



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 13 mai 2020

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. EFLUELDA – Inscription

M. LE PRÉSIDENT.- Merci à nos experts, chefs de projet, vice-président de la CTV de nous avoir rejoints. Nous allons pouvoir aborder le dossier EFLUELDA.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous n'avons pas de départ.

M. LE PRÉSIDENT.- Sur l'ordre de vos interventions, qu'est-ce que vous avez décidé ? [REDACTED] ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je fais un propos introductif. J'avais expliqué le fonctionnement par mail sur l'évaluation du vaccin. Il a été vu hier en CTV et aujourd'hui en CTV. C'est pourquoi nous accueillons les membres de la CTV et les chefs de projet et chefs de service du CESSP, en charge de la CTV, pour expliquer les données. La pandémie COVID a obligé la HAS à sécuriser la campagne de vaccination dès maintenant. Nous avons reçu une saisine de la DGS pour rendre un avis sur ce vaccin dans un délai extrêmement court. C'est pourquoi nous le voyons comme cela.

Le laboratoire a revendiqué devant la CTV une recommandation préférentielle de vaccination chez les patients âgés de 65 ans et plus. Je laisse la CTV expliquer leur recommandation qui est en défaveur. Vous avez à évaluer le SMR, l'ASMR et l'ISP. Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau III et un ISP.

Je passe la parole à [REDACTED] ?

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour ces précisions importantes.

[REDACTED], pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez la demande d'inscription de Sanofi Pasteur pour le vaccin EFLUELDA, vaccin quadrivalent haute dose qui a obtenu une AMM le 2 avril 2020 selon une procédure décentralisée dans l'immunisation active des personnes âgées de 65 ans et plus en prévention de la grippe.

C'est un vaccin inactivé cultivé sur œuf embryonné et dosé à 60 µg d'hémagglutinine pour chaque souche virale. C'est une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste agréée aux collectivités dans l'indication de l'AMM.

Le vaccin a été exclusivement développé pour les personnes de plus de 65 ans pour répondre à une moindre efficacité des vaccins traditionnels dans cette tranche d'âge.

Je m'interromps une seconde. J'avais préparé un diaporama, vous voulez que je partage ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Tu peux tenter, mais je l'ai fait suivre à tous les membres. Le souci, c'est qu'avec un partage, cela peut planter.

██████████, pour la HAS.- Je ne tente pas, mais vous pouvez ouvrir le diaporama avec le résultat des études que je vais brièvement rapporter.

L'évaluation d'EFLUELDA repose essentiellement sur des données d'une étude d'immunogénicité de phase III, étude de non-infériorité comparant le vaccin quadrivalent haute dose au vaccin trivalent haute dose, FLUZONE HD, disponible aux États-Unis depuis 2009. Cette étude a démontré la non-infériorité du vaccin quadrivalent pour les quatre souches vaccinales en termes de ratio des moyennes géométriques des titres en anticorps inhibant l'hémagglutination et en termes de taux de séroconversion par rapport au vaccin trivalent haute dose ainsi que la supériorité du vaccin quadrivalent pour la souche additionnelle non contenue dans le vaccin trivalent haute dose sur les mêmes critères.

L'étude a été considérée comme satisfaisante par l'EMA pour satisfaire aux conditions d'immunobridging, permettant d'assimiler les résultats obtenus à haute dose avec le vaccin trivalent haute dose au vaccin quadrivalent haute dose.

Une autre étude a été menée chez les patients de plus de 60 ans. Elle est actuellement en cours en Europe. Elle a comparé le vaccin quadrivalent haute dose au vaccin quadrivalent dose standard pour montrer la supériorité du vaccin quadrivalent haute dose versus le vaccin quadrivalent dose standard en termes de ratio des moyennes géométriques des titres en anticorps. C'était à l'issue d'une analyse intermédiaire et les résultats finaux, notamment pour la sécurité, sont attendus pour novembre 2020.

L'ensemble des autres études dont je vais faire mention ensuite ont été réalisées avec le trivalent haute dose essentiellement aux États-Unis. Il y a une étude d'immunogénicité de phase III, démontrant la supériorité du vaccin trivalent haute dose versus le vaccin trivalent dose standard pour deux des trois souches vaccinales (H1N1 et H3N2) et non-infériorité pour la souche B, en termes de séroconversion et de rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps. Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse.

Par ailleurs, une étude d'efficacité de phase IIIb, pivotale de grande ampleur, a été réalisée sur deux saisons grippales aux États-Unis et a conclu à la supériorité du vaccin trivalent haute dose par rapport au trivalent dose standard sur la prévention des cas de grippe virologiquement confirmés avec une efficacité relative de 24 %, critère de jugement principal.

Cependant, la supériorité n'a pas été atteinte selon la définition retenue pour définir les cas de grippe, en particulier les cas de grippe confirmés par culture. Si l'étude n'a pas été désignée pour cela, on observe une différence notable d'efficacité selon les souches vaccinales, même si certaines souches ont peu circulé au cours des deux saisons grippales, notamment la souche H1N1 et la souche de lignée B Victoria.

Les analyses exploratoires par sous-groupe ne montrent pas de différence statistiquement significative selon les groupes d'âge ou selon la présence de comorbidités associées. D'autres analyses exploratoires ont étudié le risque de pneumonie, d'affection cardiorespiratoire ou d'hospitalisation dans les 30 jours d'un syndrome grippal. Ils n'ont été réduits significativement

que pour les cas de grippe confirmés ou non biologiquement. Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée pour les cas de grippe confirmés biologiquement.

D'autres études ont été menées avec le trivalent haute dose en post-commercialisation. Il s'agit principalement d'études comprenant un essai pragmatique randomisé par grade réalisé en maison de retraite, concluant à la supériorité du vaccin trivalent haute dose par rapport au vaccin trivalent dose standard dans une population de près 50 000 résidents de maison de retraite bénéficiant de l'assurance Medicare aux États-Unis avec une réduction relative statistiquement significative de 12,7 % de l'incidence des hospitalisations pour affection respiratoire, critère de jugement principal de l'étude, soit environ 200 personnes à vacciner pour éviter une hospitalisation supplémentaire pour affection respiratoire par le biais de ce vaccin haute dose.

Dans cette étude, ont également été retrouvées une réduction relative des hospitalisations pour pneumonie de 20,9 % et une réduction relative de 8,5 % des hospitalisations toutes causes.

Par ailleurs, aucune différence n'a été observée sur la mortalité toutes causes ou le déclin fonctionnel.

Plusieurs autres études de cohorte, rétrospectives, ont été menées sur le trivalent haute dose versus le trivalent dose standard. Ces résultats confirment dans leur majorité les résultats observés dans les essais avec une réduction d'environ 24 % du cas de grippe confirmée et une réduction variant de 9 à 24 % des hospitalisations pour grippe ou affection respiratoire par rapport au vaccin trivalent dose standard même si les résultats fluctuent en fonction des saisons grippales et des souches circulantes.

Certaines études montrent également une efficacité sur la mortalité alors qu'un tel effet n'a pas été observé dans les essais cliniques.

Une méta-analyse incluant des résultats d'essais cliniques et des résultats des études observationnelles a confirmé les résultats sur la supériorité du vaccin trivalent haute dose, les réductions des cas de grippe confirmés et les hospitalisations pour affection respiratoire. Elle n'a pas retrouvé d'effet sur la mortalité. Sur les hospitalisations toutes causes, on note une forte hétérogénéité limitant l'interprétation des résultats.

J'en viens au profil de tolérance de ce vaccin haute dose quadrivalent. Nous constatons une réactogénicité plus importante par rapport au vaccin trivalent haute dose, tant locale que systémique, avec plus de douleurs au point d'injection, d'érythème, de myalgies ou de céphalées. Nous ne notons pas plus d'événements indésirables graves en fréquence.

De même, le vaccin trivalent haute dose par rapport au vaccin trivalent dose standard présente une plus forte réactogénicité avec 15 % de plus de douleur au point d'injection et 5 % de plus de réactions locales ou de myalgie et de céphalée. Ces effets sont observés la plupart du temps dans les suites de la vaccination, mais cela évolue favorablement quelques jours après la vaccination. Il n'y a pas eu de décès considérés comme liés au vaccin ou de signal particulier sur

l'apparition de syndrome de Guillain-Barré ou de paralysie faciale survenue dans les essais mais considérée comme non liée au vaccin au vu du délai d'apparition par rapport à la vaccination.

Voilà, j'ai exposé les principaux éléments en termes de données disponibles. Comme Mathilde l'a rappelé, la CTV a évalué le dossier à la demande expresse du cabinet du Ministère de la Santé et des Solidarités qui a souhaité, dans le cadre de la pandémie de COVID, sécuriser dès à présent la campagne de vaccination antigrippale de l'hiver prochain et diversifier l'offre de vaccins disponibles. La CTV a préconisé l'introduction de ce vaccin dans les indications de son PNI-M dans le calendrier vaccinal au même titre que les autres vaccins.

Je laisse la parole à Claire Roubaud, gériatre et membre de la commission, et au Professeur Floret pour exposer les différents éléments de décision de la Commission Technique des Vaccinations réunie hier.

M^{me} ROUBAUD-BAUDRON.- Je suis gériatre au CHU de Bordeaux. Je vais essayer de rapporter ce qui a été dit hier.

Nous nous sommes attachés à rappeler la gravité de la grippe dans la population âgée, qui peut être responsable de morbidité et mortalité de manière directe par des détresses respiratoires aiguës ou indirectement par des surinfections bactériennes, des événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, AVC). Il n'est pas rare de voir également des patients hospitalisés pour une perte d'indépendance fonctionnelle, un syndrome confusionnel ou une chute. Le seul facteur précipitant retrouvé, c'était la survenue de grippe auparavant. Donc la grippe peut avoir des conséquences sur l'autonomie et peut induire une institutionnalisation.

Nous avons des moyens de réduire l'incidence de la grippe, que ce soit les mesures barrières, l'utilisation d'antiviraux préemptifs ou préventifs et la vaccination. La réponse vaccinale est moins bonne chez le patient âgé que chez le patient jeune. C'est avec une attention particulière que nous avons étudié le dossier de ce vaccin haute dose dans la population des plus de 65 ans.

La question posée était de savoir si ce vaccin tétravalent haute dose devait être préférentiellement utilisé chez les patients âgés. Les données qui nous ont été données par le laboratoire ne permettent de faire qu'une comparaison par rapport au vaccin trivalent dose standard alors qu'il y a d'autres types de vaccins, certains produits sur culture cellulaire ou avec des adjuvants. Cela a limité un peu la comparaison.

Comme [REDACTED] l'a rapporté, l'immunogénicité induite par le vaccin est effectivement à haute dose plus importante qu'à dose standard. Pour l'efficacité, globalement, toutes les données vont dans le même sens sur une incidence diminuée des cas de grippe avec le vaccin haute dose par rapport au vaccin dose standard et une diminution des hospitalisations.

Une des études importantes qui portait sur 50 000 résidents en EHPAD montrait moins de cas de grippe et moins d'hospitalisations pour pneumonie avec le vaccin haute dose trivalent par rapport au vaccin dose standard trivalent. C'est un résultat important, d'autant que la couverture vaccinale dans les EHPAD américaines contre le pneumocoque est bien plus

importante qu'en France. Il est à craindre qu'on ait plus de surinfections à pneumocoque, du fait d'une couverture vaccinale antipneumococcique moins bonne en France. C'était plus en faveur d'un effet du vaccin important en France.

Il y a effectivement une meilleure réponse du vaccin trivalent haute dose par rapport au vaccin trivalent dose standard. Tous les éléments d'efficacité vont dans le même sens de diminution du nombre de cas et d'hospitalisations. Il a été dit hier en CTV que l'efficacité absolue semblait modérée.

Pour la tolérance, les données sont plutôt rassurantes. Il y a plus de signes locaux et systémiques dans les jours qui suivent la vaccination, mais ça semble être en lien avec une meilleure réponse immunitaire. Ce qui a été dit pendant cette commission, c'est que l'on déplorait le fait de ne pas avoir pu mener une étude de coût/utilité indépendante. Le temps ne nous a pas permis de le faire.

Finalement, ce vaccin (je vais laisser M. Floret conclure) est plus efficace chez les patients de plus de 65 ans. Les données vont en ce sens, mais il est difficile de donner l'exclusivité alors que la comparaison n'a pas été faite avec tous les vaccins disponibles.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci. Daniel, tu as la parole.

M. le Pr FLORET. - Effectivement, hier, à la CTV, il y a eu un consensus pour dire que, bien sûr, ce vaccin devait être utilisable dans le contexte de la politique vaccinale vis-à-vis de la grippe en France. Il n'y a pas de discussion. L'essence de la discussion a porté sur la revendication de la firme, c'est-à-dire d'avoir une recommandation préférentielle.

Une recommandation préférentielle, qu'est-ce que cela signifie ? Cela veut dire que les patients de plus de 65 ans recevraient un bon pour ce vaccin et ne pourraient être vaccinés qu'avec ce vaccin.

Il nous a semblé que nous n'avions pas les éléments pour aller si loin.

Comme l'a rappelé M. Floret, toutes les données montrent qu'il y a une supériorité de ce vaccin par rapport au vaccin trivalent avec dose standard, chez les patients de plus de 65 ans, mais ce delta d'efficacité de 24 % est un surcroît d'efficacité par rapport à une efficacité de base de 50 %. En matière d'impact, ce n'est pas aussi important que cela. C'est le premier point.

Deuxième point, il y a quand même un doute sur l'impact de la vaccination avec ce vaccin lorsque la souche qui circule n'est pas H3N2. Les études montrent que cela marche bien sur cette souche. La supériorité de ce vaccin, par rapport aux doses standard, sur H1N1 et les souches B n'est pas établie. D'ailleurs, une étude a été faite aux États-Unis sur deux années consécutives. L'année où H3N2 a circulé, il y a eu un surcroît très net d'efficacité, mais l'année suivante, où H1N1 a circulé, il n'y a pas cette supériorité. L'impact n'est donc pas si important.

D'autre part, il existe un certain nombre de vaccins dits améliorés contre la grippe (et nous en avons besoin). Parmi ceux-ci, il y a FLUCELVAX, vaccin produit sur milieu cellulaire. Il y a un vaccin contenant un adjuvant le MF53. Il n'est pas actuellement disponible en France, mais il est utilisé dans d'autres pays, notamment en Angleterre où il est recommandé d'utiliser ce vaccin adjuvé ou le vaccin à haute dose, de manière libre. Nous n'avons pas comparé ces vaccins.

Par ailleurs, nous allons avoir à évaluer dans les mois qui viennent un nouveau vaccin, vaccin recombinant utilisé aux États-Unis, qui semble également montrer une supériorité par rapport aux vaccins habituels.

Si nous faisons aujourd'hui une recommandation préférentielle, d'abord, on pourrait nous critiquer parce que nous ne l'avons pas comparé aux autres vaccins améliorés, et d'autre part, cela nous mettrait en difficulté au prochain coup, s'il s'avère que ce vaccin recombinant a bien une meilleure efficacité que les vaccins standard.

Enfin, il nous semble difficile de faire une recommandation aussi forte sans avoir d'étude médico-économique. Or, l'évaluation a été précipitée à la demande de la DGS. Nous n'avons pas dans cet intervalle la possibilité de mener une étude médico-économique indépendante, puisque parmi celles qui existent dans la littérature (cinq ou quatre ont été financées par le laboratoire. Donc on n'a pas d'étude médico-économique indépendante.

La recommandation de la CTV est que, bien sûr, le vaccin doit être utilisable en France. Il a l'AMM à partir de 65 ans. Il doit être utilisé dans le cadre de son AMM. On doit reconnaître que le vaccin a une supériorité par rapport au vaccin standard, mais nous n'avons pas souhaité aller jusqu'à une recommandation préférentielle entraînant les conséquences données au début.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci pour tes propos très clairs et très prudents et rassurants.

Je ne sais pas si [REDACTED] veut ajouter quelque chose.

[REDACTED], pour la HAS. - Non, tout est dit. Nous avons reçu beaucoup de contributions d'associations de patients et une contribution d'une partie prenante. Nous pourrions passer la parole aux représentants des associations de patients.

M. LE PRÉSIDENT. - Nous leur cédon la parole tout de suite. [REDACTED], il ne faut pas nous abandonner, il y aura des questions après l'avis des associations de patients.

M^{me} SIMONIN. - Nous avons reçu sept contributions pour ce vaccin, émanant d'associations réparties sur toute la France, surtout dans le champ des maladies cardiovasculaires, des opérés du cœur...

Je vais les citer, et j'ai fait un tableau récapitulatif pour les synthétiser.

Il y a Atout Cœur Vendée, association agréée, Atout Cœur Maine-et-Loire, agréée également, l'Aspic 31, association pour les patients insuffisants cardiovasculaires dans la Haute-Garonne,

non agréée, Cardio Franche-Comté, agréée, membre de l'alliance du cœur, les opérés du cœur et maladies cardiaques de Savoie, agréée, l'Alliance du cœur de Paris, agréée, et l'Alliance du cœur Nord, agréée.

Sur le fardeau de la maladie, ils décrivent des fatigues, une difficulté respiratoire, de l'essoufflement, souvent, pour ces patients, la perte d'emploi, un impact familial. Jusque-là, ils avaient accès à VAXIGRIP TETRA qui diminue les effets de la grippe, mais la grippe a un impact important sur ce type de patients, qui entraîne des hospitalisations en soins intensifs, des difficultés respiratoires, des pneumonies, qui sont très délétères pour cette population.

Leur espérance dans le vaccin, c'est une efficacité plus grande que jusque-là et une meilleure couverture. Ils décrivent un espoir pour régler le problème de la grippe et avancent sur ce point.

J'en ai terminé.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.

Maintenant, nous pouvons débattre au sujet du médicament. Les choses ont été précisées. Je ne suis pas certain qu'il y ait beaucoup de questions, mais certainement.

Je cède la parole à Olivier Saint Jean.

M. Le Pr SAINT JEAN.- Je partage la vision du dossier présenté. Le rationnel scientifique d'augmenter les doses pour améliorer la réponse immunitaire, notamment chez les patients très âgés, était intellectuellement séduisant, mais quand les résultats de vaccins trivalents haute dose sont arrivés, nous étions déçus. Même si les valeurs relatives d'amélioration du taux d'hospitalisation ou de grippe peuvent sembler importantes, en bénéfice absolu, c'est très modeste.

Le sujet est entier. Ce n'est peut-être pas la bonne voie pour améliorer la réponse vaccinale. La demande du laboratoire est compliquée. Il n'y a aucune comparaison avec les autres vaccins tétravalents. Dans ces conditions, nous ne pouvons pas accéder à leur désir de valorisation particulière.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. C'est très clair. Je suis d'accord.

M. Le Pr GUILLOT.- La lecture du dossier et l'analyse par la Commission Technique des Vaccinations sont assez limpides sur le fait que nous ne pouvons pas avoir de recommandation d'usage préférentiel sur le vaccin.

Il serait bien que dans les recommandations de la Commission, nous réinsistions sur le fait qu'il y a plusieurs voies pour que quelqu'un n'attrape pas la grippe. C'est la vaccination, mais c'est aussi que les sujets contacts soient vaccinés et utilisent les moyens de distanciation. Il faut le mettre.

Aujourd'hui, la couverture vaccinale chez les soignants, notamment en EHPAD, est relativement faible. Un des très bons moyens de ne pas avoir la grippe, c'est de ne pas être en contact avec des gens qui ont la grippe.

Outre la décision que nous prendrons par rapport à ce vaccin, il faut réaffirmer le fait que la vaccination des EHPAD sera plus large que simplement les personnes âgées. Cela concerne les enfants. Je n'ai pas retrouvé les études que citait Michel Rosenheim sur la campagne de vaccination chez les enfants en Écosse qui a permis de faire diminuer de manière considérable le nombre de patients âgés atteints. J'ai cherché, je n'ai pas trouvé et je n'ai pas pu joindre Michel, mais c'était remarquable.

Dans nos recommandations, comme nous avons l'habitude de le faire, il faut mettre ces éléments en plus de la décision prise sur le dossier.

M. LE PRÉSIDENT. - Je pense que la CTV insiste aussi dessus.

M. le P^r NIAUDET. - J'ai compris que nous ne pouvons pas faire de recommandation préférentielle, mais quand les personnes vont recevoir ce bon, qui va faire le choix sur le type de vaccin ? Est-ce le pharmacien ou la personne qui va demander tel ou tel vaccin ?

M. le P^r FLORET. - C'est une bonne question, d'autant que probablement le prix ne va pas être le même.

D'abord, ce qui est important à dire, c'est que le vaccin ne sera utilisable que chez les patients de plus de 65 ans. J'ai entendu les associations de patients parlant de gens ayant des pathologies cardiovasculaires avec perte d'emploi. Le vaccin n'a pas l'AMM avant 65 ans. Cela ne concerne pas les sujets à risque mais les personnes de plus de 65 ans.

Normalement, c'est le vaccinateur qui devrait pouvoir choisir sachant qu'il est quand même supposé savoir que ce vaccin a montré une certaine supériorité par rapport au vaccin standard. Normalement, c'est le vaccinateur, si tant est que cela aboutisse.

Je suppose que le même va réclamer un prix qui sera très supérieur au prix des vaccins standard. Je ne suis pas sûr que cela va passer. Il n'est pas sûr que les gens aient le choix. Mais s'ils avaient le choix, le vaccinateur va choisir.

M. le P^r NIAUDET. - Actuellement, les personnes reçoivent de la sécurité sociale un bon pour obtenir un vaccin et il n'y a pas de prescription médicale.

M. le P^r FLORET. - Tout à fait.

M. le P^r NIAUDET. - Cela pose réellement un problème de savoir s'il faut alors passer par un médecin pour que le pharmacien délivre celui-là plutôt qu'un autre.

M. le P^r FLORET.- Oui, c'est vrai. Actuellement, les pharmaciens achètent habituellement une marque de vaccin et délivrent le vaccin qu'ils ont. Est-ce que les pharmaciens seront incités à avoir les vaccins standard et le vaccin haute dose ? Je ne sais pas.

M. LE PRÉSIDENT.- Le prescripteur a tout de même la main.

M. le P^r NIAUDET.- C'est la remarque de Bernard. Après 65 ans, il n'y a pas de prescription, mais un bon pour.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je peux en témoigner.

M. le D^r LACQIN.- Nous, médecins généralistes, les patients, on ne les voit plus pour la grippe.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, vous le disiez tous.

M. le D^r LACQIN.- Ils vont à la pharmacie, le pharmacien délivre le vaccin et le patient va voir l'infirmière qui fait l'injection. Nous ne voyons plus les patients. Cela pose un vrai problème. C'est le pharmacien qui aura le choix du produit avec ce que cela implique sur le plan économique.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous ne parlons pas de problème d'argent, mais il est vrai que cela a cette conséquence. Daniel, vous évoquez en CTV le fait que c'est libre. Le pharmacien a la responsabilité de la délivrance de tel ou tel vaccin.

M. le P^r FLORET.- Ce vaccin n'est pas soumis à prescription médicale.

M. LE PRÉSIDENT.- Étais-tu étonné de l'absence de différence entre 65 et 74 ans et au-delà de 75 ans ou est-ce classique ?

M. le P^r FLORET.- Nous savons que l'immunosénescence est d'autant plus importante si nous sommes plus âgés. Nous pouvons comprendre que l'augmentation de la dose d'antigènes ait plus d'impact après 75 ans où le système immunitaire est moins réactif qu'avant.

M^{me} ROUBAUD-BAUDRON.- Hier, à la CTV, nous avons dit que, dans le compte-rendu, il serait précisé qu'il y avait une efficacité, certes modérée, plus importante chez les plus de 65 ans. La donnée sera disponible auprès des pharmaciens et des cliniciens qui seront informés. Nous n'avons pas pu faire du préférentiel pour toutes les raisons que nous avons énumérées, mais nous avons décidé dans ce compte-rendu d'exposer ce résultat. Il y aura une connaissance des cliniciens et des pharmaciens.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

M. le P^r THIERRY.- Ne devons-nous pas nous attendre à une adhésion largement plus grande de la vaccination antigrippale cet automne par rapport à habituellement ? Est-ce que cela doit influencer notre jugement ?

M. le P^r FLORET.- C'est une vraie question. En 2009, quand nous annonçons l'arrivée de la pandémie H1N1, les gens se sont rués sur les vaccins grippe saisonnière. C'était de très loin l'année où les couvertures vaccinales étaient les plus élevées.

Il est possible qu'avec le COVID, les gens aient une demande plus forte de vaccins grippaux. Ce serait une bonne chose, d'ailleurs. Mais cela pourrait également jouer dans le sens inverse. C'est imprévisible, mais c'est une éventualité possible.

M^{me} le D^r GARNIER.- Comme j'étais hier à la CTV, sur cette précision sur la prescription, dans le document préparatoire, je m'étais interrogée. Il était noté que c'était un vaccin sur prescription médicale, mais [REDACTED] a rectifié en disant que c'était facultatif. Effectivement, il n'y a plus de passage par un médecin. Quand le patient vient directement à la pharmacie, pour la prochaine saison, pour l'instant, les précommandes ont été faites. Les laboratoires ont certainement ajusté le stock en fonction de ce qui était attendu. C'était avant l'arrivée de COVID. C'est le point d'interrogation sur ce qui va se passer à la rentrée. Ce vaccin, s'il est disponible dès la prochaine saison, va peut-être permettre de combler s'il y a un problème de rupture comme nous avons eu sur la saison précédente sur les vaccins antigrippaux. Cela pourrait être un complément.

En tout cas, la DGS n'était pas sûre qu'il soit disponible dès la prochaine saison antigrippale, mais pour celle d'après, 2021, la question se posera aux pharmaciens de savoir dans quelle mesure ils pourront précommander ce vaccin et ils choisiront le vaccin haute dose ou le vaccin dose standard au moment de la vaccination du patient.

M. le D^r KOUZAN.- Je voudrais demander à la Commission Technique des Vaccinations s'ils ont en tête un chiffre de différence minimale cliniquement pertinente dans les efficacités de vaccination antigrippale. Par ailleurs, l'immunobridging est-il fréquent dans les dossiers ou exceptionnel ?

M. le P^r FLORET.- Non, l'immunobridging est courant, mais les firmes ne font pas cela comme cela. Elles font de l'immunobridging si les agences réglementaires considèrent que c'est pertinent. Nous pourrions considérer que l'immunobridging est acceptable.

M. le D^r KOUZAN.- Et quelle est la différence médicalement pertinente d'efficacité pour vous ?

M. le P^r FLORET.- Je ne comprends pas bien. Qu'entendez-vous par là ?

M. le D^r KOUZAN.- S'il y a un vaccin qui a 50 % d'efficacité, au-delà de quelle efficacité du concurrent on dit que la différence est pertinente, comme entre deux médicaments ?

M. le P^r FLORET.- Il faut savoir que les vaccins contre la grippe, c'est quand même des vaccins dont l'efficacité est moyenne pour ne pas dire médiocre. Tout ce qui améliore l'efficacité est quand même bienvenu.

Il me semble que ce delta d'efficacité de 24 % doit être pris en considération avec quelques nuances. Très honnêtement, je ne suis pas sûr que pour le H1N1 et les souches B il y ait un réel bénéfice. Mais il ne faut pas oublier non plus que la souche qui tue les personnes âgées, c'est le H3N2. Même si ce delta d'efficacité porte sur le H3N2, compte tenu du fait que c'est le virus grippal qui tue les personnes âgées, pour moi, c'est quand même pertinent.

M. Le P^r SAINT JEAN.- J'ai un commentaire. Je reste très réservé sur la manière d'exprimer la supériorité de la population des 65 ans et plus. Nous avons une preuve de pertinence faible sur les trivalents haute dose, mais rien sur les tétravalents. Si nous laissons passer le message que le tétravalent à haute dose c'est mieux chez les vieux, même sans détailler l'ampleur de l'effet, nous aurons des prescriptions systématiques et un discours pour donner cela et pas les autres.

Il n'y a pas d'étude comparative entre les tétravalents. La seule notion de « supériorité » (et j'y mets des guillemets, car en valeur absolue, c'est faible) ne concerne que les tétravalents. Il faut être très prudent sur la formulation de nos remarques.

M. LE PRÉSIDENT.- Daniel, tu peux répondre ? C'est une remarque importante compte tenu des résultats à notre disposition.

M. le P^r FLORET.- Je suis d'accord. Les tétravalents, d'accord, mais encore une fois, le tétravalent par rapport au trivalent, c'est l'ajout d'une souche B. Or, les souches B ne circulent pas toujours de façon très importante. Encore une fois, je ne suis pas convaincu que vis-à-vis des souches B, il y ait un vrai avantage à avoir du haute dose.

Mais encore une fois, c'est quand même important que le vaccin soit plus efficace vis-à-vis du H3N2 qui est le problème chez les personnes âgées.

Si nous avons refusé une recommandation préférentielle, c'est quand même bien que notre position est très nuancée, même si nous reconnaissons que ce vaccin est quand même probablement un peu mieux que le vaccin standard chez les personnes âgées.

M. LE PRÉSIDENT.- En partant du principe que c'est le fait que ce soit à haute dose pour l'essentiel qui t'intéresse.

M. le P^r FLORET.- Tout à fait.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est une nuance.

M. Le P^r MERCIER.- Daniel, nous nous demandons pourquoi, malheureusement, en France, on ne recommande pas la vaccination systématique des enfants, qui sont une source contaminante non négligeable. J'ajoute les soignants. C'est un problème de couverture vaccinale. Plus nous couvrirons la couverture vaccinale de l'enfance jusqu'à la sénescence, plus nous préviendrons les choses. Il y a peut-être à faire passer un message. Nous avons une alternative entre liberté de penser, liberté de se faire vacciner et intérêt collectif. Le confinement que nous venons de

vivre, pour une autre maladie virale, montre bien que liberté et intérêt collectif sont parfois contradictoires.

M. le P^r FLORET.- Sur la problématique des enfants, sans être méchant, je rappelle que si nous n'avons pas à ce jour envisagé une vaccination systématique des enfants, c'est parce que nous n'avons pas le vaccin des enfants qui est le vaccin vivant nasal. Je ne rappelle pas pourquoi nous ne l'avons pas.

Sur la stratégie de vacciner des enfants pour protéger les adultes, les Anglais ont développé cette stratégie et nous commençons à avoir des données montrant qu'effectivement, en vaccinant les enfants, avec une couverture vaccinale correcte, comme ils peuvent l'avoir en vaccinant dans les écoles, nous avons un effet indirect pour la protection des adultes et notamment des personnes âgées. Nous commençons à avoir ces données mais il n'y a pas longtemps.

Si nous voulons adopter une stratégie de vacciner des enfants, il faut avoir vraiment les données pour montrer que cela marche. Les Anglais le montrent. Deuxièmement, il faut avoir le vaccin acceptable chez les enfants, c'est-à-dire le vaccin vivant administrable par voie nasale, le seul ayant démontré une supériorité par rapport au vaccin standard. Puis, il faut avoir la certitude que si nous adoptons la stratégie vaccinale en France nous aurions une couverture vaccinale suffisante pour avoir une immunité de groupe. Si nous avons une couverture vaccinale de 10 % chez les enfants, il n'y aura pas d'immunité de groupe. Cela n'aura servi à rien.

Cette question avait été débattue par le CTV d'avant. Il avait dit que c'était une bonne stratégie, si c'est démontré efficace, si nous avons le vaccin vivant nasal et si nous avons la certitude d'avoir une couverture vaccinale élevée chez les enfants.

M. LE PRÉSIDENT.- Dans les conclusions que vous faites, pour ce genre de dossier, le rappelez-vous ? De temps en temps, nous émettons des vœux, même si ce sont parfois des vœux pieux. Dans la rubrique stratégie thérapeutique ou prise en charge, il nous arrive de le dire, même si nous n'avons pas la possibilité. Vous le dites ou pas ?

M. le P^r FLORET.- Nous n'avons pas débattu de cette question. Nous avons dû prendre une position en urgence sur un vaccin, etc. Il est tout à fait envisageable. Dans le programme de la CTV, un certain nombre de dossiers ont été listés. Il y avait la révision de la stratégie vaccinale contre la grippe. Ce n'est pas dans les priorités et ce n'était pas discutable dans ce cadre.

M. LE PRÉSIDENT.- Non, mais cela te choque si nous le rappelons dans la stratégie ou la conclusion ?

M. le P^r FLORET.- Je serai content que la CT dise qu'une stratégie vaccinale visant les enfants serait à reconsidérer. Je trouve que ce serait très bien.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela a déjà été fait assez récemment dans le cadre de l'évaluation des traitements curatifs et prophylactiques vus, notamment le DECTOVA. Vous aviez marqué

que vous rappeliez que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace, et considérant que les enfants sont le principal vecteur du virus et des épidémies associées, vous sollicitez la révision de la stratégie vaccinale actuelle consistant à vacciner les personnes à risque de complications.

Nous pourrions l'ajouter, mais vous l'avez déjà fait récemment.

M. LE PRÉSIDENT.- Raison de plus ! La pédagogie, c'est cela : c'est répéter.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Et évoluer, aussi, pour la Commission.

M. LE PRÉSIDENT.- Dernière question.

M. le D^r SILVESTRE.- J'ai une incompréhension profonde sur l'indication. Pourquoi le réserver au plus de 65 ans et ignorer les adultes à risque (cardiaques, diabétiques, etc.) ?

M. LE PRÉSIDENT.- C'est l'AMM.

M. le D^r SILVESTRE.- Que veut dire une AMM limitée comme cela ?

M. le P^r FLORET.- C'est le fait que le vaccin n'a absolument pas été évalué dans ce sens. Les essais cliniques qui ont été faits avec ce vaccin ont porté exclusivement chez les personnes de plus de 65 ans. Aujourd'hui, il n'y a aucune donnée ni d'efficacité ni de tolérance dans la population des personnes de moins de 65 ans.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour Patrick Silvestre, la CT est tributaire des AMM. Vous devez évaluer un médicament dans le cadre de l'AMM pour le mettre à disposition. C'est aussi une stratégie du laboratoire de faire ce développement précisément chez ces patients.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela ne nous revient pas.

Merci à Daniel, [REDACTED] et Claire de nous avoir éclairés.

Nous allons passer au vote. La demande du laboratoire était SMR important et ASMR III et ISP. Nous votons en bloc. Pour ISP, c'est une attitude que nous avons habituellement pour la vaccination.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dès lors que vous attribuez un SMR important, la doctrine prévoit de reconnaître un ISP pour la vaccination au regard (cela va sans dire) de l'impact sur la santé publique.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons voter en bloc sur ISP, pour ou contre, le niveau de SMR et l'ASMR.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il faudrait libérer nos invités de la CTV.

M. le P^r FLORET.- J'envisageais de le faire. Bonne continuation.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour le temps passé, les exposés riches et votre présence.

(Les représentants de la CTV quittent la visioconférence.)

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour l'ISP : unanimité - 22 voix.

SMR important : unanimité - 22 voix.

ASMR V : unanimité - 22 voix.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut préciser que nous ne sommes pas partisans d'une recommandation préférentielle. Cela doit figurer dans l'avis. C'est peut-être déjà dans le document de la CTV.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous endossez les recommandations de la CTV. Dans la mesure où le SMR intègre un critère sur la place dans la stratégie, bien évidemment, ce sera celle définie dans la CTV avec un renvoi. Nous voyons une parfaite harmonie dans l'appréciation des données.

M. LE PRÉSIDENT.- Travail remarquable, avec les mêmes regrets. Des études manquent : tétravalent haute dose versus la dose classique.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous ne pouvons pas adopter ce vaccin aujourd'hui, puisque la recommandation de la CTV doit être endossée par le Collège qui pourrait avoir lieu la semaine prochaine, mais le calendrier est en cours. Dès qu'il l'aura fait, nous procéderons à une adoption par voie électronique de ce projet d'avis, avec les conclusions édictées aujourd'hui, pour que le projet d'avis puisse être envoyé très rapidement au laboratoire pour la phase contradictoire.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons dit que nous ajouterions la phrase citée à propos d'un autre vaccin. La Commission de la Transparence doit insister sur la vaccination des plus jeunes, qui sont des réservoirs à virus.

M^{me} le D^r DEGOS.- Et des soignants.

M. le P^r GUILLOT.- Oui.

M. LE PRÉSIDENT.- Ils sont plus indisciplinés.

M^{me} le D^r DEGOS.- Pour les soignants, c'est proposé, mais ils n'y vont pas.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il faut reprendre ce que vous aviez écrit pour le zanamivir injectable pour revoir cette stratégie et rappeler l'importance de la vaccination, notamment chez les soignants. Ce sont deux messages différents à mettre en recommandation.

M. LE PRÉSIDENT.- Les soignants, c'est classique. Il faut le dire. Mais les plus jeunes, il faut le redire.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous prenons et vous voterez par voie électronique.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous aviez rappelé aussi que la Commission souligne l'intérêt de la mise à disposition d'un vaccin grippal supplémentaire pour étoffer l'offre vaccinale en matière de prévention contre la grippe saisonnière. N'est-il pas pertinent de le rappeler ou le mentionner dans l'avis ? Pour souligner l'intérêt de la mise à disposition du vaccin qui présente un profil d'immunogénicité amélioré intéressant par rapport au vaccin existant.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous allons rédiger le projet d'avis en ce sens. Le projet d'avis contiendra vos conclusions et en annexe la recommandation définitive de la CTV quand elle sera définitive. Si le process vous convient, nous essaierons de le généraliser pour l'ensemble des vaccins.