



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 octobre 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. FLUCELVAX TETRA – Inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent assister à l'examen.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous examinez la demande d'inscription du laboratoire Arrow Génériques pour FLUCELVAX TETRA. C'est un vaccin grippal quadrivalent inactivé préparé sur culture cellulaire. C'est une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste agréée à l'usage des collectivités dans l'indication : prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de neuf ans.

L'évaluation de FLUCELVAX TETRA repose essentiellement sur des données issues des deux études de phase III réalisées l'une chez l'adulte, l'autre chez l'enfant. Ce sont des données d'immunogénicité et de tolérance réalisées dans des populations en bonne santé. Chez l'adulte, l'immunogénicité induite par FLUCELVAX TETRA était non inférieure à celle de la forme trivalente du vaccin contre les trois souches communes aux deux vaccins en question. C'était le critère principal de jugement. L'immunogénicité a été supérieure pour la souche B qui était additionnelle par rapport à la forme trivalente du vaccin.

Chez l'enfant, la réponse a également été non inférieure à celle du vaccin trivalent pour les trois souches communes, cependant même si l'étude avait été réalisée chez l'enfant à partir de l'âge de quatre ans, l'AMM chez l'enfant a été limitée à partir de l'âge de neuf ans en prenant en considération d'une part l'absence de démonstration de non-infériorité de la forme trivalente du vaccin par rapport à la forme trivalente du vaccin produit sur œuf embryonné, d'autre part, en considérant que les données « d'immunobridging » pouvaient être utilisées, c'est-à-dire qu'une corrélation pouvait être faite entre les données disponibles chez l'adulte et les données disponibles chez l'enfant à partir de neuf ans et en considérant que des études cliniques étaient en cours chez le nourrisson et l'enfant. Du coup, l'AMM a été octroyée uniquement à partir de neuf ans chez l'enfant.

Pour le profil de tolérance de FLUCELVAX TETRA, il est globalement comparable à celui des autres vaccins inactivés injectables disponibles.

Les éléments notés pour ce vaccin, c'est qu'il s'agit d'un vaccin produit sur culture cellulaire alors que les autres vaccins actuellement disponibles, également quadrivalents injectables, sont produits sur culture d'œufs embryonnés. Ces différences induisent des différences de différents types. En termes de production, le fait de produire sur culture cellulaire peut conduire à sécuriser la production puisque la production est indépendante de la disponibilité des œufs embryonnés. En termes de stabilité génétique, les souches grippales mutent très facilement. On s'est aperçu, sur une saison grippale antérieure aux États-Unis, que quand il y a une mutation génétique du virus grippal, pour les vaccins produits sur culture d'œufs embryonnés, la mutation se disperse beaucoup plus facilement que lorsque la production se fait sur culture cellulaire.

Autre différence, mais du point de vue de la tolérance, le fait que le vaccin soit produit sur culture cellulaire et non pas sur œuf embryonné fait que ce vaccin peut être utilisé en cas d'hypersensibilité aux protéines de l'œuf ou en cas d'allergie à certains antibiotiques utilisés quand on produit sur œuf embryonné, notamment les aminosides.

Parmi les autres points à avoir en tête pour ce vaccin, la forme trivalente de ce vaccin également produit sur culture cellulaire était OPTAFU qui avait fait l'objet d'un avis de la Commission de la Transparence mais qui n'avait jamais été mis à disposition en France.

Je pense vous avoir donné les principaux éléments. Autre information à avoir en tête, la Commission technique des vaccinations a considéré le 16 octobre dernier que FLUCELVAX TETRA pouvait être utilisé selon de l'AMM à partir de l'âge de neuf ans dans le cadre de la stratégie vaccinale française qui consiste à vacciner les populations les plus à risque. Pour information, la question de la révision de cette stratégie vaccinale contre la grippe en France est évoquée pour les programmes de travail de la CTV pour 2020. Il y aura peut-être une remise à plat de la stratégie, mais je ne peux pas vous le confirmer à ce stade.

Élément à avoir en tête spécifiquement pour ce vaccin, il y a une discordance d'AMM par rapport aux autres vaccins quadrivalents injectables actuellement disponibles puisque l'AMM est à partir de l'âge de neuf ans alors que, parmi les trois autres vaccins, deux ont l'AMM à partir de l'âge de six mois et un à l'AMM à partir de l'âge de trois ans. Il y a cette petite différence d'AMM à noter.

Autre différence, l'AMM a été donnée au niveau européen. Ce vaccin grippe est à prescription médicale obligatoire contrairement aux autres vaccins grippe actuellement disponibles en France, ayant fait objet d'une AMM française ou par reconnaissance mutuelle et qu'il n'avait pas cette nécessité de prescription médicale obligatoire. Il y a des petites différences d'AMM entre les vaccins.

Pour ce vaccin FLUCELVAX TETRA, il ne sera pas disponible pour la saison grippale actuelle. Il pourrait être mis à disposition pour la saison 2020-2021. Je pense avoir tout dit, mais peut-être que Valérie peut compléter des éléments.

M^{me} le D^r GARNIER. - Non, c'était très complet. Mais il y a un plan d'instigation pédiatrique pour l'extension d'indication à partir de six mois. Je ne sais pas si nous l'aurons pour la prochaine saison ou pas. D'après ce que j'ai compris, il faut en plus des résultats d'efficacité. Là, nous n'avons que des résultats d'immunogénicité sur le vaccin.

Pour l'histoire de la prescription médicale obligatoire, elle va aussi concerner les autres vaccins. Maintenant, tout ce qui est par voie injectable passe par prescription médicale. À partir de la saison prochaine, tous les vaccins antigrippaux seront sur prescription médicale.

M. le D^r ROSENHEIM. - Un des intérêts essentiels de ces vaccins sur culture cellulaire, c'est en cas de pandémie grippale. Mobiliser les éleveurs pour avoir des œufs embryonnés de façon

urgente, c'est d'un point de vue logistique un Everest. Une culture cellulaire, c'est plus simple que de devoir courir après les poules.

Il n'y a pas d'étude versus un vaccin tenu sur œuf embryonné. Je trouve que les taux de séroconversion, que l'on sait toujours faibles dans la grippe, sont vraiment misérables : 49 % pour H1N1, 38 % pour H3N2 et 36 % pour les B. Ce n'est pas beaucoup même par rapport à ce que l'on observe habituellement.

[REDACTED], pour la HAS.- Tout à fait. Nous étions assez étonnés de l'obtention de l'AMM. Le développement clinique est vraiment très faible avec uniquement des données d'immunogénicité disponibles alors que nous nous attendons à des données d'efficacité. En fait, l'AMM a été attribuée en considérant les données d'efficacité obtenue avec la version trivalente (OPTAFLU), mais c'est très critiquable.

M. le D^r ROSENHEIM.- Le trivalent s'était comparé avec un vaccin obtenu sur des... ?

[REDACTED], pour la HAS.- Oui.

M. le D^r ROSENHEIM.- De toute façon, la sérologie ne veut pas dire grand-chose.

[REDACTED], pour la HAS.- Il n'y a pas de corrélat de protection.

M. le D^r ROSENHEIM.- Oui, il n'y a pas de corrélation et ce n'est pas standardisé. Si vous changez de laboratoire, vous n'allez pas avoir les mêmes valeurs.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est pourquoi nous souhaiterions vraiment avoir des données d'efficacité que nous n'avons pas.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai étudié les disponibilités des vaccins pour Chambéry il y a trois ans. J'avais vu le fait que les vaccins sur culture cellulaire sont moins aptes à faire des shifts immunologiques et sont en théorie plus efficace. Je ne sais pas ce que tu en penses, Michel ?

À l'époque j'avais cherché s'il y avait des vaccins français disponibles et ce n'est pas le cas.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je n'ai pas d'avis en dehors des données cliniques. Les données cliniques dépendent de ce qui se passe chaque année. Il y a des années où même le vaccin a un effet négatif, car les gens vaccinés se pensent protégés et prennent moins de précautions que les non-vaccinés. Ce n'est pas évident pour la grippe de savoir quel est le meilleur vaccin à utiliser. L'efficacité ne peut être que clinique, mais elle est en général rétrospective. Comme c'est une maladie saisonnière, c'est très difficile d'avoir des données cliniques prospectives et non pas rétrospectives. C'est pourquoi on se base uniquement sur les données de sérologie. Quand j'étais à la commission l'AMM, on disait que l'EMA allait standardiser le dosage de ces anticorps, mais ce n'est pas toujours fait. Le résultat que tu obtiens est toujours laboratoire dépendant.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour le shift, cela a été observé aux États-Unis sur une saison grippale antérieure. Quand il y a un shift au niveau de la production du vaccin, il diffuse moins

facilement quand il y a une production sur culture cellulaire que sur œuf embryonné. Par contre, sur l'efficacité, il n'y a aucun élément qui permet de penser qu'il y a une efficacité différente.

M. le D^r ROSENHEIM.- Tu faisais allusion à la dérive de la souche vaccinale qui mute pendant la production du vaccin. Je crois que cela arrive pareillement pour les deux.

M. le D^r KOUZAN.- Il ne me semble pas.

[REDACTED], pour la HAS.- En termes de mutation, c'est comparable. Par contre, la diffusion de la mutation est moindre sur culture cellulaire que sur œuf embryonné. Sur l'efficacité, il n'y a aucune donnée qui permet de penser que ce vaccin est plus efficace que les autres.

M. le P^r CLANET.- Nous sommes dans la situation où nous avons un nouveau vaccin tétravalent supplémentaire avec peut-être un avantage pour pouvoir bénéficier, dans des cas de crise, de ce vaccin cultivé sur culture cellulaire, avec l'inconvénient quand même de la modicité des résultats cliniques d'efficacité de ce vaccin.

[REDACTED], pour la HAS.- Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie de vaccination.

M. le P^r CLANET.- Nous votons le SMR.

M. le D^r KOUZAN.- Avant de voter, comment est l'évaluation des autres vaccins ?

[REDACTED], pour la HAS.- Pour les vaccins disponibles actuellement, les données sont relativement semblables. Nous avons eu quelques dossiers un peu meilleurs dernièrement.

M. le D^r KOUZAN.- Ils ont SMR important ?

[REDACTED], pour la HAS.- Pardon. Oui.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je voterai important et V.

M. le D^r BLONDON.- Pour l'ASMR IV, le laboratoire s'appuie sur la revendication de l'absence d'allergie aux protéines d'œuf et donc d'un avantage putatif. Après avoir discuté avec les infectiologues pédiatres, il semblerait que la notion d'allergie à l'œuf ne soit plus systématiquement une contre-indication à la vaccination.

Je n'ai pas d'expérience, mais quelqu'un a-t-il un avis ? Si c'est le cas, cet avantage potentiel disparaît.

[REDACTED], pour la HAS.- La seule vraie contre-indication, ce sont les allergies vraies à l'œuf qui sont extrêmement rares. C'est rarissime.

M. le P^r CLANET.- J'ai peut-être entendu le seul avantage : l'avantage de production.

Le laboratoire demande un SMR important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité (15 voix).

ASMR V : unanimité (15 voix).

Nous adoptons sur table.

M. le D^r ROSENHEIM.- Il faut dire à la firme que le CTV n'est plus au sein du Haut conseil de la santé publique mais au sein de la HAS. C'est bizarre qu'un laboratoire ne sache pas cela, trois ans après.

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

[REDACTED], pour la HAS.- Nous proposons de reconnaître un ISP au même titre que les autres vaccins grippe.

M. le P^r CLANET.- Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

Adopté à l'unanimité (15 voix).

M. Le P^r MERCIER.- Nous attendons les nouvelles recommandations du CTV. Il vaut mieux vacciner les enfants pour éviter que les grands-parents attrapent la grippe.

