



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. GARDASIL 9 – Modification des conditions d'inscription et réévaluation SMR et ASMR

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous rappelons M. Daubert et M. Dufour.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous examinez aujourd'hui des demandes concernant les vaccins anti-HPV. Nous commençons par GARDASIL 9, sachant que les deux dossiers en cours aujourd'hui font suite à une modification de la stratégie vaccinale en France, puisque la Commission technique des vaccinations s'est prononcée en faveur d'un élargissement de la stratégie vaccinale en décembre dernier. La vaccination est désormais recommandée à l'ensemble des garçons à partir de l'âge de 11 ans.

Nous allons débiter par le dossier GARDASIL 9. C'est une modification des conditions d'inscription de ce vaccin suite à la nouvelle stratégie vaccinale, et à cette occasion, le laboratoire sollicite une réévaluation de son ASMR dans l'ensemble des populations concernées par la vaccination.

Pour ce qui concerne GARDASIL 9, c'est un vaccin nonavalent, que vous aviez vu pour une demande d'inscription en 2017. Le dossier que vous examinez aujourd'hui repose sur les mêmes données. L'ensemble des données cliniques disponibles avait été évalué par la Commission à cette occasion en septembre 2017. Ces données sont essentiellement issues d'études d'immunogénicités, dont la portée clinique est limitée par le fait qu'il n'y a pas de corrélat de protection en ce qui concerne la vaccination HPV. Nous avons aussi des données d'efficacité sur les lésions précancéreuses chez la femme âgée de 16 à 26 ans. Ces données d'efficacité concernaient les types d'HPV additionnels, c'est-à-dire ceux qui avaient été ajoutés en plus de la première version de GARDASIL, version à quatre sérotypes.

Pour rappel, au moment de l'inscription, vous aviez octroyé à GARDASIL 9 un SMR important et une ASMR V par rapport à la version quadrivalente, GARDASIL.

Pour rappel, en ce qui concerne les données d'efficacité, pour les lésions précancéreuses de haut grade liées au génotype additionnel, l'efficacité avait été estimée à 97,4 % avec un intervalle de confiance compris entre 85 et 99 %, soit réduction absolue de 0,2 pour 100 personnes/année.

Voilà pour les principales données d'efficacité. Aujourd'hui, la nouveauté, par rapport à l'examen précédent, c'est la modification de la stratégie vaccinale et désormais, la recommandation de vacciner l'ensemble des garçons à partir de l'âge de 11 ans.

L'ensemble des garçons peuvent être vaccinés dans cette tranche d'âge. Pour la période transitoire, il est possible de rattraper les garçons non précédemment vaccinés jusqu'à l'âge de 19 ans.

Pour rappel également, précédemment, la recommandation chez les garçons concernait uniquement les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes.

Voilà pour GARDASIL. Je laisse peut-être les membres qui le souhaitent compléter certains éléments sur le dossier.

M. LE PRÉSIDENT.- Michel, je ne sais pas si tu veux intervenir avec le point nouveau qui est l'extension de GARDASIL à la vaccination aux garçons âgés de 11 à 14 ans.

M. le D^r ROSENHEIM.- C'est toujours le même problème avec GARDASIL. Il est destiné à des populations jeunes. Si elles se font vacciner, leurs parents qui ne le souhaitent parfois pas sont informés qu'elles ont été vaccinées puisque c'est avec le compte sécurité sociale des parents qu'elles pourront se procurer le vaccin. C'est un problème pour les filles et peut-être plus pour les garçons.

Y a-t-il des études en cours sur les cancers ORL ? Un certain nombre de cancers que je ne saurais définir, semble en lien avec l'infection HPV.

[REDACTED], pour la HAS.- Oui, c'est une vraie question qui a été évoquée en commission technique des vaccinations. D'après les éléments qui nous ont été fournis dans le dossier, je n'ai pas connaissance d'étude en cours sur ce sujet, en tout cas via le laboratoire. Il y a peut-être des études académiques en cours sur le sujet, mais le laboratoire n'a pas mentionné d'étude sur ce point.

Je ne sais pas si vous souhaitez avoir le rationnel qui sous-tend la modification de la recommandation. La CTV a considéré que l'objectif d'élargir cette recommandation de vaccination, c'était de freiner la transmission dans la population générale et ainsi de mieux protéger les hommes autant que les femmes, les hommes indépendamment de leur orientation sexuelle. Il y avait aussi un aspect d'égalité d'accès à la vaccination évoqué, pour garantir l'accès à tous, y compris aux hommes hétérosexuels qui peuvent être aussi bien touchés que pourvoyeurs de HPV. Un autre objectif était de simplifier la proposition vaccinale pour les professionnels, surtout à un âge où l'orientation sexuelle n'est pas forcément connue ou affirmée.

Voilà pour le rationnel de l'élargissement de la vaccination.

Autre élément de contexte, la version quadrivalente, GARDASIL, va être arrêtée de commercialisation en France. La demande d'arrêt de commercialisation devrait être déposée à l'ANSM la semaine prochaine pour un arrêt de commercialisation effectif d'ici fin 2020. Les doses restantes seront fléchées pour les personnes ayant déjà commencé un schéma de vaccination avec GARDASIL.

Cela m'amène à un autre élément de contexte important à avoir à l'esprit : la recommandation est accompagnée aussi d'une recommandation de vaccination préférentielle par le GARDASIL 9. Il est désormais recommandé de débiter toute nouvelle vaccination autant chez l'homme que chez la femme avec GARDASIL 9. Spécifiquement chez l'homme, la vaccination avec CERVARIX n'est pas recommandée considérant que CERVARIX contient uniquement deux types d'HPV. Il offre donc une couverture génotypique plus faible.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu as raison de glisser sur CERVARIX. Dans un premier temps, nous faisons GARDASIL, mais cette recommandation est importante.

Tu te souviens de tes remarques Michel avec GARDASIL 9. Nous nous sommes fait critiquer avec l'évaluation de GARDASIL 9.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je sais, mais la philosophie était que c'est le rôle d'une firme que d'améliorer son produit.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu l'avais dit.

M. le D^r ROSENHEIM.- D'en améliorer l'efficacité, et d'en diminuer la toxicité.

Sur GARDASIL, pour les filles et non pas les garçons, le problème de GARDASIL est que celles qui se font vacciner sont celles qui en ont le moins besoin, c'est-à-dire celles dont les mères se font dépister et qui le feront elles-mêmes dépister alors que celles dont les mères ne se font pas dépistées ont une probabilité plus faible de se faire vacciner. Je me demande si, au bout du compte, nous verrons un effet sur le cancer de l'utérus.

M. Le P^r GUILLOT.- Je me réjouis de la proposition faite sur l'extension aux garçons. Nous l'avions évoquée lors du passage du dossier il y a deux ou trois ans. Cela paraît évident, malgré les réserves de Michel, sur le fait que cela peut rompre le rythme de passage du virus d'une personne à l'autre. C'est plutôt favorable.

Nous avons démontré la diminution des lésions papillomateuses virales oncogènes chez le garçon avec les taux importants, même si nous n'avons pas démontré la diminution nette des cancers induits par ces papillomes. La cause du cancer du pénis, c'est une infection HPV. On peut penser qu'il y aura une diminution. Cela permet de nous harmoniser avec beaucoup d'autres pays, notamment européens, qui vaccinent les garçons. C'est une très bonne chose que le vaccin soit à disposition des garçons, quelle que soit leur orientation sexuelle, à partir de 11 ans. C'est légitime. Je vois cela d'un excellent œil d'avoir fait cette proposition.

M. Le P^r LUTON.- Nous avons perdu beaucoup de temps en France avec l'introduction du vaccin anti-HPV. On a des équivalents d'études en vie réelle qui ont commencé beaucoup plus tôt que nous avec une diminution drastique du nombre de cancers du col. Je ne vois pas quels sont les vrais freins à le promouvoir.

M. LE PRÉSIDENT.- Perdu du temps... Tu te souviens des pourcentages.

M. Le P^r LUTON.- 10 ans. Il y a des pays où l'incidence du cancer du col a été réduite.

M. LE PRÉSIDENT.- Bien sûr. À l'occasion de GARDASIL 9, nous avons indiqué que plutôt que discuter entre GARDASIL 4 et GARDASIL 9, il valait mieux intensifier la vaccination n'est-ce pas toujours que de 20 % chez la femme.

M. Le P^r LUTON.- Ce n'est pas parce que la vaccination sera réservée à une sous-population qu'il ne faut pas la promouvoir. C'est un contre argument.

M. Le P^r GUILLOT.- Sur les cancers ORL, je n'ai pas connaissance de travaux, bien qu'il y a un pourcentage important d'épidermoïdes ORL liés à HPV.

M. Le P^r LUTON.- Pour les cancers ORL, nous avons mis clairement en évidence qu'il y avait une augmentation chez les gens qui avaient des pratiques qui consistaient à avoir un mélange oro-génital. Le lien est fait. La physiopathologie, nous l'avons.

M. Le P^r GUILLOT.- Le lien est fait, mais l'action du vaccin en prévention de cela, on ne sait pas.

M. Le P^r LUTON.- L'action du vaccin en prévention du cancer du col est claire, nette et définitive. Je te parie que si nous faisons pendant 10 ans une étude sur les cancers oropharyngés imputables à une transmission sexuelle, vous aurez le même résultat. Ce n'est pas la peine d'attendre.

M. le D^r BLONDON.- Est-ce que les recommandations de frottis persistent chez les femmes vaccinées ?

M. Le P^r LUTON.- Actuellement, oui, mais surtout il y a un changement de recommandation. Nous sommes sur une période un peu flottante. Nous allons abandonner le frottis tel que connu avec des tests de détection directe du HPV à certains moments de la vie et un espacement des frottis.

[REDACTED], pour la HAS.- À terme, il dit avoir une différenciation de la recommandation entre les femmes qui n'ont pas été vaccinées et celles qui l'ont été. Les recommandations sont en cours de révision et vont évoluer dans les années à venir.

Autre élément important, peut-être à amener à votre discussion, la Commission Technique des Vaccinations a évoqué le fait que ces vaccins soient remboursés à 100 %. Du coup, je pense que c'est un élément que vous pouvez aussi discuter au moment du vote.

L'argument, c'est de favoriser l'accès à la population.

M. LE PRÉSIDENT.- En plus du SMR ?

[REDACTED], pour la HAS.- Oui, suite au paragraphe SMR, il y a un petit item qui précise « taux de remboursement ». Jusqu'à présent, nous avons toujours proposé 65 %, ce qui correspond au SMR important. Mais si vous le souhaitez, vous pouvez proposer du 100 %.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je suis d'accord avec tout ce qui a été dit sur le cancer du col, et probablement des cancers oropharyngés et de certains cancers génitaux chez l'homme. Le problème est que la population française est la plus réactive à la vaccination. Il n'y a que 24 % des petites filles qui ont été vaccinées. Ce n'est pas de retard mais de retard de la population à faire vacciner.

Si nous sommes sur les vœux pieux, outre le remboursement à 100 %, ce qui serait positif serait que le vaccin puisse être administré par les médecins scolaires à l'école. C'est un vœu pieux, puisque depuis l'hépatite B, ils n'en veulent plus, mais nous pourrions faire ce vœu également.

M. Le P^r LUTON.- Ce n'est pas parce que la population est rétive qu'il faut renoncer à la source. C'est prendre le problème dans le mauvais sens.

M. LE PRÉSIDENT.- Lors de l'évaluation de GARDASIL 9, il y a eu des communiqués de presse, dont certains assez brutaux. Nous avons insisté sur le fait que la couverture vaccinale était totalement insuffisante et que ce devrait être prioritaire.

M. Le P^r LUTON.- Quant au retard pris dans la vaccination par rapport aux autres pays d'Europe, ce n'est pas lié au fait que la population était rétive.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est multifactoriel.

M^{me} SIMONIN.- En Espagne, on a 80 % de couverture vaccinale, les filles et les garçons sont vaccinés. On appelle la vaccination à la sexualité dans le message proposé aux parents. Si nous lions la vaccination à la sexualité, les parents disent qu'ils ont le temps. L'incidence du prix est un frein. Nous sommes un pays où le vaccin est le plus cher par rapport aux autres pays européens. Ensuite, au niveau de la ligue, nous préconisons fille et garçon au collège.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci de la précision. C'est idéal. Nous n'en sommes pas là en France.

[REDACTED], pour la HAS.- Non, la CTV a aussi émis le vœu pieux de la vaccination à l'école qui figure aussi dans son avis.

M. LE PRÉSIDENT.- En dehors de l'école, mettre sur un pied d'égalité strict garçons et filles.

[REDACTED], pour la HAS.- Grâce à la nouvelle recommandation, c'est le cas. C'est vaccination universelle pour les adolescents à partir de 11 ans.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous n'en étions pas là, c'est la nouvelle donne.

M. le D^r BLONDON.- Pour bien comprendre, on va voter sur une révision de l'ASMR, c'est cela, à la demande de la firme, sans données scientifiques nouvelles, mais sur les données d'une nouvelle indication. C'est cela ou je n'ai pas compris ?

[REDACTED], pour la HAS.- Vous allez voter sur le SMR pour le modifier. Précédemment, le SMR était uniquement chez les filles. Vous allez modifier le SMR pour vous prononcer sur le périmètre du remboursement et sur le fait de rembourser également pour les garçons.

À cette occasion, le laboratoire sollicite une revalorisation de son ASMR : une ASMR IV contre V précédemment. Il n'y a aucune donnée clinique nouvelle à l'appui de cette demande. La seule nouveauté dans l'avis d'aujourd'hui, c'est cette extension de la vaccination que l'on vient d'évoquer.

Vous pouvez également vous prononcer et voter sur le taux de remboursement proposé sous le SMR.

M. Le P^r LUTON.- Il y a une donnée nouvelle. Quand nous en avons parlé avant, nous n'avions pas de notion de la baisse drastique de l'incidence du cancer du col dans certains pays européens. C'est un point majeur.

M^{me} le D^r DEGOS.- Par hasard, ces pays sont ceux qui vaccinent.

██████████, pour la HAS.- Nous n'avons pas de données sur les cancers, car ce sont des données à très long terme, mais nous avons des données sur les lésions précancéreuses. Nous les avons déjà.

M. Le P^r GUILLOT.- Nous n'avons effectivement pas de données nouvelles, mais il y a des données sur les hommes.

M^{me} CHAVADE, pour la HAS.- Il y avait déjà l'AMM et elles étaient déjà dans l'avis.

M. Le P^r GUILLOT.- Nous n'en avons pas tenu compte.

██████████, pour la HAS.- Oui puisqu'elles étaient sorties de la recommandation. Mais elles existaient, il n'y a pas de données cliniques chez l'homme.

M. Le P^r GUILLOT.- Nous avons des données sur le risque de faire des condamnés ?

██████████, pour la HAS.- Oui.

M. Le P^r GUILLOT.- C'est cette question qui importe. Les données sont assez différentes. On comparait GARDASIL 9 et GARDASIL 4, et à juste titre, nous avons considéré que c'était une amélioration normale de leur produit et nous avons mis V. Si nous prenons en compte les données chez l'homme, qui n'était pas couvert par GARDASIL 4, nous changeons la donne. Si nous étendons aux garçons, nous devrions mieux valiser que le V.

M. le D^r ROSENHEIM.- Cela devrait être III comme GARDASIL 4 initialement, quand cela avait été utilisé chez la femme. C'était III. Je ne vois pas pourquoi faire de différence entre la femme et l'homme.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous étions à V.

M. le D^r ROSENHEIM.- Nous étions à V pour le 9. Mais nous sommes dans la situation de GARDASIL 4. C'est une nouvelle situation chez l'homme. Nous repartons à zéro.

██████████, pour la HAS.- Le fardeau est un peu différent.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je vois. La parité n'est pas dans les deux sens !

M. Le P^r THIERRY.- Je voulais savoir si la mention de demande d'un remboursement à 100 % est uniquement réservée aux vaccins ou pourrait être étendue à d'autres médicaments.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Le 100 % est déjà proposé dans certains de vos avis, notamment en cancérologie.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous passons au vote.

Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité (20 voix).

Nous passons à l'ASMR. Je comprends que l'ASMR V pose problème dans la mesure où il y a une nouvelle indication. C'est un progrès thérapeutique, indéniable, de prévention. Cela n'a pas échappé au laboratoire qui a demandé un ASMR IV.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour l'ensemble de la population, fille et garçon.

M. LE PRÉSIDENT.- Je vois mal comment avec un même vaccin... Si nous faisons une différence fille/garçon, c'est une catastrophe.

M. le P^r GUEYFFIER.- Chez les garçons, il n'y a pas de comparateur, mais chez les filles ?

[REDACTED], pour la HAS.- CERVARIX.

M. LE PRÉSIDENT.- CERVARIX, ce n'est pas GARDASIL en termes de couverture.

[REDACTED], pour la HAS.- Je le disais, il y a une recommandation de vaccination préférentielle avec GARDASIL 9. CERVARIX reste indiqué et recommandé et peut être utilisé chez la femme, notamment dans un contexte, mais nous y revenons par la suite, où il y a des pénuries au niveau national en vaccin HPV et en GARDASIL qui sont attendues.

M. LE PRÉSIDENT.- Compte tenu de ces précisions, nous allons passer au vote. Comme certains se sont exprimés en faveur d'un ASMR III, nous y allons sans distinguer fille garçon.

[REDACTED], pour la HAS.- Dans ce cas, c'est un ASMR dans la stratégie de prévention.

M. LE PRÉSIDENT.- Qui est pour un ASMR de niveau III ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR III : 13 voix

ASMR IV : 6 voix

ASMR V : 1 voix

M. le P^r NIAUDET. Quelles sont les conséquences sur le fait de passer de IV à III au point de vue ASMR ? Cela ne va pas modifier le prix ?

[REDACTED], pour la HAS.- Nous vous laissons poser la question au CEPS.

M. le P^r NIAUDET. Nous pouvons imaginer que le laboratoire demande une augmentation de prix ?

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- C'est plus qu'une imagination. C'est évident. Cela va être contre-productif, avec un accord de prix plus difficile à trouver.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce sont toujours des négociations compliquées qui nous dépassent.

M^{me} LAFOREST-BRUNEAUX, pour la DGOS.- Sur l'ASMR III, il peut y avoir une garantie de prix européenne, du coup un alignement sur le prix pratiqué dans d'autres pays européens. Cela peut être une exigence.

M. le D^r ROSENHEIM.- Le CEPS a un argument simple. La population cible va être multipliée par deux, donc le prix peut être divisé par deux.

M. LE PRÉSIDENT.- Le laboratoire demande un ISP.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous l'aviez accordé lors de la précédente évaluation.

M. LE PRÉSIDENT.- Qui est pour un ISP ?

(Il est procédé au vote.)

Maintien de l'ISP : unanimité.

M. le P^r NIAUDET.- Je reviens là-dessus. Le fait de mettre un ASMR III peut théoriquement augmenter le prix. Je suis désolé, mais je reviens sur mon vote.

M. Le D^r BINARD.- On ne vote pas en fonction du prix !

M. le P^r NIAUDET.- Avant de voter sur l'ASMR, il fallait avoir les explications sur les conséquences possibles de modifier l'ASMR.

M. LE PRÉSIDENT.- Ma réponse me paraît claire. Les négociations avec les CEPS sont extrêmement compliquées. Cela ne veut pas dire que le prix va augmenter. Nous ne prenons pas en compte cette notion dans notre commission. Quand nous ferons des intercommissions avec la CEESP, le prix sera discuté en même temps.

M. le P^r NIAUDET.- J'argumente dessus. Il y a des gens qui ne sont pas pris en charge. Ce n'est pas un remboursement à 100 %. Pour ceux qui n'ont pas de mutuelle, cela va augmenter. Nous sommes là pour favoriser la vaccination. C'est bien ce que nous exprimons.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est la suite du raisonnement et sans doute le plus important, c'est-à-dire la mise à disposition du vaccin quel que soit le niveau de revenus des patients. C'est pourquoi [REDACTED] proposait que nous souhaitons que le remboursement soit de 100 %. Nous allons voter sur cette annotation particulière apportée à notre avis disant que nous souhaitons que le remboursement soit de 100 % pour la mise à disposition large du vaccin.

(Suite inaudible, conversation croisée près de la sténo)

Qui est pour que nous indiquions que nous souhaitons que le remboursement soit de 100 % ?

(Il est procédé au vote.)

Unanimité (20 voix) pour un taux de remboursement à 100 %.