



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 mars 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. **RELENZA 5 mg/dose — Renouvellement d'inscription**

## 2. **TAMIFLU — Renouvellement d'inscription**

██████████, pour la HAS.- C'est un renouvellement d'inscription. RELENZA, c'est du zanamivir par voie inhalée. C'est un produit qui n'est plus mis sur le marché. Il a toujours son AMM en France. C'est pourquoi vous le voyez en renouvellement d'inscription, mais il n'est plus disponible sur le marché depuis un temps assez long, suite à la pandémie. Sa commercialisation n'est plus effective en France.

En France, actuellement, l'inhibiteur de neuraminidase commercialisé, c'est le TAMIFLU, l'oséltamivir par voie orale.

Nous avons reçu le rapport d'expert de Michel Rosenheim et nous avons comme rapporteur le professeur Saint-Jean et le professeur Mercier. Les indications des produits sont un peu différentes du produit que vous avez examiné précédemment. Ils disposent tous les deux de deux indications en traitement curatif de la grippe, mais également en traitement préventif, selon les recommandations officielles du Haut Conseil de la Santé Publique. C'est une phrase qui est précisée dans l'AMM.

Pour RELENZA, son AMM est à partir de cinq ans et pour TAMIFLU, c'est dès les nourrissons. Ils ont l'AMM dès le plus jeune âge.

Les recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique sont schématisées ici. Ils recommandent le traitement curatif chez des personnes à risques, soit parce qu'elles ont des formes compliquées d'emblée ou une grippe qui nécessite une hospitalisation. En préventif, la recommandation, c'est chez les sujets à risque, soit parce qu'ils sont à risques de complication, et cela correspond aux populations ciblées par la vaccination, ou soit parce que ce sont des personnes à risques en collectivité, et tout particulièrement dans les collectivités de personnes âgées.

Le HCSP rappelle que le traitement doit être initié le plus précocement possible sans attendre la confirmation virologique. Il souligne la place de la vaccination contre la grippe saisonnière, qui reste le pivot dans le cadre de la prévention de la grippe.

Voilà pour les recommandations.

Pour ce qui concerne les niveaux de SMR qui avaient précédemment été octroyés par la Commission, lors des derniers avis de renouvellement d'inscription datant de 2014, les SMR étaient différenciés en fonction du traitement curatif ou prophylactique de la grippe. Chez l'adulte et l'enfant, le SMR est faible actuellement dans le traitement curatif chez les sujets à risques. En prophylaxie, il est faible ou modéré selon le type de population à risque, faible dans les

populations à risques de complications que sont les enfants et adultes avec comorbidité et adultes de plus de 65 ans. Il est modéré dans les autres populations à risques dans les cas particuliers, type sujet vivant en collectivité, ayant une contre-indication à la vaccination, sujet immunodéprimé.

Le SMR est insuffisant dans les autres situations.

Pour les enfants de moins d'un an, ce qui concerne uniquement TAMIFLU, dans le traitement curatif, vous avez octroyé un SMR faible en période de pandémie et un SMR insuffisant en période d'épidémie ordinaire de grippe. Voilà pour les principaux éléments.

Lors de son avis de mars 2018, le Haut Conseil de la Santé Publique avait refait une analyse de la littérature. Il n'y a pas de données nouvelles par rapport à vos avis précédents. Ce sont des méta-analyses des données antérieures que vous aviez déjà examinées. Pour les données cliniques, je laisse la parole à nos experts et je compléterai en fonction.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci, [REDACTED].

**M. Le P<sup>r</sup> SAINT JEAN.-** C'est un sujet compliqué. Se mélanger à la fois des données scientifiques, des enjeux bien rappelés sur le British Medical Journal, sur la disponibilité des données, notamment autour de TAMIFLU, et ce qui se passe actuellement, qui est un peu compliqué.

Il faut rappeler qu'il y a un vaccin efficace. Son efficacité est renforcée si les populations qui ne sont pas à très haut risque sont vaccinées, et si dans les collectivités comme les EHPAD, les mesures d'isolement sont aussi efficaces. À ma connaissance, je m'inscris en opposition de l'expert, aucune donnée scientifique ne permet de dire que le TAMIFLU tel qu'il est donné dans les EHPAD ait le moindre effet scientifique, alors qu'il y a un papier dans le British Medical Journal publié dans les années 2000 qui montre que la vaccination des soignants, versus rien du tout, améliore de façon significative la mortalité.

C'est quand même un arrière-plan. Nous avons quelques mesures extrêmement efficaces, si jamais nous devons nous passer de ces médicaments.

Nous le mettons un peu dans le même paquet, tous les deux. Ils ont une double indication, le traitement et la prophylaxie. Quand nous regardons les données de la littérature sur le traitement, notamment les méta-analyses, il y en a deux importantes qui sont à mettre aux débats. Une est menée par la Cochrane et publiée dans le British Medical Journal en 2014 et une autre dans le Lancet de 2015. Elle a comme inconvénient d'avoir été financée par le laboratoire Roche. Cela pose question.

Les experts de la Cochrane avaient pointé du doigt une discordance entre les quelques données brutes des essais et ce qui a été publié. Cela les avait amenés à demander au laboratoire Roche de bénéficier de l'accès à la totalité des données en 2008. Quand ils l'ont eu, notamment sur une variable importante qui est l'existence de pneumopathie, nous commençons à être très stricts sur les critères, non pas de la pneumopathie auto-déclarée, mais de la pneumopathie objectivée

par cliché radiologique, et les effets étaient très différents. Cela a été un objet de débats particulièrement sensible.

Troisième point essentiel, nous nous intéressons dans les données à une variable de résultat principal, la sémiologie clinique. L'expert et les rapporteurs disent qu'elle est fragile. C'est une variable composite de « je peux continuer à vivre normalement, je n'ai pas mal aux muscles » etc. C'est une variable interrogeable avec une pertinence clinique voisine de zéro.

Sur les variables importantes qui sont la prévention des complications, l'analyse du Lancet laisse à penser qu'il y a un gain qui tourne autour de la possibilité d'avoir un traitement antibiotique et des hospitalisations toutes causes. Celles du British Medical Journal et de la Cochrane qui me semblent bien plus rigoureuses et qui portent sur beaucoup plus d'essais démontrent qu'il n'y a aucun effet, notamment lorsque nous sommes rigoureux sur les facteurs de pneumopathie.

Nous avons l'impression que, dans le traitement de la grippe, sur des populations sur lesquelles je reviendrai, le seul effet bénéfique est anecdotique en termes de durée et que sur les complications, il n'y a pas de preuve rigoureuse pour dire que cela protège de quoi que ce soit.

Les recommandations parlent de population pouvant tirer un bénéfice spécifique. Il n'y a aucune donnée qui permet de soutenir que, dans les populations ciblées, nous puissions avoir un effet particulier. Dans les populations d'immunodéprimés, de patients cancéreux, et sujets âgés, zéro étude spécifique n'a été menée. C'était facile de faire une belle étude dans ce domaine. Nous nous interrogeons sur pourquoi cela n'a pas été fait.

Sur le traitement prophylactique, c'est un peu plus compliqué. Nous avons, avec les deux produits, un petit zéphyr sur la prophylaxie des gripes symptomatiques. Quand je dis un petit zéphyr, on réduit de 55% le risque relatif. Les effectifs avec le TAMIFLU sont dans les populations traitées 1 500 personnes, dans les populations sous placebo, 900 personnes. Nous passons d'un risque de 2,5 % à 5,5 %.

Nous pouvons quand même être étonnés sur une pathologie qui est aussi contagieuse que dans un essai de prophylaxie sous placebo, nous n'avons que 5 %. Comme si ces populations n'étaient pas représentatives et que les conditions de contact n'étaient pas les mêmes.

Sur les populations qui sont plus intimes, notamment les compagnons de vie, les gens infectés, l'effet est un peu plus important, mais le taux de contamination est relativement faible et les effectifs sont faibles.

Ce qui me semble important, c'est que le fait que les formes asymptomatiques n'aient pas de prophylaxie dans les données est gênant. Ce sont les formes asymptomatiques qui sont à l'origine de la diffusion et de la contagiosité.

Je ne vois aucun effet significatif à ces produits qui ont, pour le zanamivir, zéro effet secondaire, mais pour le TAMIFLU, des effets digestifs qui concernent 20 à 25 % de la population, aujourd'hui, dans des populations à haut risque.

Je vote à pleine force sur un service médical rendu insuffisant.

Je termine par un dernier élément. Si les vaccinations des personnels soignants sont recommandées depuis longtemps, il y a une réticence chez les populations soignantes. Nous sommes à 50 ou 60 % des médecins vaccinés en gériatrie, et 30 à 40 % des soignants. Des travaux ont été faits sur pourquoi vous ne vaccinez pas, alors qu'il y a cette étude du BMJ qui démontre que quand les soignants sont vaccinés, cela réduit la mortalité. Parmi les éléments présentés, les soignants disent qu'il y a un traitement. C'est un argument qui les rassure et qui les renforce dans l'idée que s'ils ne se vaccinent pas eux-mêmes, il y a un traitement.

C'est dire la vérité sur les données que de donner un SMR insuffisant. C'est important en termes de santé publique et de présentation que ce qu'est la médecine de dire que les médicaments n'ont pas de place dans le panier de soins remboursables.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.** - Depuis des années, je me désespère de savoir que l'attitude du CTV en France est de recommander la vaccination au-delà de 65 ans, alors que les enfants contaminent les grands-parents. Les Anglais ont fait différemment et ont montré que cela réduisait. On est tous mortels. Un jour ou l'autre, la grippe ou le Coronavirus pourra nous précipiter de l'autre côté. C'est un vrai problème.

Il y a aussi un problème peut-être spécifiquement français. Les gens ne voient la vaccination que comme un bénéfice individuel et jamais le côté altruiste. Tout le monde sait qu'il faut une couverture vaccinale suffisante pour diminuer de façon significative les choses.

L'effet protecteur des sujets à risques, immunodéprimés ou autres, ne viendra que lorsque la collectivité s'empêchera de penser à son ego personnel et jouera collectif. C'est un vrai problème franco-français, me semble-t-il. Il n'y a pas que nous. C'est vraiment un problème sur la vaccination. Il faut que le CTV bouge là-dessus.

J'ai été très gêné dans le dossier RELENZA, zanamivir en inhalation. On citait une méta-analyse individuelle qui ne concerne pas le médicament, mais l'oséltamivir. Ce n'est pas très sérieux.

Par ailleurs, on nous rajoute un essai uni-centrique dans un centre canadien, où l'on veut nous faire gober que quatre mois d'inhalation quotidienne de zanamivir font mieux que la vaccination. Franchement, j'ai trouvé que, dans le dossier, ce n'était pas sérieux. Je n'avais pas envie de soutenir ce dossier.

J'ai des petits éléments sur le dossier oséltamivir, donc TAMIFLU. Il y a, semble-t-il, une différence entre une méta-analyse individuelle, qui concerne la pandémie H1N1, et dm09, et la grippe saisonnière. Les messages ne sont pas les mêmes dans la grippe pandémie. Cela semble avoir une réduction plus importante de mortalité, sauf si le laboratoire avait financé la méta-analyse.

Il y a eu un essai publié dans le Lancet 2020, avec un éditorial en page 5-6, sur un essai randomisé pragmatique et adaptatif multicentrique européen avec 3 266 patients. Ce sont des grippes pas sévères, traitées en ambulatoire. Cela raccourcit la durée des symptômes. Est-ce cliniquement

significatif ? Nous n'en savons rien. J'en doute. Mais ceci a été fait et nous ne pouvions pas passer cela sous silence.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.-** Avec TAMIFLU ?

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** Oui. Cinq jours. Le gros avantage du Baloxavir, c'est que c'est une dose unique qui fait aussi bien que cinq jours d'oséltamivir.

J'hésitais entre suivre les recommandations de la grande sagesse de la Commission de Transparence d'autrefois qui était de donner des ASMR faibles ou moyens en fonction des patients ou de dire qu'il n'y a rien dans le dossier et que cela irait en faveur d'un SMR insuffisant.

Pour répondre à Antoine, je rappelle le contexte particulièrement freudien dans lequel nous nous trouvions en 2009 avec la grippe H1N1. Grâce à M<sup>me</sup> Bachelot, nous étions en scaphandre pour voir les enfants qui arrivaient avec des grippes. Quand nous avons réalisé qu'ils venaient par gros paquets, et avaient pris le métro ou bus sans précaution particulière, nous avons cessé de faire le clown et nous avons fait des choses sérieuses.

Nous n'avons pas utilisé larga manu le TAMIFLU et ils ont tous guéri à peu près comme les autres. Nous sommes passés par différentes phases, j'ai peur que nous passions par les mêmes phases par les temps qui courent.

**M. Le P<sup>r</sup> SAINT JEAN.-** Sur la papier du Lancet de 2020, que j'ai mis dans le rapport, il y a quand même une petite analyse en sous-groupe, très exploratoire, lorsque l'on regarde les effectifs, qui essaie de séparer les patients âgés, en fonction de leur niveau de comorbidité et de l'antériorité des symptômes par rapport à la prise du médicament. Cela semble effectivement donner un temps un peu plus important de réduction des symptômes, mais les effectifs sont ridicules. Il est dommage que, sur un sujet aussi fréquent, qui touche autant de personnes âgées, nous n'ayons jamais eu la moindre étude de bonne qualité. Nous avons un sentiment d'un évitement phobique du laboratoire sur le sujet.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Pouvons-nous avoir l'avis de Michel Rosenheim ?

**[REDACTED] pour la HAS.-** Tout à fait. Il indique pour zanamivir et oséltamivir qu'en dehors d'une pandémie grippale, l'effet de ces produits est de l'ordre d'une diminution des symptômes chez l'adulte d'environ une quinzaine d'heures. Il considère que la taille de cet effet n'est pas suffisante pour justifier une prise en charge au titre de la solidarité nationale. Il proposerait un SMR insuffisant pour chacun des produits dans le traitement d'une épidémie ordinaire de grippe.

Lors d'une pandémie grippale, le minime effet de l'oséltamivir ou du zanamivir en prophylaxie sur l'incidence de la grippe symptomatique pourrait venir s'ajouter aux autres mesures de prévention, selon lui. Il proposerait dans ces situations de pandémie grippale un SMR faible pour chacune des spécialités dans le cadre de son AMM.

Il précise que le zanamivir n'est pas sur la liste des médicaments indispensables de l'OMS et que l'oséltamivir a été sorti de la liste principale des médicaments indispensables de l'OMS en 2017. Sa proposition serait un SMR insuffisant dans le cadre des épidémies habituelles de grippe, et de maintenir un SMR faible, uniquement en prophylaxie, dans le cadre des pandémies grippales.

**M. LE PRÉSIDENT.-** C'est une stratification différente de celle que nous avons. C'est un renouvellement d'inscription. C'était curatif faible, et préventif faible ou modéré pour les épidémies saisonnières.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> BRAGUER.-** Quel est le statut du TAMIFLU d'oséltamivir à l'étranger ? Est-il pris en charge ?

**[REDACTED], pour la HAS.-** Je n'ai pas la réponse. Je pense qu'il est pris en charge dans plusieurs pays européens, mais je n'ai pas la réponse à la question.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** Les recommandations américaines sont d'utiliser l'oséltamivir. Cela doit être remboursé, même si nous ne pouvons pas parler de remboursement aux États-Unis.

**M. Le P<sup>r</sup> THIERRY.-** Pouvez-vous donner le statut de l'oséltamivir au niveau de l'OMS ?

**[REDACTED], pour la HAS.-** Il fait partie de la liste secondaire. Je ne sais plus si elle s'appelle comme cela. Il a changé de liste. Il était sur la liste principale, et il est sur la liste dont je n'ai plus la terminologie. Il a dégradé d'une liste.

**M. Le P<sup>r</sup> SAINT JEAN.-** Sur la notion de stock en prévision de pandémie, aujourd'hui, où cela en est-il ? Si nous maintenons un service médical rendu non nul dans la pandémie, cela signifie-t-il que nous soutenons l'idée que les pays aient tous des stocks à renouveler régulièrement ?

**M<sup>me</sup> DESSAUCE, pour la CNAM.-** Je ne sais pas répondre. Il me semble que c'est plutôt une décision ministérielle. Nous obéissons.

**[REDACTED], pour la HAS.-** Pour répondre de façon précise, avant, c'était sur la liste principale des médicaments essentiels de l'OMS. Désormais, c'est sur la liste complémentaire.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.-** Pour avoir les idées bien claires, concernant l'oséltamivir, pour revenir strictement au dossier, les experts sont-ils d'accord pour dire qu'il y a la démonstration d'un effet sur la durée des symptômes, faible, mais démontré ? Je n'ai pas compris si c'était oui ou non, y a-t-il un effet démontré sur l'évolution des gripes sévères en termes de pneumopathie ou de décès ? Est-ce démontré ?

**M. LE PRÉSIDENT.-** Sur la durée, j'ai entendu 15 heures.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** Dans les deux méta-analyses publiées en 2014 et 2015, il y a une réduction de la mortalité avec un R à 0,81 et un p-value à 0,024. Un traitement précoce est associé à une réduction plus importante de la mortalité. Après le deuxième jour des symptômes, il n'y a plus

d'effet. Quant à la grippe saisonnière, cela raccourcit de quelques heures. Comme c'est une grippe saisonnière peu grave, cela a-t-il une valeur clinique ?

**M. LE PRÉSIDENT.-** Quand tu disais qu'il y avait un effet, était-ce dans une population particulière ? C'était une méta-analyse.

**M. Le P<sup>r</sup> SAINT JEAN.-** Sur la mortalité, c'est compliqué. La Cochrane dit qu'il n'y a pas de différence.

Quand nous regardons une maladie et que l'on veut faire un essai clinique d'un médicament, on s'interroge sur la pertinence de la variable choisie. Aujourd'hui, le problème de la grippe, c'est les complications respiratoires chez les gens jeunes et la morbidité sur les gens âgés. Pourquoi toujours utiliser cette variable sur le temps de symptôme qui est une variable qui est ni fait ni à faire ? Tout cela est biaisé. Finalement, s'interroger sur le fait que c'est significatif d'avoir 15 heures d'amélioration de symptôme, c'est passer à coter de ce qu'est cliniquement la grippe.

J'ai découvert la problématique de l'accès aux données. Si j'étais un sociologue de l'histoire des médicaments, je m'intéresserais au TAMIFLU. C'est passionnant. Dans le British Medical Journal, il y a des interventions qui assimilent ce dossier au casse du siècle à 20 Mds de dollars.

**M. le D<sup>r</sup> VANIER.-** Tout à l'heure, j'ai fait dans le gros sarcasme, car ce dossier m'énerve, mais je restreignais ce que je disais au plan curatif. Quand c'est diagnostiqué. Je rejoins la remarque d'Olivier sur le fait que le plus fou dans cette pathologie, c'est qu'il y a des stratégies de prophylaxie efficaces, avec un vaccin qui existe et des mesures barrières qui fonctionnent. Si nous continuons à envoyer des signaux comme quoi il existe un traitement curatif efficace, on continue d'alimenter les distorsions cognitives.

Mais il y a l'aspect prophylactique. Même si je crois que c'est le vaccin et une stratégie de vaccination qui auront les résultats, on ne change pas des représentations dans une société du jour au lendemain, et l'année prochaine, on ne va pas passer de façon magique à une stratégie qui fonctionne. Je peux comprendre que, dans l'état actuel, la mise à disposition d'antiviraux en cas de pandémie, comme mesure parmi d'autres, pour aider à la propagation du virus, cela se discute un peu plus.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Nous allons devoir évaluer la proposition de Michel Rosenheim, qui est prudent, mais qui parle de pandémie. En cas de pandémie, au cas où nous retenions le cas de la pandémie, il faut parler de traitement curatif ou de traitement préventif. Michel ne s'était pas prononcé sur le côté curatif et préventif. Il parle de pandémie.

**[REDACTED], pour la HAS.-** Si, il propose un SMR faible en cas de pandémie en prophylaxie.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** J'ai le rapport du Haut Conseil de Santé Publique sur les collectivités. Effectivement, ils ont analysé l'ensemble des articles et des données, qui ne sont pas très importantes, certaines étant positives et d'autres négatives. Il conclut en disant : « En France ou dans d'autres pays européens, l'utilisation des INA en traitement post-exposition ou en

prophylaxie n'est pas systématique lors des foyers de grippe dans les collectivités de personnes âgées. Néanmoins, l'administration d'oséltamivir à titre curatif ou prophylactique associée aux autres mesures de prévention contribue au contrôle des épidémies de grippe dans les EHPAD. »

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Le professeur Lina l'a expliqué. Dans leur rapport, page 9 sur 30, il y a des données, mais elles sont observationnelles. Il y a eu un essai contrôlé randomisé qui n'a pas montré de différence. Il y a des données divergentes.

**M. LE PRÉSIDENT.**- La situation n'est pas simple, avec un niveau de preuves faible. Nous nous raccrochons à certains effets modestes.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.**- Si nous retenons ce qui, pour ma part, me convient assez bien, la proposition de Michel Rosenheim, quelle est la définition précise de la pandémie ?

**M. LE PRÉSIDENT.**- Elle appartient à Santé Publique France ou la DGS et l'OMS. Dans ce cadre, j'opterais pour l'option de Michel. Cela permettrait de ne pas écarter l'et anti-viral.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- Pour les deux produits ou un seul ?

**M. LE PRÉSIDENT.**- Pour l'oséltamivir. Y a-t-il un niveau de preuves différent entre oséltamivir et zanamivir ? Est-ce pareil en termes de niveau de preuve ?

**[REDACTED], pour la HAS.**- Le niveau de preuve du zanamivir est légèrement inférieur. C'est ce que disait le professeur Mercier tout à l'heure. Il y a moins de données.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Michel Rosenheim les met ensemble.

**[REDACTED], pour la HAS.**- Il les met ensemble, mais il est d'accord qu'il y a moins de données avec RELENZA. Le produit n'est plus utilisé depuis 10 ans. Il y a moins de données.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Je propose de les séparer. Nous votons d'abord pour TAMIFLU, l'oséltamivir. Le SMR demandé par le laboratoire...

**[REDACTED], pour la HAS.**- C'était maintien des SMR précédents. Nous pouvons scinder, vu que l'indication est découpée en deux, afin que vous fassiez deux votes, un en curatif et un en préventif, et vous verrez si vous voulez distinguer les situations épidémie ordinaire et pandémie.

**M. LE P<sup>r</sup> MERCIER.**- Il faut séparer pandémie de saisonnier.

**[REDACTED], pour la HAS.**- Et aussi curatif et préventif.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous commençons par pandémie saisonnière. Je propose de voter pour TAMIFLU, pandémie. SMR modéré ?

**[REDACTED], pour la HAS.**- La proposition de Michel, c'est pandémie prophylaxie.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Nous faisons d'abord pandémie, puis saisonnier. Puis pandémie prophylaxie pour couvrir toutes les situations. Ce n'est pas le découpage de la Commission. Je propose de commencer toujours par le niveau de revendication le plus élevé, soit modéré.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Qui, dans le cas de la pandémie curative...

**[REDACTED], pour la HAS.-** Vous pouvez faire comme vous voulez, soit c'est curatif en situation épidémique, en situation pandémique, puis prophylaxie en situation épidémique, en situation endémique, ou l'inverse, pandémie en curatif et prophylaxie... Les deux sont possibles.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Cela me semblait identique.

**[REDACTED], pour la HAS.-** Vu que l'AM, c'est traitement curatif et traitement préventif, il est plus simple de suivre l'AMM et de préciser dans le traitement curatif, en situation épidémique, et votre SMR, en traitement curatif, en situation pandémique, le SMR que vous souhaitez, etc.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Curatif, saisonnier, modéré et insuffisant ?

*(Il est procédé au vote.)*

[...]

**M. LE PRÉSIDENT.-** Pour le zanamivir, que nous devons évaluer, nos experts sont d'accord sur un niveau de preuve moindre et Michel Rosenheim aussi. Traitement curatif saisonnier, qui est pour un SMR modéré ? Faible ? Insuffisant ?

*(Il est procédé au vote.)*

SMR insuffisant : unanimité

En traitement curatif, pandémique, SMR modéré ?

*(Il est procédé au vote.)*

SMR insuffisant : unanimité

En traitement préventif en cas de grippe saisonnière ?

*(Il est procédé au vote.)*

SMR insuffisant : unanimité — 16 voix

En traitement préventif, en cas de pandémie ?

*(Il est procédé au vote.)*

SMR insuffisant : unanimité — 16 voix

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Le médicament passe donc totalement en SMR insuffisant.

[...]

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Dernier point, nous insistons dans la stratégie thérapeutique, puisque nous sommes dans un SMR insuffisant, sur la place dans la prévention et la vaccination. Nous allons le rédiger en ce sens.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> GARNIER.-** Je voudrais ajouter que, dans ce cas-là, et j'interpelle Caroline, si nous sommes en période de pandémie, c'est une situation qui sera déclarée officiellement. En dehors de toute cette période, le médicament a l'AMM, sera prescrit, mais ne pourra pas être remboursé. Il ne sera pris en charge que dans ce cas. Il faudra que les prescripteurs et les pharmaciens qui délivrent sachent que l'on sera hors recommandation si nous ne sommes pas dans une phase déclarée de pandémie.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Nous aurons un avis sur le dossier, et nous donnons des consignes que le ministère peut modifier.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.-** Sur la vaccination, la manière dont nous allons rédiger le paragraphe vaccination est très importante, notamment pour les personnes sur lesquelles un effort particulier doit être fait. Pour le HPV, nous nous étions étonnés lors du premier passage du Gardasil 9 que les garçons adolescents ne soient pas vaccinés. La HAS a pris l'initiative de l'étendre. Nous avons revu le dossier avec l'extension. La préconisation a porté ses fruits. Par rapport au personnel soignant, aux enfants, je n'ai pas de compétence particulière sur le sujet, mais il serait important de surligner des populations qui, aujourd'hui, ne se font pas vacciner.

**[REDACTED], pour la HAS.-** Pour la vaccination des enfants, c'est inscrit au programme de travail de la CTV. Le vœu a bien été entendu. Je ne connais pas le calendrier exact, mais cela fait partie des travaux de la CTV, de remettre à plat la stratégie vaccination grippe en France.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.-** Les soignants, c'est capital.

**[REDACTED], pour la HAS.-** Nous pouvons insister sur ce point.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.-** Il y a des vaccinations obligatoires. Celle-là, c'est aberrant.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Bien sûr. Nous sommes d'accord.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Nous pouvons insister dans la stratégie sur l'importance de la vaccination, notamment dans le cadre de ce que la CTV a fait et rappeler que le chantier est ouvert pour revoir les populations susceptibles d'être vaccinées. La CT n'a pas compétence pour aujourd'hui dire qu'il faut vacciner telle ou telle population.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** Il faut insister sur le caractère altruiste d'un vaccin.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci beaucoup.