



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 février 2020

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. ERVEBO – Inscription

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Tous les membres peuvent participer aux débats et au vote.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous poursuivez aujourd'hui l'examen de ce vaccin. Il s'agit d'une demande du laboratoire MSD Vaccins pour inscrire la spécialité ERVEBO sur la liste des spécialités agréées aux collectivités, dans l'indication : immunisation active des personnes de 18 ans et plus pour protéger contre la maladie à virus Ebola due au virus Zaïre.

Il s'agit du premier vaccin qui dispose de cette indication et qui a obtenu une AMM européenne, en novembre 2019. C'est un vaccin vivant atténué recombinant constitué du virus de la stomatite vésiculaire dans lequel le gène codant la glycoprotéine d'enveloppe a été substitué par celui du virus Ebola Zaïre.

En France, on pouvait déjà utiliser le vaccin à titre exceptionnel avant son AMM, puisqu'il était possible de l'utiliser dans le cadre de l'arrêté du 30 août 2018 et chez les professionnels qui devaient se rendre en zone épidémique ou qui étaient susceptibles de prendre en charge un cas de maladie à virus Ebola en France.

Dernier élément de contexte, un autre vaccin est actuellement en cours d'évaluation à l'EMA en vue d'une AMM européenne. D'autres vaccins sont disponibles dans d'autres pays ou en cours de développement.

Pour ce qui concerne le contexte de la maladie, vous aviez entendu le vice-président de la Commission technique de vaccination en dernière séance qui avait parlé de la maladie. Michel Rosenheim reviendra sur les données épidémiologiques.

C'est une maladie relativement récente, identifiée à la fin des années 70, et pour laquelle il y a eu deux grosses flambées épidémiques : une entre 2014-2016 en Guinée, Libéria et Sierra Leone avec près de 30 000 cas et plus 11 000 décès, et une autre épidémie, en cours, depuis 2018 en République Démocratique du Congo avec plus de 3000 cas et plus de 2000 décès.

Pour le vaccin, concernant les données disponibles, les données cliniques reposent essentiellement sur trois études d'immunogénicité et une étude d'efficacité. Nous avons les résultats préliminaires d'une étude observationnelle réalisée en République Démocratique du Congo récemment et les données recueillies chez les Français vaccinés dans le cadre de l'arrêté du 30 août 2018.

Pour les données d'immunogénicité, je passe rapidement. Il n'y a pas de corrélat de protection établi, donc pas de corrélation entre le taux d'anticorps et une protection clinique conférée par la vaccination. Mais nous voyons qu'une réponse immunitaire apparaît relativement rapidement, à peu près 15 jours après la vaccination, et persiste au-delà de 24 mois, même si elle diminue un peu au cours du temps.

Pour la principale étude clinique qui est disponible avec ce vaccin, l'étude V920-010, également appelée « Ebola, ça suffit », c'est une étude contrôlée randomisée ouverte avec un design particulier, puisque c'était une randomisation en anneau ou en cluster. Il s'agissait de

vacciner les cas contacts autour d'un cas déclaré de maladie. Les randomisations se faisaient par cluster de vaccination. Finalement, pour qu'un maximum de personnes puisse avoir accès à la vaccination, on comparait un bras vacciné de façon immédiate à J1 ou J2 après randomisation versus un bras vacciné de façon retardée, 21 jours après la randomisation.

Au total, il y a eu 98 clusters randomisés. Les principaux résultats montrent une efficacité de 100 %, quand nous avons comparé les cas survenus dans le groupe vaccination immédiate versus ceux apparus dans le groupe vaccination retardée, ce au-delà de 10 jours après la vaccination, puisque le délai étant considéré comme nécessaire pour obtenir l'immunité et l'apparition des anticorps. Il n'y avait aucun cas apparu dans le groupe vaccination immédiate et 10 cas dans le groupe vaccination retardée. Quand on estime l'efficacité, elle est de 100 % avec un intervalle de confiance relativement large, qui est lié au fait qu'il y a relativement peu de cas.

Pour les critères secondaires, de façon logique sur les décès, nous avons également une efficacité vaccinale de 100 %.

Ces résultats ont été confortés par l'étude observationnelle réalisée conjointement par l'OMS et l'institut de santé de République Démocratique du Congo avec une efficacité vaccinale estimée à près de 98 % dans l'ensemble de la population vaccinée, notamment chez les agents de santé de première ligne à 97,5 % pour les cas survenus au-delà de 10 jours après la vaccination et 88 % tous délais confondus.

Pour la tolérance, le profil a été évalué chez plus de 15 000 personnes. Finalement, il est relativement semblable à celui attendu pour les vaccins injectables avec essentiellement des événements indésirables locaux, type douleur ou réaction au point d'injection.

Puis, il y a quelques risques particuliers identifiés et faisant l'objet d'un suivi dans le cadre de l'AMM, puisque l'AMM est une AMM conditionnelle, qui sera conditionnée au suivi de ces effets indésirables. Les risques particuliers sont ceux d'arthrite et d'affections cutanées ainsi que le risque de diminution des globules blancs et le risque de transmission du virus vaccinal, puisque c'est un vaccin vivant.

Autre élément à noter, également suivi, pour un certain nombre de populations particulières, nous avons des données encore préliminaires, notamment chez l'enfant, les femmes enceintes et les immunodéprimés.

Pour ce qui est des données recueillies chez les personnes vaccinées dans le cadre de l'arrêté du 26 août 2018 en France, à la fin de l'année 2019, il y avait 160 personnes vaccinées, 50 % d'entre elles présentaient au moins un effet indésirable. Parmi ces personnes, aucun cas de maladie à virus Ebola n'a été déclaré. Nous retrouvons les effets également observés au cours des études cliniques avec, à noter, cinq cas d'arthrites et une éruption cutanée. Ces cas apparaissaient relativement rapidement après vaccination et étaient d'évolution favorable et spontanément résolutive le plus souvent.

Pour les recommandations d'utilisation, elles sont définies par la Commission technique des vaccinations de la HAS et le Haut Conseil de la santé publique. Les recommandations d'utilisation, c'est que ce vaccin puisse être utilisé pour les professionnels qui se rendent en

zone épidémique et qui sont susceptibles d'être exposés et pour les professionnels sur le territoire national qui sont susceptibles de prendre en charge des cas.

Pour le cas plus général qui pourrait survenir, la vaccination est également recommandée en post-exposition des sujets contacts en cas de survenue d'une maladie à virus Ebola sur le territoire national.

Je laisse la parole à Michel pour compléter les éléments importants du dossier.

M. le Dr ROSENHEIM. - Du point de vue méthodologique, il a été possible de réaliser un essai de phase III randomisé versus non pas placebo mais un comparateur actif dans des pays où les structures sanitaires ne sont pas les mêmes qu'en pays industrialisés, le tout dans les conditions dantesques d'une flambée épidémique d'une maladie à très forte létalité. De temps en temps, on nous dit que c'est difficile de faire un essai de phase III. C'est la démonstration du contraire.

Il y a peut-être un problème méthodologique dans cette étude (je ne le crois pas vraiment) qui est qu'il y a eu une analyse intermédiaire avec un risque alpha fixé à 2,5 pour 1000 et sur le résultat de l'analyse définitive, le p est à 0,0147. D'après ce qu'il y a écrit dans le document, le CSR, l'analyse n'était pas vraiment intermédiaire mais une analyse pour savoir si cela valait le coup de continuer ou non. La consommation du risque alpha était vraiment très faible. Peut-être que d'autres auront des commentaires à faire sur cet élément, mais je pense que cette histoire d'analyse intermédiaire ne remet pas en cause la validité des résultats.

Si cela avait été un essai sans comparateur, on aurait pu estimer le nombre attendu de cas dans ces 51 grappes de patients contacts, ce nous avons estimé – et c'est reproductible – que le taux de reproduction de ce virus est de l'ordre de 1,8. Cela signifie qu'une personne infectée contamine 1,8 personne. Nous avons 51 grappes multipliées par 1,8, soit 90. Nous nous serions attendus à observer 90 cas dans un bras sans vaccination. On en a observé 0. Avec ou sans consommation de risque alpha, nous pouvons conclure sans prendre de risque que le vaccin est efficace. En plus, ils se sont mis dans des conditions difficiles, puisque ce n'est pas versus placebo mais versus le même vaccin différé par rapport à l'autre.

Ces points méthodologiques ayant été résolus, je vais dire quelques mots sur l'épidémiologie du virus. Cette maladie est apparue en Afrique en 1976, d'abord au Soudan, puis au sud Soudan, et 1500 km plus au sud, au nord Zaïre. C'était une fièvre hémorragique avec un taux de létalité très élevé. Le virus a été rapidement identifié à partir de l'épidémie du Zaïre.

Peut-être que certains se demandent pourquoi ce virus s'appelle Ebola. Une tendance des virologues est de donner aux virus des noms de rivière. Nous avons un arbovirus, le Ross River, un poxvirus appelé Tanapox, la rivière Tana qui coule au Kenya. La rivière Ebola colle au nord Zaïre.

Coronavirus, ce n'est pas une rivière mais l'aspect morphologique du virus ; VIH non plus, de même qu'hépatite B !

Deux épidémies simultanées. Au Zaïre, la transmission était essentiellement nosocomiale. Cela s'est passé dans une mission du nord Zaïre. Il semblerait que la religieuse infirmière

également stérilisait ses aiguilles et ses seringues une fois par jour. Comme il y a une justice immanente, elle est hélas décédée également de la maladie d'Ebola. L'épidémie du nord Zaïre ne s'est arrêtée qu'à partir du moment où l'hôpital a été fermé. Ces deux épidémies étaient quasiment simultanées. Comme souvent, on a mis en cause les camionneurs transportant le virus du Soudan au Zaïre. Mais cela n'a pas été tout à fait le cas, puisque les deux virus sont différents.

Actuellement, nous identifions cinq souches du virus, génétiquement différentes : la souche Zaïre, la souche du Soudan, la souche d'Ouganda, une souche en Côte d'Ivoire qui s'appelle le virus de la forêt Tai, sans H. Cette forêt est sous observation par les scientifiques. L'un des scientifiques a procédé à l'autopsie d'un grand singe et s'est contaminé. Il y a eu un seul cas. Il n'y a pas eu de flambée épidémique. Il y a un virus Ebola un peu particulier, le virus Reston, qui curieusement apparaît en Asie, en Chine et aux Philippines. On le trouve chez les porcs qui sont porteurs sains, non pathogène pour l'homme, mais pour certains singes. Le virus est sous observation. On ne s'explique pas bien son absence de pathogénicité pour l'homme alors qu'il est pathogène pour d'autres primates.

La question se pose toujours du réservoir de ce virus. Nous avons incriminé les chauves-souris, comme toujours, mais il n'y a pas vraiment de preuves définitives. Dans certaines épidémies, on a capturé des chauves-souris et très peu ou aucune n'était porteuse du virus ou d'anticorps dirigés contre le virus.

Comment se passe l'épidémie ? Celle du Gabon a été particulièrement étudiée. C'est probablement le modèle le plus courant. Ce sont des bûcherons qui sont en forêt gabonaise. Ils ont trouvé un cadavre d'un grand singe qu'ils ont découpé pour en faire de la viande de boucherie. Manque de chance, il était malade de la maladie Ebola. Certaines personnes pensent que le déclin de la population des grands singes en Afrique est lié certes au braconnage mais aussi à la maladie Ebola.

Bref, les bûcherons rentrent chez eux, développent la maladie et contaminent l'entourage. Ils vont à l'hôpital où la maladie n'est pas reconnue. On pense, comme le plus souvent en Afrique, qu'il s'agit d'un paludisme. Et c'est ainsi que la chaîne épidémique débute.

Ceci était un modèle admis. Puis arrive l'épidémie d'Afrique de l'Ouest, Sierra Leone. Là, le cas index, c'est un enfant de deux ans, non-chasseur. Il y a peu de grands singes en région. Les cas suivants étaient la mère et la grand-mère de l'enfant. Il n'y avait pas de père. Celui qui a été retrouvé n'était pas chasseur. On a à nouveau incriminé les chauves-souris, car à la lisière du village où a débuté l'épidémie, qui a été dramatique avec 30 000 cas et 11 000 décès, il y avait un arbre creux qui a brûlé et d'où se sont échappés des centaines ou des milliers de chauves-souris. Nous pensons que c'était une contamination directe par chauve-souris. Les enfants chassent les chauves-souris, les mangent parfois après les avoir fait cuire. L'origine de cette épidémie n'est pas encore connue. Aucune des chauves-souris capturées n'avait ni anticorps versus Ebola ni n'était porteuse du virus.

Un dernier mot pour l'épidémiologie : c'est un virus particulier puisqu'il peut persister dans les fluides auxquels le système immunitaire a relativement peu accès, c'est-à-dire l'humeur aqueuse de l'œil, le sperme et le liquide céphalo-rachidien. Des porteurs sains abritent le virus,

parfois de façon prolongée dans l'une de ces trois humeurs. Cela explique les flambées épidémiques qui surviennent souvent en fin d'épidémie de fièvre Ebola.

Un dernier mot. C'est une maladie infectieuse, mais pas seulement. C'est aussi une maladie sociale.

Vous pouvez imaginer (nous avons actuellement un exemple avec le Coronavirus) ce qui peut se passer dans une population où les échanges sociaux sont plus physiques que virtuels, avec la crainte du voisin, la crainte d'aller à l'hôpital. De temps en temps, on a accusé à des médecins blancs d'avoir importé le virus. Des centres médicaux de MSF ont été attaqués. Quand les gens sont hospitalisés, ils sont traités par des médecins habillés comme des cosmonautes. Tout cela crée une ambiance, un climat social délétère, d'autant que les corps ne sont pas rendus aux familles, car les rites funéraires sont à risque de transmission. Il y a un cas exceptionnel où à partir d'un rite funéraire d'un corps, plus de 360 cas ont été contaminés.

M. LE PRÉSIDENT.- Par contact ?

M. le D^r ROSENHEIM.- Oui, du fait des rites funéraires.

M. LE PRÉSIDENT.- Cette mise au point épidémiologique était intéressante.

Les résultats de l'étude ont été décrits par [REDACTED]. Tu veux faire un commentaire ?

M. le D^r ROSENHEIM.- Je l'ai fait. Pour moi ces résultats sont valides malgré cette histoire d'analyse intermédiaire. Je pense que ce vaccin mérite ce que demande la firme, c'est-à-dire un SMR important et une Amélioration du Service Médical Rendu de niveau I.

M. le P^r MERCIER.- Y a-t-il plusieurs vaccins ? Il y en a un en Russie et en Chine. Si mes souvenirs sont exacts, il y a eu plusieurs vaccins développés par le Canada avec plusieurs articles dans le *New England*. Est-ce un vaccin international occidental ou y a-t-il plusieurs vaccins avec la probabilité de voir d'autres vaccins arriver à la CT ?

[REDACTED], pour la HAS.- Oui, il y en a un que vous allez vraisemblablement voir un cette année. L'AMM est en cours et attendue pour le printemps 2020. Il y aura vraisemblablement un autre vaccin que vous verrez plutôt en fin d'année.

M. le P^r DAUBERT.- Sur le niveau d'ASMR, nous ne sommes pas habitués à donner des ASMR I. Pouvez-vous citer quelques exemples d'ASMR I, pour se situer ?

M. le P^r PRÉSIDENT.- C'est vraiment une innovation de rupture. C'est le terme utilisé dans la doctrine. Je pense sincèrement que nous sommes dans ce cas.

Il y avait eu l'hépatite C, le GLIVEC.

[REDACTED], pour la HAS.- GLIVEC, ORPHACOL et ASMR II pour SOVALDI dans l'hépatite C.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Et REMICADE en 2000 avait eu une ASMR I. Il y a des cas, mais c'est rare. Il faut que ce soit une rupture.

██████████, pour la HAS.- Des vaccins ont eu des ASMR I ou II : contre les méningocoques, pneumocoques. Ils ont eu des ASMR élevées.

M. LE PRÉSIDENT.- En termes d'innovation, cela doit être un saut majeur.

██████████, pour la HAS.- La définition, c'est une démonstration de mort évitée, pour simplifier.

M. le D^r LENGLINÉ.- Sur la transmission de souches vaccinales, est-ce un risque ou est-ce démontré ? Finalement, peut-être que l'on peut vacciner son entourage.

██████████, pour la HAS.- Il y a un vrai risque. Une expression a été observée chez des personnes vaccinées dans le cadre des études de phase II. Dans les phases III, étude observationnelle, il n'y a jamais eu de cas rapporté. Mais c'est un risque qui existe, car de l'excrétion a été retrouvée chez les personnes vaccinées.

M. le D^r LENGLINÉ.- On l'a retrouvé parmi les sujets contacts des gens vaccinés ?

██████████, pour la HAS.- Non, on a objectivé qu'il y avait de l'excrétion chez les personnes vaccinées dans le cadre des études. C'est pourquoi parmi les précautions signalées dans le RCP et rappelées dans la recommandation de vaccination, il est précisé qu'il faut éviter pour les personnes vaccinées les contacts avec les personnes à risque pendant au moins 15 jours après la vaccination et à vrai dire, pendant six semaines avec les personnes immunodéprimées.

M. le P^r NIAUDET.- Pourquoi ?

██████████, pour la HAS.- Il y a un risque de transmission du virus vaccinal.

M. le P^r NIAUDET.- Pourquoi on appelle cela un risque ? Nous pourrions imaginer que c'est une façon de se vacciner.

M. le D^r ROSENHEIM.- C'est parce que nous avons l'expérience des virus polio où des virus vaccinaux sont redevenus sauvages et ont donné des paralysies flasques. Nous devrions en savoir plus, sauf que la grande muette reste muette, au sujet des effets indésirables puisqu'il y a un grand nombre de militaires qui ont été vaccinés et qui continuent à être vaccinés contre Ebola (ceux qui partent en mission).

██████████, pour la HAS.- Chez les personnes immunodéprimées, cela peut être un problème de développer une maladie à virus Ebola même si elle est liée au virus vaccinal.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce n'est pas fréquent.

██████████, pour la HAS.- Ce n'est jamais arrivé.

M. le P^r GUILLOT.- Dans les autres vaccins, c'est aussi des vivants atténués ?

██████████, pour la HAS.- Je ne suis pas sûre de la réponse, donc je ne vais pas répondre.

M. le D^r LENGLINÉ. - J'ai lu que la conservation devait se faire à -80°. N'est-ce pas une limite à l'utilisation extrêmement large de ce vaccin dans des pays où il n'y a pas forcément de congélateur à -80 ?

[REDACTED], pour la HAS. - Pour la France et les professionnels qui doivent partir en zone d'endémie, ce n'est pas un problème puisqu'ils sont vaccinés en France avant de partir. Mais cela peut être un problème sur place. Il doit être conservé entre -60 et -80. Ensuite, les conditions de décongélation sont très précises. Le vaccin est assez fragile. Cela doit être décongelé en moins de quatre heures sans passer par l'étape réfrigérateur. Il faut suivre des étapes précises en termes d'utilisation. Cela peut être un point limitant.

M. le D^r ROSENHEIM. - Ceux qui ont la plus grande expérience au monde et qui sont la plus référence pour la prise en charge de la maladie Ebola, c'est Médecins sans frontières. Ils savent faire ce genre de choses.

M. LE PRÉSIDENT. - D'accord. Pour le risque, c'est dans le RCP.

Nous pouvons passer au vote.

Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité.

L'ASMR demandée est de niveau I.

ASMR I : 17 voix

ASMR II : 2 voix

Le laboratoire demande un ISP. Nous pouvons le comprendre. Vous vous souvenez des critères nécessaires pour qu'un médicament ait un ISP.

Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

Reconnaissance d'un ISP : 19 voix (unanimité).

