



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 mars 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occupations 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 – Extension d'indication

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- M. Lengliné reste dehors. Si M. Daubert est arrivé, il peut entrer.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous allez examiner aujourd'hui une extension d'indication de PREVENAR 13 dans la prévention des infections non invasives à pneumocoque chez les adultes à risque.

Auparavant, la CT avait déjà évalué PREVENAR 13 dans la prévention des infections invasives et non invasives à pneumocoque chez les enfants et dans la prévention des infections invasives chez les adultes. Il s'agit donc aujourd'hui d'évaluer PREVENAR 13 uniquement dans la prévention des infections non invasives à pneumocoque chez les adultes.

Suite à cette nouvelle indication, le Haut Conseil de la Santé Publique a recommandé la vaccination de tous les adultes à risque de développer une infection à pneumocoque par PREVENAR 13 associé à une injection de PNEUMOVAX huit semaines plus tard. Avant cette extension d'indication, il était recommandé de vacciner par PREVENAR 13 uniquement les adultes immunodéprimés. Seule la vaccination par PNEUMOVAX était précédemment recommandée pour les autres adultes à risque.

Dans cette nouvelle indication, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR II dans la stratégie de prévention.

Avant de laisser la parole au Docteur Kouzan, je vous signale que nous avons reçu une contribution patient de l'association France Rein. En conclusion, ils disent : « Il semble indispensable à France Rein de mettre en place une sensibilisation des patients, des soignants ainsi que des proches des patients autour de la question de la vaccination avec des recommandations spécifiques à la pathologie »

M. LE PRÉSIDENT.- Je laisse la parole à Serge. Vous avez lu son rapport très détaillé. Nous sommes pris par le temps. Sans te frustrer, si tu pouvais résumer les points les plus importants.

M. le D^r KOUZAN.- Il faut parler du décor avant de parler de la pièce de théâtre. Le PREVENAR, qui est un vaccin qui stimule les lymphocytes T, induit une immunité de type mucoale. Comme il a été mis en place chez les enfants de moins de deux ans avec couverture vaccinale nationale et dans d'autres pays aussi, cela a changé dans les six ou dix dernières années l'épidémiologie des sérotypes des pneumocoques d'abord chez les enfants, puis par effet de troupeau, chez les adultes. Donc, nous assistons d'une part à une diminution très sensible des sérotypes inclus dans le PREVENAR et d'autre part, cela a entraîné une diminution des pneumococcies chez les enfants, et chez les adultes avec une diminution initiale, une stabilisation actuelle, dont nous ne savons pas comment cela va évoluer. En gros, ce vaccin agit un peu comme un antibiotique avec une modification écologique.

Deuxième point, ce vaccin a été étudié dans une très bonne étude clinique en Hollande sur 65 000 patients chez les gens de plus de 65 ans. La méthodologie : il n'y a aucun problème. Je passe tout de suite sur le taux de protection : il est de 75 % sur les épisodes invasifs et de 45 % sur les épisodes non invasifs. Il n'y a pas de modification de la mortalité. L'efficacité avec l'âge semble maintenue, sauf que vers 85 ans, il n'y a pas beaucoup de données, mais on a l'impression que cela diminue quand même.

Résultat des courses, en prenant en compte cela, le Haut Comité a recommandé pour les plus de 65 ans d'inclure le PREVENAR en gardant le PNEUMOVAX (ex-PNEUMO 23). C'est une stratégie qui est un genre de pari raisonnable pour essayer d'avoir le bénéfice sur les sérotypes inclus dans le vaccin et de voir si nous pouvons garder un peu l'avenir en élargissant les sérotypes.

Ceci dit, cette stratégie devra être surveillée. Dans quatre, cinq ou 10 ans, la fois les sérotypes qui sont dans le PREVENAR ne seront peut-être plus d'actualité et le PNEUMO 23 n'aura peut-être pas la même efficacité.

Le résultat, c'est qu'actuellement, l'indication est raisonnable, mais il faudra surveiller les choses dans les années à venir.

M. LE PRÉSIDENT. - C'est important, tes propos. Et la suite aussi. Au long cours, nous ne savons pas ce que cela peut devenir. Cela ne remet pas en cause l'efficacité de PREVENAR 13 que nous devons évaluer en priorité, mais à long terme, il y a une interrogation.

M. Le P^r MERCIER. - J'avais fait passer à Serge des papiers pédiatriques, car c'est un élément que je surveille attentivement.

Premièrement, les vaccins conjugués ont une efficacité peut-être plus importante, mais en tout cas une protection sur le fait que cela empêche la colonisation nasopharyngée, qui est l'élément qui permet les contaminations croisées. On retombe immédiatement sur le mot de « vaccin altruiste », non seulement cela a un effet protecteur individuel mais également un effet protecteur de groupe.

Les Anglais sont assez en avance sur le concept. Ils démontrent que vaccinant les enfants, cela protège les grands-parents. Ils rendent à leurs géniteurs un service important. C'est bien.

Là, il y a eu le débat. Serge m'a fait passer des papiers d'infectiologues qui mettent en balance les 10 valences supplémentaires comprises dans le PNEUMOVAX par rapport au PREVENAR 13 (10 versus 13). Nous savons que l'implémentation du PREVENAR 7 puis du PREVENAR 13 a conduit à l'émergence petite à petit de sérotypes de remplacement. Le PREVENAR 13 n'est peut-être pas le bout du bout, et il y aura peut-être un PREVENAR 23, puisqu'il y a 90 valences de pneumocoque. C'est le débat. Au fond, les conjugués sont probablement meilleurs en termes de protection, en particulier pour la protection au niveau de la colonisation nasopharyngée. Cela explique peut-être l'effet significatif de protection de groupe. Malheureusement, l'assurance tous risques en médecine n'existe pas. Nous serons peut-être obligés d'évoluer.

Maintenant, au niveau de 65 ans, les deux sont peut-être complémentaires. Pour la pédiatrie, la mise en place du PREVENAR fait que nous n'avons pratiquement plus de méningite à Pneumo. On n'a pratiquement plus d'otites bactériennes, mais elles sont virales. Quelque part, nous avons beaucoup progressé. Les adultes vont suivre.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je ne suis pas tout à fait d'accord avec ce qui vient d'être dit pour les méningites chez l'enfant. Il a été publié un papier des gens du centre de référence du pneumocoque qui montre qu'entre l'ère pré-vaccinale et maintenant, nous sommes revenus en termes de méningite à pneumocoque chez l'enfant au taux pré-vaccinal, ceci étant dû à la sélection d'un sérotype non inclus dans le vaccin qui a la « bonne idée » d'avoir une sensibilité diminuée à la pénicilline.

Le vaccin existe depuis 15 ans. J'ai toujours pensé que comme les antibiotiques, il fallait le réserver et ne pas le diffuser de façon large. Il a été diffusé de façon large. Ainsi que cela était prévisible, on a sélectionné des sérotypes vaccino-résistants. C'est comme pour les antibiotiques. Ce vaccin est plus un antibiotique qu'un vaccin.

M^{me} le D^r DEGOS.- À propos de cette sélection de pneumocoques, est-ce qu'il y a un service qui surveille l'épidémiologie et fait une collection ?

M. le D^r ROSENHEIM.- Oui, il y a un centre de référence du pneumocoque. Il est à l'origine de la publication dont je parle et qui montre que l'incidence des méningites à pneumocoque chez l'enfant est revenue au niveau pré-vaccinal. Cela ne sert à rien de le surveiller vu que l'on sait que cela va apparaître. Il vaudrait mieux restreindre les indications du vaccin aux gens réellement à risque, y compris chez les enfants. On a voulu le faire avec le DGS. On nous avait dit que les pédiatres ne comprendraient pas, que c'était trop difficile à comprendre pour les pédiatres.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce n'est pas simple à expliquer comme cela.

M. Le P^r MERCIER.- Merci pour cette remarque assez simpliste.

J'essaie de rechercher le papier, mais il y a effectivement un groupe qui a été piloté par Robert Cohen.

M. le D^r ROSENHEIM.- De l'industrie pharmaceutique.

M. Le P^r MERCIER.- Bref, deux tiers de toutes les méningites signalées dans les laboratoires de microbiologie en France qui concernent l'enfant sont rapportés par ce groupe très régulièrement. Je dois retrouver le « up to date » de cette version de 2017-2018. Je n'ai pas le souvenir que tu dis. Je vais essayer de le retrouver. C'est important d'avoir une discussion sur des éléments factuels et non pas des impressions.

M. le D^r ROSENHEIM.- Ce papier dont je parle n'est fait que par le centre de référence des pneumocoques. [REDACTED] qui a accès au wifi, contrairement à moi, pourrait le transmettre.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est le bilan qui est fait annuellement par le centre national de référence du pneumocoque qui fait un suivi très régulier des sérotypes, des infections liées à pneumocoque et des sérotypes incriminés. Chaque année, il y a un suivi extrêmement rapproché des infections à pneumocoque en France. C'est Emmanuelle Varon pour le pneumocoque. Elle publie un suivi avec toutes les pathologies et tous sérotypes incriminés. C'est ce à quoi Michel fait référence.

M. le D^r BLONDON.- J'ai quelques questions sur l'étude hollandaise qui vient en soutien des revendications.

La première, c'est sur la quantité d'effet. Sur 40 000 patients qui ont eu le vaccin par PREVENAR, nous évitons 40 pneumonies, donc un bénéfice pour un patient sur 1000. La quantité d'effet est-elle pertinente, sachant qu'il n'y a pas d'effet sur la mortalité ?

Deuxièmement, l'étude a été faite contre placebo. N'aurait-il pas fallu la faire contre l'autre vaccin à 23 sérotypes ?

Enfin, il est troublant de voir que dans l'analyse en sous-groupe, les patients immunodéprimés ou splénectomisés n'ont pas de bénéfice démontré de la vaccination alors que l'efficacité dans ce sous-groupe est une des revendications.

M. le D^r KOUZAN.- Ce sont de bonnes questions. Je suis peut-être allé trop vite. Pour les immunodéprimés, la protection vaccinale disparaît chez les patients qui ont dans une situation d'immunodépression. Je crois que c'était les cancers hématologiques ou l'administration d'un traitement. Il y a une diminution. C'est l'analyse en MITT. C'est exact.

Sur la quantité d'effet, il y a eu un échange de lettres dans le *New England* dessus. Quand je les ai lues, le NNT est dans les marges des vaccins habituels. Je ne pense pas que ce soit une quantité d'effet négligeable, d'autant que l'efficacité vaccinale de 75 % sur les pneumococcies invasives est la plus importante.

M. le D^r BLONDON.- Sur la comparaison à l'autre vaccin ?

M. le D^r KOUZAN.- L'efficacité du PNEUMO 23 fait l'objet de moult discussions depuis 30 ans. Il n'est pas obligatoire dans beaucoup de pays, notamment en Hollande. C'est pourquoi l'industrie avait choisi la Hollande. Auraient-ils dû mettre le PNEUMO 23 ? Je n'en suis pas convaincu. Il me semble pertinent d'évaluer contre placebo, eu égard aux interrogations sur le PNEUMO 23. Il semble que le PNEUMO 23 soit plus efficace sur les pneumococcies invasives. Il y a eu beaucoup de Cochrane. Une dit blanc et l'autre dit noir. Je ne sais pas quoi dire.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons dire quelque chose quand même.

M. le P^r DAUBERT.- Quel était le rationnel pour exclure dans une étude sur les plus de 65 ans des patients en institution ? On sait que la vie en collectivité augmente le risque.

M. le D^r KOUZAN.- La question a été posée dans une lettre en *New England*. Et la réponse était que l'on pense que ce n'était pas les pneumopathies communautaires standards dans les institutions. C'est une mauvaise réponse. C'est que cette exclusion n'avait pas lieu d'être.

M. le D^r ROSENHEIM.- Sur le PNEUMO 23, l'efficacité a été prouvée sur des sujets jeunes, chez les mineurs d'Afrique du Sud et en Papouasie-Nouvelle Guinée. Ce vaccin est efficace chez ceux qui n'en ont pas besoin c'est-à-dire chez des sujets jeunes en bonne santé immunocompétents. À partir de 60-65 ans, quand l'immunité baisse, il n'est plus efficace.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous revenons à PREVENAR et passer au vote pour PREVENAR 13.

Pour le SMR, qui est pour un SMR important ?

M. le D^r BLONDON.- Pouvez-vous rappeler l'intitulé de la demande précise ?

[REDACTÉ], pour la HAS.- Le vote aura lieu pour l'extension d'indication : pneumonie à *Streptococcus pneumoniae* chez les adultes à risque à partir de l'âge de 18 ans. Les populations à risque ont été évoquées initialement, à savoir les immunodéprimés et les patients porteurs d'une maladie ou condition sous-jacente qui les expose à un risque particulier.

Du coup, il est revendiqué un SMR important et une ASMR II dans la stratégie de prévention.

M. le D^r BLONDON.- Soit j'ai loupé une étape, soit je n'ai pas vu passer dans le dossier d'élément soutenant la demande.

[REDACTÉ], pour la HAS.- Pouvez-vous préciser la question ?

M. le D^r BLONDON.- La population des plus de 18 ans immunodéprimés.

[REDACTÉ], pour la HAS.- Pour la recommandation, deux éléments se chevauchent un peu. Pour les données cliniques, qui nous ont été déposées, ce sont celles de l'étude CAPiTA, population tout-venant de plus de 65 ans, réalisée aux Pays-Bas. Pour la population dans laquelle la vaccination est recommandée, cela fait l'objet d'un avis du Haut Conseil de la Santé Publique. Le rationnel de leur recommandation est dans l'avis et comporte l'étude CAPiTA, une modélisation médico-économique, des éléments qui étayent...

M. le D^r BLONDON.- Mais il n'y a pas d'étude pour soutenir la demande.

[REDACTÉ], pour la HAS.- Non, il y a des données anciennes avec PNEUMOVAX et PNEUMO 23 dans un certain nombre de populations, mais là, les données n'ont pas été déposées.

M. LE PRÉSIDENT.- Tout le monde a droit de vote ?

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- Oui.

M. LE PRÉSIDENT.- Alors, nous passons au vote. Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 14 voix

SMR faible : 4 voix

Abstention : 3

Pour l'ASMR, il revendique le II. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 1 voix

ASMR V : 17 voix

Abstention : 3

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Seriez-vous d'accord d'adopter cet avis aujourd'hui ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faudrait alors ajouter le suivi épidémiologique qui est fait, mais insister sur son importance.

M. le D^r KOUZAN.- Je serai partisan de bien lire l'avis final avant de l'adopter.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Alors, vous l'adopterez la prochaine fois.

M^{me} le D^r GARNIER.- Pour l'ISP, devons-nous le voter ?

M. LE PRÉSIDENT.- Pour ce type de vaccin, je crois que cela correspond aux critères de l'ISP. Les autres vaccins l'ont. Nous allons passer au vote. Qui est pour un ISP ?

(Il est procédé au vote.)

Pour un ISP : 13

Contre un ISP : 5 voix

Abstention : 3

Merci Caroline.