



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 décembre 2019

seul l'avis de la CT fait foi - Occultations 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 – Audition

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous rappelons M. Lengliné pour cet examen.

(Les représentants de Arrow Génériques entrent en séance.)

M^{me} DEGOS, Présidente.- Bonjour à tous. [REDACTED] va nous rappeler les éléments essentiels du dossier. Puis vous aurez la parole, un quart d'heure de présentation et un quart d'heure de discussion.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous recevons le laboratoire dans le cadre d'une demande d'inscription d'un vaccin grippe quadrivalent, FLUCELVAX, dans la prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de neuf ans.

Pour rappel, suite à cette demande, vous avez octroyé un SMR important, et en considérant l'absence d'efficacité clinique, vous aviez considéré que FLUCELVAX n'apporte pas d'amélioration du service médication rendu chez les populations recommandées dans le cadre de la stratégie vaccinale française.

Vous aviez souligné dans votre avis l'intérêt de la mise à disposition d'un vaccin grippal supplémentaire afin d'étoffer l'offre vaccinale en matière de prévention contre la grippe saisonnière et également souligné le fait qu'il s'agissait d'un vaccin inactivé produit sur culture cellulaire et non sur œuf embryonné de poule. À ce titre, vous aviez considéré que ce vaccin pourrait présenter un intérêt en termes de sécurisation de production, notamment en termes de stabilité génétique des souches grippales.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Merci [REDACTED]. Vous avez la parole.

M. BEVILLARD (Arrow Génériques).- Merci de nous recevoir aujourd'hui pour nous permettre de vous expliquer les arguments en faveur d'une révision de l'ASMR sur ce vaccin.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Vous vous présentez.

M. BEVILLARD (Arrow Génériques).- Je suis responsable affaires réglementaires économiques chez Arrow Génériques.

M. NGUYEN, pour Arrow Génériques.- Je suis économiste de la santé chez Sequirus.

M. MORBACH*, pour Arrow Génériques.- Lutz Morbach*, médecin généraliste. J'ai travaillé en France entre 2005 et 2009. Maintenant, je travaille pour le laboratoire.

M^{me} DAURAT-GODDE (Arrow Génériques).- Priscille Daurat-Godde, docteur en pharmacie. Je travaille pour le laboratoire Arrow.

M. BEVILLARD (Arrow Génériques).- Nous allons vous présenter les arguments en faveur d'une révision de l'avis rendu.

Nous avons noté des problèmes d'interprétation dans la transcription de la discussion et de l'avis rendu. L'avis mentionnait plusieurs fois le vaccin OPTAFLU, pour lequel la Commission de la Transparence a rendu un avis en 2013. Nous souhaitons signaler que ce vaccin n'était pas mentionné dans le dossier de demande, car il est différent de FLUCELVAX TETRA, à la fois à cause des souches utilisées. OPTAFLU était bien un vaccin trivalent produit sur cellules, mais par contre, les souches virales étaient obtenues sur des œufs embryonnés. Nous avons quand même un passage à une étape de la production sur de l'œuf et des adaptations liées à ce passage.

Pour FLUCELVAX TETRA, vaccin quadrivalent, les différentes souches et valences ont été progressivement remplacées pour utiliser uniquement des virus isolés sur cellule. Tout le processus de fabrication se fait sur cellule.

En plus, OPTAFLU était produit en Allemagne sur une chaîne de production différente de FLUCELVAX TETRA produit aux États-Unis. Il y a des différences dans le procédé de fabrication et le procédé d'isolation des antigènes.

Voilà les différences entre les deux vaccins.

Nous avons noté que le compte-rendu de la Commission se focalise beaucoup, dans ses conclusions, sur les patients allergiques à l'œuf. Ce n'était pas un argument présenté dans le dossier non plus. Pour nous, ce n'est pas un argument pertinent étant donné la faible population concernée par ces allergies à l'œuf, même s'il est vrai que FLUCELVAX TETRA pourrait être utilisé de préférence chez ces patients étant donné qu'il n'y a pas de protéine d'œuf dans ce vaccin.

Enfin, nous souhaitons orienter la discussion d'aujourd'hui sur les arguments présentés dans le dossier et repris dans l'avis de la Commission mais qui ont été insuffisamment pris en compte à notre sens.

Le premier, c'est le phénomène de mismatch antigénique entre le virus circulant et le virus utilisé en production qui apporte une meilleure efficacité des vaccins produits sur cellule par rapport aux vaccins produits sur œuf embryonné, ainsi que sur la pertinence des preuves en vie réelle pour le vaccin antigrippal. C'est une pathologie particulière. Pour nous, les données issues des études en vie réelle sont pertinentes. Nous allons présenter ces deux points.

M. NGUYEN, pour Arrow Génériques. - Sur le transparent 3, on voit que les vaccins antigrippaux ne fonctionnent pas bien sur la souche H3N2. L'étude de Belongia, qui est une méta-analyse, est une des rares études présentant des efficacités en fonction de la souche et de l'âge et indépendamment de l'âge. Nous voyons que l'efficacité des vaccins produits sur œuf varie de 24 % chez les personnes âgées jusqu'à 43 % chez les jeunes enfants.

Le deuxième constat que l'on peut faire à partir des données qui viennent des données américaines du CDC, c'est qu'il y a une corrélation entre la sévérité de la souche H3N2 qui circule et le niveau d'hospitalisation.

On voit sur le transparent n° 4 qu'à partir de 2013 jusqu'à 2017, il y a eu un niveau d'hospitalisation beaucoup plus important quand il y a une grande circulation du H1N2.

La même chose a été rapportée principalement en Europe avec le réseau de surveillance en Angleterre, principalement par les études de recherche de Pebody. Si nous regardons les données publiées ces dernières années en Angleterre, il y a la corrélation observée au niveau des États-Unis. Quand il y a eu une grande circulation du H3N2 et à cause de l'efficacité vaccinale plus faible, on a un niveau d'hospitalisation et de mortalité est plus élevé aussi.

En France (c'est représenté par la slide n° 6), les données rapportées par Santé Publique France suggèrent la même tendance. Les deux années, où nous voyons la part de la grippe pour les niveaux d'hospitalisation qui sort du contexte normal, ce sont des années où la souche H3N2 circulait de façon dominante.

Sur le transparent n° 7, c'est un focus sur l'année 2018 et 2019. C'est pour illustrer qu'au début de l'année, nous voyons une circulation de H3N2 plus faible, mais avec les semaines qui se passent et en milieu de saison grippale, il est observé que le H3N2 prend la dominance de la circulation sur les autres souches.

Quand nous regardons ce qui a été rapporté par Santé Publique France en 2018 et 2019, à partir de la cinquième semaine, le H3N2 a pris la dominance sur le H1N1.

L'étude de Belongia a été confirmée par l'étude française de Souty, avec deux techniques d'observation qui sont les tests négatifs et la « screening method ». Nous voyons que chez les personnes âgées, nous retrouvons les mêmes valeurs qui sont les valeurs rapportées par Belongia, entre 25 et 30 % d'efficacité vaccinale.

En termes de fréquence de circulation, si on regarde les données publiées en France, on a l'étude de Tubertin qui nous permet de regarder de 1999 à 2012. Il y a une saison sur deux où le H3N2 domine la circulation. Les autres années, c'est souvent du B et du H1N1. Encore une fois, de façon générale, nous pouvons tirer comme conclusion que la circulation du H3N2 est beaucoup plus fréquente que l'on peut le penser.

Plusieurs chercheurs ont tenté d'identifier la cause qui peut expliquer le poids de la maladie liée au H3N2. Une cause soulevée était que le fait que le virus H3N2 ne pose pas vraiment très bien sur l'œuf. Nous voyons bien que dans l'étude de Xi Yan, ils démontrent clairement que le rendement de la souche sur l'œuf à partir de 2007 est inversé. Il faut beaucoup plus de quantité d'œufs pour être capable d'avoir la même quantité d'antigènes sur l'œuf.

Quand nous parlons de la conséquence du faible rendement et du virus H3N2 sur l'œuf, sur la slide 12, qui représente la cartographie qui compare les virus dans un vaccin cellulaire par rapport aux virus qui sont dans un vaccin par œuf, cela démontre qu'il y a une concentration de match antigénique des virus contenus dans le vaccin cellulaire par rapport aux virus contenus dans un vaccin par œuf. Les points jaune et vert représentent les virus dans le vaccin œuf par rapport aux points bleu et rouge, dans les cellules. Il y a une convergence centrale au niveau de la cellule par rapport aux virus qui sont dans le vaccin par œuf.

Voilà une autre présentation à partir des données de l'étude Crick (slide 13). Plutôt que présenter la cartographie antigénique par rapport à une année, elle nous donne un historique sur plusieurs années de la différence des virus contenus dans une cellule par rapport aux virus qui sont dans le vaccin par œuf. Nous voyons qu'à partir des années 2005 jusqu'à 2018, les virus sur cellule sont plus près antigéniquement des souches qui circulent (des souches de référence) par rapport aux virus contenus dans les vaccins sur œuf.

Quand nous regardons à partir des années 2009 jusqu'à 2018, quand les tests d'émission ont été améliorés et sont devenus plus fiables, nous voyons que les virus contenus dans l'œuf ont un niveau de similitude antigénique par rapport aux virus circulants plus bas que par rapport aux virus contenus dans le vaccin cellulaire.

Ce qui est intéressant à partir de la saison 17 et 18, c'est que cette année-là, aux États-Unis, ils ont des études où ils ont regardé l'efficacité vaccinale en prenant en considération que si le concept de distance antigénique fonctionne, on devrait voir des efficacités vaccinales du produit différentes entre le vaccin cellulaire et le vaccin sur œuf.

M. MORBACH*, pour Arrow Génériques. - Maintenant, chères collègues et chers confrères, nous nous concentrons sur la question : comment cette théorie se traduit dans la réalité ? Bien sûr, nous aimerions tous avoir des essais randomisés pour avoir des résultats fiables, super fiables.

Si nous regardons le virus de la grippe, il change très vite et tout le temps. Même si, aujourd'hui, vous avez un virus et vous allez le mettre dans un essai clinique, vous allez obtenir un résultat qui est vrai, là, pour ce virus, que vous avez eu là, cette saison, mais déjà à la saison prochaine, cela ne sera pas le même virus. Donc, bien sûr, nous pouvons mener des études cliniques bien contrôlées dans un cadre très strict ou nous nous penchons plutôt sur les études dans la vie réelle, celles qui sont moins contrôlées, mais qui vont aussi bien refléter la réalité, avec un délai plus court. L'accès aux données sera obtenu plus vite.

C'est ce que nous avons fait. Si nous avançons sur le slide prochain, cela reflète aussi bien une étude contrôlée, certes plus précise, mais elle se traduit moins dans la vraie réalité, parce que cela reste un environnement très contrôlé, qui ne correspond pas à nos patients, vraiment tous les jours.

Dans les études observationnelles, cela reflète vraiment la réalité, avec tous les patients inclus. Certes, on peut se tromper parfois, parce que c'est justement moins contrôlé, mais dans le global, cela donne quand même des résultats fiables si vous faites des adaptations, vous contrôlez bien et vous faites des analyses de bonne qualité.

Slide 16, nous avons soumis deux études. On a une étude allscripts-EMR. Les noms reflètent les bases de données sur lesquelles les études se penchent. Ce sont les grandes bases de données de l'assurance maladie aux États-Unis en saisons 17 et 18. La saison était affectée lourdement par H3N2. C'était bien pour démontrer l'efficacité du vaccin cellulaire.

On a l'étude allscripts et l'étude Medicare. L'étude allscripts était basée sur les patients vaccinés à partir de l'âge de quatre ans. L'étude Medicare était basée sur les patients au-dessus de 65 ans.

Une étude a eu comme cible le développement d'un syndrome grippal et l'autre étude a eu comme cible l'hospitalisation ou le contact médical dans le cabinet pour le syndrome grippal.

Sur la prochaine slide, 17, vous voyez les résultats de l'étude allscripts. Il y avait eu 92 000 patients vaccinés avec le vaccin cellulaire quadrivalent et 1,25 million de patients vaccinés avec les vaccins quadrivalents basés sur l'œuf. La première analyse non ajustée donne une effectivité du vaccin positive pour le cellulaire de 1,2 %. C'est un résultat très cru, de base. Il faut faire des ajustements pour avoir un résultat valable.

Si vous faites cela, du coup, vous arrivez à des chiffres très intéressants et pour être honnête, aussi bien positifs. Si l'analyse principale ajustée donne un résultat positif pour le cellulaire de 46 % d'efficacité meilleure sur le vaccin cellulaire comparé au vaccin basé sur l'œuf.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Vous pouvez aller vite, car vous avez atteint votre temps de parole.

M. MORBACH*, pour Arrow Génériques.- Sur le slide 18, c'était une étude sur les consultations et les hospitalisations. Cela donnait un résultat favorisant le vaccin cellulaire de 10 %, avantage de 10 % reconfirmé même par les analyses suivantes de sensibilité doublement robustes qui donnent le même résultat.

Les deux études montrent clairement, en réalité, un avantage d'efficacité dont la théorie se traduit vraiment en réalité.

M. NGUYEN, pour Arrow Génériques.- Je vais sauter les slides d'estimation d'impact au niveau la santé publique faite au travers d'un modèle de simulation. Et je termine avec le niveau de remboursement de FLUCELVAX à l'extérieur de la France. Partout où il est commercialisé, FLUCELVAX a un prix supérieur au vaccin produit sur œuf. L'autre chose importante à considérer, c'est que partout où il est produit et actuellement commercialisé, il n'est pas restreint à une utilisation ou une recommandation d'utilisation chez les patients allergiques à l'œuf.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous vous remercions. Comme vous le savez, le problème des prix ne nous concerne pas.

M. Le P^r MERCIER.- Je serais curieux de comprendre pourquoi ce vaccin sur culture cellulaire est plus antigénique. C'est un problème d'antigènes, de robustesse ou au contraire un problème de quantité, c'est-à-dire de quantité d'antigènes ?

M. NGUYEN, pour Arrow Génériques.- Ce n'est ni l'un ni l'autre. Si vous reprenez le transparent de la slide de Barr, pour le virus sur l'œuf, entre le virus d'entrée et de sortie, vous avez un virus complètement différent par rapport au virus qui circule. Les patients vont répondre de façon immunitaire au produit injecté. Ils vont répondre avec un virus complètement différent de celui auquel il va être exposé. Cela explique pourquoi nous avons une différence au niveau de l'efficacité vaccinale. C'est la même quantité d'antigènes.

M. Le P^r MERCIER.- C'est la qualité.

M. NGUYEN, pour Arrow Génériques.- Exactement. La qualité est différente.

M. le D^r BLONDON.- Je n'ai pas compris la demande du laboratoire par rapport à l'évaluation de la Commission.

M. BEVILLARD (Arrow Génériques).- Nous souhaiterions une réévaluation de l'ASMR qui était donné à V. Nous souhaiterions un ASMR IV de la supériorité par rapport au vaccin produit sur cellule d'œuf.

M^{me} DEGOS, Présidente.- D'autres questions ?

(Réponse négative)

On sait pour les vaccins grippes qu'il n'y a pas un vrai parallélisme entre les titres des anticorps et les symptômes. Avez-vous des éléments ajoutés sur les symptômes de la grippe avec votre vaccin ? Vous avez uniquement des titres d'anticorps qui sont produits ?

M. NGUYEN, pour Arrow Génériques.- Non, quand vous regardez les deux études soumises dans le dossier, qui sont des études observationnelles, il y a une différence au niveau du syndrome dans le groupe qui a reçu le vaccin FLUCELVAX par rapport au bureau qui a reçu le vaccin produit sur œuf.

Comme je l'ai mentionné, si vous regardez la génécité du produit, que ce soit sur œuf ou sur cellule, vous aurez la même quantité d'immunogénités, car la quantité d'antigènes est la même. La différence principale, c'est la qualité de l'antigène. Les patients vont être exposés à un virus qui circule qui n'est pas en adéquation avec le virus vaccinal...

M^{me} DEGOS, Présidente.- C'est logique. Je vous remercie.

M. Le P^r MERCIER.- J'ai un petit commentaire sur la slide n° 3. Elle a l'air de montrer que les enfants réagissent mieux ou développent plus d'anticorps après avoir été vaccinés que les sujets âgés. Avez-vous un commentaire ?

M. NGUYEN, pour Arrow Génériques.- Nous pensons que c'est un problème d'exposition. Les enfants ont un nombre d'années d'exposition par rapport aux virus qui circulent différent par rapport aux personnes âgées. Certains chercheurs ont émis une théorie qui dit qu'il y a des interférences c'est-à-dire que les gens exposés depuis très longtemps à des virus qui circulent à un niveau d'interférence qui fait que sur certains virus, la réponse immunitaire est moins bonne (par exemple, les personnes âgées). Les enfants sont plus naïfs. A leur niveau d'exposition, il y aurait un niveau d'immunitaire plus élevé se traduisant avec une efficacité supérieure.

M^{me} DEGOS, Présidente.- C'est connu pour plein d'autres vaccins, notamment les vaccins hépatites.

M. Le P^r GUILLOT.- Un détail, pour ne pas avoir de quiproquo. Dans la dernière diapositive, vous mettez FLUCELVAX n'est pas restreint à une utilisation chez les patients allergiques à l'œuf dans les pays cités plus haut. Je n'ai pas notion que nous ayons restreint aux patients allergiques à l'œuf. On a estimé la population cible de 15 millions de personnes. Cela ferait

beaucoup d'allergies à l'œuf. Je n'ai pas compris la phrase. Avez-vous ressenti que nous voulions restreindre à cette population ?

M. NGUYEN, pour Arrow Génériques.- Je pense qu'il y a une différenciation entre vos recommandations et une interprétation des gens à l'extérieur de la commission. Aujourd'hui, la perception retenue par les médias est que la place thérapeutique du vaccin est principalement au niveau des vaccins sur l'œuf. Il y a des conséquences au niveau de ce que la Commission émet comme commentaire et la perception du marché. Il y a ce décalage

M^{me} DEGOS, Présidente.- Merci. Nous allons discuter entre nous. Y a-t-il d'autres questions au téléphone ?

(Réponse négative)

(Les représentants de Arrow Génériques quittent la séance.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le laboratoire est sorti. Vous êtes tous là au téléphone.

(Réponse positive)

Quelqu'un vient de se connecter ?

M. le D^r KOUZAN.- Serge Kouzan. Cela avait coupé.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons toujours les cinq personnes ?

(Réponse positive)

M^{me} DEGOS, Présidente.- Michel Rosenheim ne s'est pas connecté.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Michel. C'était un point sur les votants.

[REDACTED], pour la HAS.- Je voudrais apporter quelques précisions qui me semblent importantes à l'issue de la présentation du laboratoire. En ce qui concerne les études observationnelles mentionnées, elles ont été réalisées aux États-Unis qui ont une stratégie de vaccination complètement différente de la stratégie française, car ils vaccinent les enfants. Cela rend la transposabilité des résultats à la France très difficile. Cela explique que nous n'ayons pas détaillé ces données, puisque l'épidémiologie est tellement différente que cela n'a pas vraiment de sens de les prendre en compte.

Je rappelle que ces études observationnelles n'ont pas été prises en compte dans le cadre de l'AMM de ce vaccin.

Un autre élément qui me semble particulièrement important, c'est l'efficacité sur la souche H3N2, connue comme étant la souche la plus agressive du virus de la grippe et pour laquelle l'intérêt de ce vaccin est comme pour les autres souches celui de sa production. Il n'y a pas de données d'efficacité clinique sur l'efficacité de ce vaccin par rapport à cette souche. Ce que nous attendons, c'est que la méthode de production permette de sécuriser la souche entre l'entrée et la sortie, c'est-à-dire de limiter le risque de mismatch entre la souche qui est comprise dans le vaccin et celle qui circule effectivement, mismatch qui a été observé au

cours des dernières années seulement une année. C'est l'année sur laquelle le laboratoire s'est focalisé quand il a parlé du surcroît d'efficacité de son vaccin. C'était une année au cours de laquelle aux États-Unis il a été observé un mismatch pour les vaccins produits sur culture d'œuf embryonné de poule. Cela a été observé une fois au cours des dernières années. On ne sait pas si ce mismatch pourrait se reproduire. C'est une possibilité. C'est pourquoi il y a un intérêt à disposer d'un vaccin produit sur ce type de cellules. C'était pour apporter ces précisions.

Enfin, dernier élément, quand vous aviez vu au cours des dernières années les vaccins tétravalents par rapport aux vaccins trivalents, vous aviez octroyé des ASMR V sur des dossiers qui contenaient des données d'efficacité clinique.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Des commentaires ?

M. le D^r KOUZAN.- J'ai une question. Quand nous reprenons le dossier, l'EMA avait considéré que OPTAFU et FLUCELVAX pouvaient être considérés comme similaires et le laboratoire a commencé par dire que ce n'était pas le cas.

[REDACTED], pour la HAS.- Tout à fait. En fait, pour faire très simple (et qui dit faire très simple est un peu imprécis), FLUCELVAX TETRA est la version tétravalente d'OPTAFU qui était la version trivalente. Sachant que le vaccin d'un médicament biologique, il y a eu des modifications en termes de process de production. Dire que c'est strictement la même chose, non, puisqu'il y a eu d'autres modifications de process de production évoquées par le laboratoire, mais l'EMA a considéré quand même qu'il y avait une vraie similarité. Elle a pris en compte, dans le cadre de l'AMM, les données d'efficacité d'OPTAFU, ce que vous avez fait également dans votre avis. Dans les études cliniques comparant face à face la version tétravalente et la version trivalente, ce n'était pas strictement OPTAFU qui était utilisé mais un vaccin extrêmement proche avec de petites subtilités en termes de production.

M^{me} DEGOS, Présidente.- D'autres questions ?

Personne au téléphone ?

(Réponse négative)

Nous allons voter. Le laboratoire demande un ASMR IV.

M. le D^r MAUDET.- Y a-t-il eu une comparaison entre vaccin sur culture cellulaire et vaccin sur œuf en termes de taux d'immunisation ?

[REDACTED], pour la HAS.- Les données que vous avez de disponibles, ce sont les données issues de deux études de phase III qui visaient à démontrer la non-infériorité de FLUCELVAX TETRA par rapport à celle du vaccin trivalent également produit sur culture cellulaire, donc deux vaccins, un tétravalent, un trivalent, tous les deux produits sur culture cellulaire en termes de taux d'anticorps. Ce sont les études pivots qui ont été soumises.

Le laboratoire avait également soumis (et l'EMA les a prises en compte et vous également) les données d'efficacité clinique faites avec la forme trivalente produite sur culture

cellulaire, avec OPTAFU à l'époque. C'étaient aussi des éléments pris en compte. Est-ce que cela répond à votre question ?

M. le P^r NIAUDET.- Oui et non.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour nos membres au téléphone, pensez bien à mettre « mute », si vous pouvez, pour éviter que l'on entende les bruits autour.

M. le P^r NIAUDET.- Il n'y a pas de comparaison entre les deux vaccins ? C'est quand même très gênant, non.

[REDACTED], pour la HAS.- Non.

M. le P^r NIAUDET.- Dans son argumentaire, il dit que quand c'est cultivé sur œuf, la nature des antigènes n'est pas la même par rapport à la culture cellulaire.

[REDACTED], pour la HAS.- Cela avait été vu une seule année, l'année où, sur culture d'œuf, il y a eu un mismatch entre la souche vaccinale et celle qui a circulé effectivement. Il y a un risque plus grand de mutation et de diffusion de la mutation quand la production se fait sur œuf embryonné de poule. Cela explique les antigènes différents entre les deux vaccins. Cela a été observé sur une année où il y a eu un mismatch pour les vaccins produits sur culture d'œuf.

M. le P^r NIAUDET.- C'est léger comme démonstration. Il faudrait comparer le taux des anticorps, savoir s'ils sont protecteurs ou non entre ces deux types de vaccins.

[REDACTED], pour la HAS.- Il n'y a aucune raison de penser que les anticorps sont différents.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Il n'y a pas de raison, mais ce n'est pas démontré.

[REDACTED], pour la HAS.- Oui, et cela ne le sera jamais. Par contre, la nature des anticorps produits est la même. Nous sommes uniquement sur une sécurisation de la production avec un risque de mutation de la souche au moment de la production plus important sur œuf embryonné de poule qu'avec ce vaccin sur culture cellulaire.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Au téléphone, d'autres commentaires ?

(Réponse négative)

Nous allons voter. La firme demande un ASMR IV. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

A ? V.

B ? V.

C ? V.

D ? V.

E ? E a disparu.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous sommes avec 15 membres pour voter.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Résultat sur 15 votants ?

E.- V. J'avais coupé le micro.

ASMR V : unanimité.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous allons reprendre à 14 heures.

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