclut des patients déjà vaccinés par le PPV23 qui ont été par la suite vaccinés avec le PREVENAR

13. Nous avons démontré que quand on vaccine avec le PREVENAR 13 avant un vaccin polysaccharidique, l'immunogénicité était bien meilleure que l'inverse.

Nous constatons que dans le passé, une étude a été faite avec PREVENAR 7 chez des patients immunodéprimés. On avait démontré l'immunogénicité et l'efficacité clinique chez des patients VIH. La Commission de la Transparence de 2013 avait constaté que les résultats de ces différentes études ont permis de conclure qu'indépendamment du statut de primo-vaccination pneumococcique, si l'utilisation du vaccin polysaccharidique est considérée appropriée, PREVENAR 13 doit être administré en premier. L'administration de PPV23 doit être effectuée seulement pour élargir une couverture sérotypique.

M. MOUMINOUX (Pfizer PFE France).- Pour conclure cette présentation, en considérant la sévérité des infections à pneumocoque, l'absence d'alternative, la démonstration de l'efficacité clinique de PREVENAR 13 en prévention des pneumonies aiguës communautaires non invasives et des infections invasives à pneumocoque et de l'intérêt de santé publique de l'extension de la recommandation vaccinale aux personnes à risque par rapport à la recommandation immunodéprimée, nous sollicitons un maintien de l'ASMR IV attribuée pour la population immunodéprimée pour cette nouvelle recommandation, donc une ASMR IV dans la stratégie de prévention des infections à pneumocoque chez les personnes à risque, recommandé dans le cadre de la recommandation du HCSP de mars 2017.

Nous en avons terminé pour notre présentation. Nous sommes à votre disposition pour les questions éventuelles.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Clair et concis. Très bien.

Souhaitez-vous poser une question ? Faire une remarque ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est une remarque préliminaire. Vous parlez d'un maintien d'un ASMR IV. Cette audition a pour objectif une extension d'indication dans les pneumonies, extension d'indication sur laquelle la CT ne s'est jamais prononcée. Par contre, il y avait une ASMR IV dans les infections invasives. Ce n'est pas un maintien. Vous demandez une ASMR IV dans cette extension d'indication.

M. Le P^r MENCER.- Je rebondis sur ce qu'a présenté le Professeur Pascal Chavanet. En pédiatrie, nous avons les mêmes difficultés pour définir ce qu'est une pneumonie et une pneumonie à pneumocoque. Une étude collaborative tricentrique aux États-Unis a montré que devant une définition d'une opacité radiologique compatible avec une pneumonie, 87 % d'entre elles étaient liées à des virus et très peu à une interaction virus/bactérie.

Dans l'étude CAPITA citée, qui est une énorme étude (je dois le reconnaître) puisqu'il y a une évolution très longue avec quatre ans de suivi et un nombre important de patients, la difficulté, c'est que vous montrez que les pneumonies à pneumocoque ont diminué, mais que les *community-acquired pneumonia*, c'est-à-dire les « pneumonies » d'étiologie incertaine, sont identiques dans les deux groupes. C'est la difficulté.

M. le P^r CHAVANET, pour Pfizer.- Merci de cette question. Le médicament est actif sur ce qu'il est bon à faire et pas sur le reste. Il a des sérotypes vaccinaux mis dans les vaccins, et il y a une réduction des pneumonies à pneumocoque de ce vaccin et pas sur le reste.

M. le D^r ROSENHEIM.- Merci pour votre présentation. Ce qui me gêne pour ce vaccin, c'est qu'il ne doit pas être considéré comme un vaccin mais plutôt comme un antibiotique à très longue durée d'action. Comme tout antibiotique, il pose le problème de sélection de souches résistantes. C'est le cas pour ce vaccin. Si vous regardez les données du Centre national des références du pneumocoque qu'une modélisation réalisée par les mêmes auteurs, l'incidence des méningites à pneumocoque est revenue à son niveau pré vaccinal en France. On a observé les mêmes phénomènes en Angleterre, en Allemagne. Tout cela est dû à la sélection d'un résistant au vaccin qui est le sérotype 24F qui a le mauvais goût d'avoir souvent une résistance à la pénicilline. C'est le problème de ce vaccin : la résistance de mutant résistant.

Si on se reporte à l'étude CAPITA (diapositive 8), votre critère de jugement principal, ce sont les pneumocoques à sérotype vaccinal confirmé. Ce ne sont pas les pneumonies à pneumocoque ou les pneumonies aiguës communautaires que vous considérez mais celles à sérotype vaccinal confirmé. Dans ces données, vous ne tenez pas du tout compte de ce phénomène de sélection de sérotype résistant au vaccin qui apparaît lors de l'utilisation de ce vaccin. C'est pourquoi j'ai toujours été réservé sur la diffusion très large de ce vaccin.

M. le P^r CHAVANET, pour Pfizer.- Il y a beaucoup d'éléments dans ce que vous dites.

Concernant les méningites, la réplication du réseau EPIBAC donnée en 2018 montre un taux de méningites qui baisse chez les enfants vaccinés et se maintient ou plutôt a tendance à baisser dans les autres classes d'âge.

Maintenant, quand vous parlez de résistance, j'aimerais que vous clarifiiez ce mot. C'est résistance aux vaccins ou aux antibiotiques ?

M. le D^r ROSENHEIM.- Je parle de résistance au vaccin. Quand vous sélectionnez un sérotype comme le 24F qui n'est pas inclus dans votre vaccin et qui devient le sérotype prédominant dans les infections à pneumocoque, cela s'appelle de la « vaccino-résistance ». Je ne sais pas si ce mot est très utilisé. Je l'avais utilisé dans un article consacré à un autre vaccin. Mais il y a un phénomène de vaccino-résistance ou d'échappement au vaccin si vous préférez.

M. le P^r CHAVANET, pour Pfizer.- C'est très différent des résistances. Le vaccin donne une pression immunologique qui empêche la survenue des infections invasives. La démonstration est faite par CAPITA mais aussi en pédiatrie très largement, notamment sur les méningites. Il y a des sérotypes vaccinaux et des sérotypes non vaccinaux qui apparaissent, d'où la nécessité d'adapter la stratégie vaccinale, comme fait en France en 2017 avec l'adjonction du P23.

Ce n'est pas vraiment une résistance. La résistance peut se faire in vitro. En pratique, il y a eu à l'introduction de PREVENAR 7 et de PREVENAR 13 une diminution de la résistance antibiotique en France associée au plan antibiotique.

M. le D^r MOLLO (Pfizer).- Je voudrais juste préciser deux choses. Il y a eu des rapports publiés par le centre national de référence du pneumocoque et par les ERP (centres régionaux aux observatoires du pneumocoque). Les deux ont clairement évoqué et démontré que la résistance aux antibiotiques a diminué depuis l'introduction du vaccin. C'est le premier élément.

Deuxièmement, le Professeur Carlet a publié un rapport évoquant le fait que les vaccins doivent être développés pour agir en amont, limitant les indications d'antibiothérapie, et qu'ils ont contribué à diminuer la résistance aux antibiotiques.

Je vous donne deux ou trois chiffres intéressants à connaître. Entre 2001 et 2016, c'est-à-dire depuis l'introduction du PREVENAR première génération (PREVENAR 7), la résistance aux antibiotiques a diminué. Elle est passée en 2016 de 49 à 25 % pour la pénicilline, de 29 à 6 % pour l'amoxicilline et de 14 à 2 % pour les céphalosporines. Ce sont des données factuelles et françaises.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous ne parlez pas tout à fait de la même chose. Vous parlez résistance aux antibiotiques. Du fait de la vaccination, il y a moins d'utilisation des antibiotiques et les résistances antibiotiques baissent, tandis que Michel disait...

M. le D^r ROSENHEIM.- Vous exercez une pression de sélection qui fait que vous sélectionnez des sérotypes non inclus dans le vaccin qui sont des sérotypes qui deviennent prédominants et qui de temps à autre, comme le 24 F, ont le mauvais goût d'être également résistants aux antibiotiques.

Laissez-moi terminer !

Je vais revenir sur la discussion que j'ai eue avec notre collègue sur l'incidence des méningites à pneumocoque. J'ai sous les yeux le rapport 2017 du centre national de référence. En 1998, tous âges confondus, le taux d'incidence était de 0,9 pour 100 000 personnes, et en 2016, ce taux était de 0,9 pour 100 000 personnes.

M. le P^r CHAVANET pour Pfizer.- J'ai la publication de 2018 qui inclut 2017 et donc il y a une diminution.

M. le D^r MOLLO (Pfizer).- Je fais référence, avec les chiffres que je vous ai cités, aux sérotypes présents en 2001 avant l'introduction du vaccin qui étaient résistants et fréquents, notamment le 19A, mais il y en a d'autres. Grâce au vaccin, ils ont baissé et diminué. L'introduction du vaccin a fait baisser la fréquence de ce sérotype. Il y a quelques sérotypes qui peuvent émerger comme le 24F. Mais c'est l'évolution naturelle. Les sérotypes peuvent évoluer, puisqu'il y a l'évolution naturelle, ils peuvent augmenter indépendamment de l'utilisation d'un vaccin. Il y a des sérotypes émergents, mais je peux confirmer par des articles déjà publiés en France concernant l'émergence de sérotypes qu'aujourd'hui, au niveau des résistances aux antibiotiques concernant ces sérotypes qui émergent, nous ne sommes pas au même niveau. Les sérotypes résistants sont pratiquement tous éradiqués.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord, je comprends ce que vous dites.

M. Le P^r MERCIER.- Je voudrais revenir sur un phénomène qui montre que les choses sont assez complexes. Je voudrais revenir sur un article qui parle du groupe de Ron Dagan en Israël. Il montre que quand nous voyons au niveau du portage pharyngé des pneumocoques chez les enfants, qui sont une source très importante pour aller contaminer les grands-parents (j'en témoigne peut-être, je ne sais pas) il y a un phénomène protecteur : la vaccination. Il y a une diminution de tous les sérotypes contenus dans le vaccin ; malheureusement, une émergence des sérotypes de remplacement, parce que dans les 90 sérotypes de pneumocoque, nous n'en avons couvert que 13 avec la PREVENAR 13. La substitution du PREVENAR 13 au PREVENAR 7, c'est qu'il y avait déjà des sérotypes de remplacement. Malheureusement chez les enfants, parce que pour des tas de raisons, les parents sont extrêmement sensibles à ces fameux antibiotiques pour guérir les infections virales communautaires, ces pressions sélectives qui s'ajoutent sélectionnent non seulement des sérotypes de remplacement mais aussi des pneumocoques de plus en plus antibiotiques résistants.

C'est en permanence un équilibre entre l'immunologie qui cherche à éliminer ces bactéries relativement importantes, la colonisation qui est quand même l'élément par lequel se fait la translocation au niveau pharyngé et éventuellement plus tard au niveau des méninges ou du poumon, et puis, la pression sélective antibiotique que l'on ne contrôle pas, malgré toutes les recommandations raisonnables.

M. le P^r CHAVANET, pour Pfizer.- Merci de rappeler le travail expérimental de M. Ron Dagan, mais qui s'adresse principalement à des populations bédouines avec un système de soin un peu différent du nôtre.

M. Le P^r MERCIER.- Les deux.

M. le P^r CHAVANET, pour Pfizer. Les deux !

Je voudrais dire ce qui se passe en France. Chez les adultes notamment, les sérotypes qui circulent sont les sérotypes contenus dans PREVENAR 13, notamment le 19A, le 3. Il faut mettre la pression. Parce que non seulement ils sont sévères (par exemple par rapport au 8, qui a fait l'objet d'une attention de la Commission qui tue peu). Pour le 19A, il faut poursuivre ce qui s'est passé chez l'enfant chez l'adulte.

M. le P^r MOLLO (Pfizer).- Je connais très bien les données de Dagan et de Cohen. Depuis l'introduction du vaccin, non seulement on a diminué l'utilisation des antibiotiques, mais surtout, il faut regarder les données qui concernent les syndromes otites et conjonctivites. Aujourd'hui, quand on regarde ces enfants, on retrouve un rapport inversé. Avant l'introduction des vaccins, on avait beaucoup plus d'otites à pneumocoque. Aujourd'hui, ces otites à pneumocoque ont pratiquement disparu. Cela a été remplacé par les otites et conjonctivites sur lesquelles il n'y a pas d'impact grâce au vaccin. Nous avons une diminution de la consommation des antibiotiques connue et publiée.

M. Le P^r MERCIER.- Revenons à l'étude CAPITA. Il y a effectivement une diminution des pneumonies liées à des pneumocoques contenus dans PREVENAR 13. Mais il y a un phénomène de sérotypes de remplacement, qui est l'inquiétude de la Commission. Malheureusement, un train peut en cacher un autre, et un sérotype de remplacement peut en cacher un autre. D'autre part, la définition des pneumonies communautaires est relativement complexe. Il faut toute l'ingéniosité de tous les moyens donnés pour identifier les agents infectieux chez l'enfant (et chez l'adulte, je ne peux pas dire, mais c'est peut-être la même chose) et les surinfections bactériennes. C'est un équilibre assez instable et surtout évolutif dans le temps. C'est le message.

M. FIÉVEZ (Pfizer).- L'étude CAPITA a été préparée pour démontrer l'efficacité de PREVENAR 13 en prévention des infections à pneumocoque à sérotypes vaccinaux.

M. le D^r MOLLO (Pfizer).- Dans l'étude des infections à pneumocoque, il faut considérer les résistances aux antibiotiques, mais aussi les diseases potential. Les diseases potential, c'est la capacité pathogène qu'ont ces sérotypes. Aujourd'hui, si vous prenez les données publiées, vous pourrez constater que les diseases potential des sérotypes qui circulent aujourd'hui sont beaucoup moins importants que ceux qui étaient présents auparavant sans l'introduction du vaccin. Il ne faut que regarder la sensibilité aux antibiotiques, mais aussi le potentiel pathogène. Nous ne sommes pas dans la situation de 2001.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Nous allons délibérer.

(Les représentants de Pfizer quittent la séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Michel.

M. le D^r ROSENHEIM.- Le dernier rapport du CNR est de 2017. Celui de 2018 n'est pas encore disponible.

M. le D^r KOUZAN.- Le laboratoire demande un ASMR IV alors qu'il a été attribué un ASMR V. De mon point de vue, si on se place actuellement, il est vrai que le vaccin a prouvé sur la cible qui était étudiée une efficacité, efficacité d'ailleurs plus grande sur les infections invasives que non invasives.

Est-ce un progrès sur le PNEUMO 23 ? Je pense : indiscutablement oui, même si ce n'est pas par des comparaisons directes.

Nous en avons discuté quand nous avons regardé le dossier il y a quelques semaines, il y a une vigilance épidémiologique à garder, mais est-ce que la note de l'ASMR doit inclure cette vigilance épidémiologique ? Personnellement, je n'en suis pas sûr. Je serai partisan de dire que le vaccin amène une amélioration un peu comme les premiers médicaments anti-VIH ont amené une amélioration, bien que tout le monde savait, quand on regarde l'histoire de la tuberculose, qu'il y aurait des résistances. De mon point de vue, aujourd'hui, l'ASMR est plutôt IV. Peut-être

que dans quatre ou cinq ans, il y aura un tel glissement épidémiologique/écologique que cela va disparaître, mais aujourd'hui, ce vaccin amène... Il est sûr que la solution sera PREVENAR 26.

M. LE PRÉSIDENT.- Je comprends, mais de là à dire que cette vigilance ne fait pas partie de l'évaluation de schiste l'ASMR, je ne crois pas. L'ASMR, c'est l'Amélioration du Service Médical Rendu. Si elle est entachée d'un problème de sélection (c'est ce que semble redouter Michel, et pas que Michel), cela peut entacher le niveau d'ASMR.

M. le D^r KOUZAN.- Je ne le conteste pas. Beaucoup de médicaments impactent l'environnement. On pourrait prendre tous les antibiotiques, les anti-pseudomonas. Je ne pense pas que quand on évalue un antibiotique, on attribue automatiquement un V, parce qu'il y aura des résistances.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce n'est pas de la prévention.

M. le D^r ROSENHEIM.- Les antibiotiques ne sont pas donnés à toute la population.

M. LE PRÉSIDENT.- Être curatif, ce n'est pas pareil que de vacciner une population.

M. le D^r VANIER.- Je trouve ici que de mon point de vue, le critère de jugement est un peu tautologique sans l'étude. Le vaccin est censé avoir un pouvoir bactéricide sur certaines souches, et le critère de jugement montre que sur ces souches, il a un effet. En fait, ce n'est pas un critère pertinent pour les patients. Ils veulent moins de morbidité et de mortalité liées au pneumocoque et pas de savoir qu'ils ont moins d'infection au pneumocoque numéro bidule ! Je trouve le raisonnement tautologique. Je n'ai pas la sensation qu'on m'ait démontré en termes de prévention... On démontre que le vaccin a un effet bactéricide sur les souches sur lesquelles il est censé fonctionner.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est une bonne remarque, je pense.

M. le D^r ROSENHEIM.- Si nous en revenons, ce qui n'est pas le sujet d'aujourd'hui, aux méningites, il y a deux publications : celle du CNR qui montre qu'entre 1998 et 2016, il n'y a pas de différence en termes de taux d'incidence des méningites malgré le vaccin ; et une étude publiée dans le *Lancet maladies infectieuses* par la même équipe et des biostatisticiens qui n'ont étudié que les méningites. Ils n'ont pas eu tort, parce que ça peut être le reflet de l'activité du vaccin. Les patients sont tous hospitalisés. Nous avons une estimation fiable d'autant qu'ils ont utilisé une méthode dite de capture et recapture qui permet d'avoir une estimation du nombre de sujets. Ils ont mis tout cela dans un modèle et en ont déduit qu'il n'y avait pas de modification de l'incidence, qu'il y avait eu une diminution de l'incidence, puis à partir de 2014, une remontée très rapide de l'incidence des méningites à pneumocoque, le tout étant dû au sérotype 24F qui pose un problème supplémentaire qui est celui d'une résistance fréquente à la pénicilline.

Je ne suis pas sûr que l'on ait vraiment amélioré l'état de santé de la population, certes transitoirement, pendant les quelques années où il n'y avait pas eu de sélection de sérotypes

résistant au vaccin. Mais actuellement, nous sommes dans une situation pour les méningites, et nous pouvons peut-être étendre cela à l'ensemble des infections à pneumocoque, où il n'y a plus d'amélioration du service médical rendu.

M. le D^r BLONDON.- Pouvez-vous rappeler l'intitulé exact de l'extension pour le PREVENAR 13 ?

M. le D^r ROSENHEIM.- Les adultes selon les recommandations du HCSP.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour les vaccins, il y a à la fois des extensions d'AMM et derrière, il y a les recommandations du HCSP qui précisent les populations cibles. L'extension d'AMM de 2015, c'est prévention de la pneumonie, et donc l'indication initiale c'était infections invasives : prévention de la pneumonie causée par *Streptococcus pneumoniae* chez les adultes et les personnes âgées. Derrière, en 2017, le HCSP émet des recommandations qui étendent la vaccination aux pneumonies, ce qui n'était pas le cas dans les recommandations précédentes, et à la fois pour les pneumonies et les infections invasives, étend la recommandation de vaccination à des sujets à risque, donc une liste plus étendue que précédemment.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il y a l'AMM puis les recommandations nationales, qui désormais sont au sein de la HAS, à la CTV, et qui précisent la place, sachant que dans les AMM de tous les vaccins, il est précisé que l'AMM doit respecter les recommandations en vigueur nationales.

M. le D^r BLONDON.- Je voulais savoir sur quoi on se prononce et sur quelles populations particulières pour les confronter aux données de CAPITA, notamment concernant les populations immunodéprimées.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous vous prononcez sur l'extension d'indication dans la prévention de la pneumonie dans le cadre de l'utilisation dans la prévention des infections à pneumocoques chez l'adulte, consistant à vacciner les personnes immunodéprimées ainsi que les patients porteurs d'une maladie ou condition sous-jacente prédisposant à la survenue de ces infections avec la séquence VPC13-VPP23.

M. le D^r BLONDON.- Je ne suis pas certain que l'étude CAPITA soutienne, dans cette sous-population, la revaccination.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Un argument du SMR était les études limitées dans certaines populations à risque ciblées par les recommandations vaccinales, notamment les immunodéprimés et les sujets âgés de moins de 65 ans, puisque CAPITA sert des arguments dans votre ASMR.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons passer au vote. L'ASMR est de niveau V. Le laboratoire revendique un ASMR niveau IV. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 2 voix

ASMR V : 17 voix

Nous adoptons aujourd'hui.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je précise que nous voyons le renouvellement d'inscription de PREVENAR. Les recommandations ne concernent pas que cette extension mais les autres indications que vous aviez vues précédemment avec l'élargissement aux immunodéprimés. Nous actualiserons le renouvellement d'inscription. Ce vous sera soumis pour que ce soit en accord avec les nouvelles recommandations.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

