



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 juin 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 – Audition

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons le quorum. J'appelle Christian. Françoise, vous prenez le lead. [REDACTED] et [REDACTED] présentent le dossier.

(Les représentants de Sanofi rejoignent la visioconférence.)

M^{me} le D^r DEGOS.- Bonjour, je me substitue temporairement à M. Thuillez qui a des problèmes de connexion. [REDACTED] et [REDACTED] présentent le dossier et vous aurez 15 minutes pour présenter l'argumentaire.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je rappelle que la Commission siège sans lien.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci beaucoup.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est une audition de Sanofi Pasteur Europe, suite à l'avis de la commission de transparence du 27 mai relatif à la demande d'inscription sécurité sociale et collectivités du vaccin EFLUELDA. C'est un nouveau vaccin grippal quadrivalent inactivé à virion fragmenté haute dose, c'est-à-dire contenant 60 µg d'hémagglutinine pour chacune des quatre souches virales, soit quatre fois plus d'antigènes par souche que les vaccins à dose standard disponible en France.

Ce vaccin a été développé pour répondre aux problèmes d'immunogénicité rencontrés avec les vaccins actuellement disponibles, particulièrement en raison de l'immunosénescence. Son AMM a été obtenue en France le 14 avril 2020 selon une procédure décentralisée et est actuellement restreinte à l'immunisation active des personnes âgées de 65 ans et plus en prévention de la grippe. L'AMM précise qu'EFLUELDA doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

Dans le cadre de l'évaluation, le dossier s'appuie sur les résultats de deux études ayant évalué l'immunogénicité. C'est une étude ayant démontré la non-infériorité du vaccin EFLUELDA par rapport à sa forme trivalente haute dose disponible aux États-Unis, vaccin FLUZONE trivalent haute dose non commercialisé en France, en termes d'immunogénicité sur les souches virales communes aux deux vaccins avec une meilleure réponse immunitaire vis-à-vis de la souche B additionnelle.

Par ailleurs, le laboratoire a présenté les résultats d'une analyse intermédiaire d'une étude réalisée en Europe comparant EFLUELDA à un vaccin quadrivalent à dose standard, INFLUVAC TETRA, chez les personnes de 60 ans et plus ayant démontré une supériorité immunitaire induite par EFLUELDA par rapport au vaccin quadrivalent dose standard, dont les résultats seront soumis en vue d'étendre l'indication d'AMM aux personnes de 60 à 64 ans. Cette étude n'est pas prise en compte dans la conclusion générale de la Commission sur l'immunogénicité,

parce que son rapport n'a pas été déposé au dossier de transparence. Seule une analyse descriptive a été présentée dans le dossier.

En termes d'efficacité clinique, aucune étude n'a comparé EFLUELDA par rapport aux vaccins quadrivalents dose standard disponibles en France. L'efficacité est extrapolée à partir des données d'efficacité clinique avec le vaccin trivalent haute dose disponible aux États-Unis, FLUZONE haute dose, non commercialisé en France. Les données ont démontré la supériorité en termes d'efficacité clinique du FLUZONE haute dose par rapport au vaccin trivalent dose standard chez les personnes de 65 ans et plus avec une réduction relative de 24,2 % de l'incidence des cas de grippe virologiquement confirmées et, dans une moindre mesure, sur les hospitalisations pour grippe, les affections cardiorespiratoires, des hospitalisations toutes causes et sans impact démontré ni sur la mortalité ni le déclin fonctionnel.

Les revendications du laboratoire étaient une recommandation préférentielle chez les personnes de plus de 65 ans dans le cadre de l'évaluation par la Commission Technique des Vaccinations de la HAS, d'un SMR important, ASMR de niveau III, d'un ISP et d'une population cible de 13 millions de personnes. Sur la base des données disponibles et des recommandations vaccinales adoptées par le Collège de la HAS le 20 mai 2020 relatives au vaccin EFLUELDA, les conclusions de la commission ont été les suivantes : un SMR important, un ISP au même titre que les autres vaccins disponibles pour prévenir la grippe et une ASMR de niveau V par rapport aux autres vaccins disponibles indiqués dans cette population en prenant en compte l'immunogénicité induite par EFLUELDA non inférieure à celle du vaccin trivalent haute dose commercialisé aux États-Unis, mais non disponible en France, l'intérêt possible d'un vaccin tétravalent haute dose par rapport au vaccin tétravalent à dose standard considérant les résultats des études ayant démontré la supériorité clinique des vaccins trivalents haute dose aux États-Unis par rapport aux vaccins trivalents dose standard chez les sujets de 65 ans et plus, mais l'absence de données d'efficacité clinique comparatives d'EFLUELDA par rapport aux vaccins quadrivalents à dose standard commercialisés en France.

Vous pouvez passer la parole aux laboratoires

M^{me} le Dr DEGOS. - Merci. Vous avez la parole. Présentez-vous brièvement, et vous avez un quart d'heure pour présenter les diapositives.

M^{me} LANSAC (Sanofi Pasteur). - Merci. Bonjour à tous. Merci de nous accorder cette audition pour notre vaccin EFLUELDA. Je suis Delphine Lansac, directrice accès au marché pour Sanofi. Je suis accompagnée de Marie-Cécile Levant, responsable médical grippe, de Mathieu Uhart, responsable d'accès au marché, et du Professeur Gaétan Gavazzi, gériatre et infectiologue au CHU de Grenoble.

En termes d'introduction (diapositive 2), je tiens à rappeler le contexte très particulier dans lequel s'est inscrite l'évaluation d'EFLUELDA. Nous avons suivi un calendrier d'évaluation extrêmement accéléré à la demande des autorités de santé pour que ce vaccin puisse être mis à disposition le plus rapidement possible en France. C'est bien dans ce contexte-là, selon ce

calendrier accéléré, que la CTV a émis sa recommandation sur laquelle nous nous appuyons totalement.

L'objet de l'audition est de solliciter une ASMR mineure, de niveau IV, reconnaissant le bénéfice additionnel apporté par EFLUELDA, reconnu par la CTV, souligné dans le rapport de la CTV. Il reflète aussi le bénéfice médical apporté par EFLUELDA et soutenu par un programme de développement solide sur plusieurs saisons, permettant de répondre le plus rapidement possible au besoin médical qui existe, notamment dans la population âgée de 65 ans et plus.

Marie-Cécile Levant va développer les premiers points.

M^{me} LEVANT (Sanofi Pasteur). - Merci. Bonjour. Nous passons diapositive 3. Je souhaite revenir sur la question de la comparaison d'EFLUELDA au vaccin actuel. Nous nous focalisons sur la partie haute du schéma. Pendant des dizaines d'années, les campagnes de vaccination ont reposé sur l'utilisation d'un vaccin inactivé trivalent dose standard (case en haut à droite). Je dis « un vaccin », mais c'est « des vaccins », différents types et différentes marques de vaccins (INFLUVAC, VAXIGRIP, etc.). Tous ces vaccins ont toujours été reconnus équivalents notamment par l'OMS qui recommande leur utilisation sans aucune distinction.

En France, les vaccins trivalents dose standard ont été le traitement de référence, traitement ou vaccin standard jusqu'en 2017.

Nous avons souhaité améliorer l'efficacité vaccinale dans la population âgée de 65 ans et plus, puisqu'elle est reconnue sous-optimale par rapport à celle observée chez l'adulte plus jeune. Comme dit précédemment, nous avons quadruplé la quantité d'antigènes pour chacune des trois souches du vaccin, c'est ainsi que nous avons développé le vaccin trivalent haute dose (case en haut à gauche du schéma), commercialisé notamment aux États-Unis sous le nom de marque FLUZONE HIGH DOSE.

Nous avons démontré qu'il était plus efficace que le vaccin trivalent dose standard avec une efficacité clinique supérieure d'environ 24 %. Cela a été démontré dans le cadre d'un essai clinique randomisé contrôlé, que l'on décrira après et que nous codons dans notre jargon FIM12.

Le comparateur était FLUZONE, vaccin inactivé trivalent dose standard. Au-delà de cet essai, ce n'est pas sur la diapositive, mais nous avons des données en vie réelle sur plusieurs saisons, qui sont toujours vis-à-vis de différents types de trivalents dose standard et même de quadrivalents dose standard.

En parallèle du développement haute dose, les virus de type B ont évolué et ont subi des mutations génétiques comme tous les virus grippaux généraux. Ils se sont distingués sous forme de deux lignées de virus de type B. Nous avons dû faire évoluer la composition des vaccins trivalents vers des quadrivalentes. C'est le passage de haut en bas sur la diapositive.

Sur la gauche, le vaccin trivalent haute dose devient quadrivalent haute dose. C'est EFLUELDA. C'est le nom de marque en Europe, mais il y a d'autres noms de marque dans le monde. Sur la partie à droite, les vaccins trivalents dose standard deviennent quadrivalents dose standard. Le VAXIGRIP est devenu INFLUVAC, INFLUVAC TETRA. On élargit la protection avec quatre souches et non trois.

En termes de développement clinique, on a démontré que la réponse immunitaire induite par le quadrivalent était équivalente au trivalent pour les trois souches communes et supérieure pour la souche B additionnelle. Sur le schéma, ces études sont notées de part et d'autre, immunobridging. On les appelle ainsi, car elles permettent de transposer toutes les données d'efficacité clinique et en vie réelle des trivalents aux quadrivalents.

Pour EFLUELDA, partie de gauche, c'est l'étude QHD13 concernant l'immunobridging d'EFLUELDA. Cette étude permet de transposer toutes les données générées par FLUZONE HIGH DOSE à EFLUELDA, données d'efficacité clinique et en vie réelle. Cet immunobridging est dans l'AMM d'EFLUELDA et a été reconnu comme valide par la CTV.

En résumé, on a démontré que le trivalent haute dose était plus efficace que le trivalent standard dose. De part et d'autre, à gauche et à droite, nous avons ajouté une souche B, la même déterminée par l'OMS. Comme les vaccins inactivés quadrivalents dose standard sont équivalents par l'OMS, l'ECDC et la CTV. Ils sont même considérés équivalents aux trivalents, puisqu'ils ont reçu une ASMR V. Nous pouvons considérer que les données du dossier actuel sont suffisantes pour établir la supériorité d'EFLUELDA d'un point de vue clinique par rapport aux vaccins disponibles actuellement en France.

Je propose de passer à la diapositive 4.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je signale que le Président est parmi nous.

M. LE PRÉSIDENT.- J'avais un problème technique, je vous entendais sans pouvoir intervenir, ce qui est frustrant.

M^{me} LEVANT (Sanofi Pasteur).- Je serai brève sur la diapositive 4. L'idée est de revenir sur l'essai FIM12 mentionné précédemment. C'est la seule étude de supériorité d'efficacité clinique qui compare un nouveau vaccin grippal à un vaccin standard. Nous avons inclus pour cet essai près de 32 000 sujets âgés de 65 ans et plus. Nous avons démontré une efficacité vaccinale relative de 24,9% dans la prévention de la grippe biologiquement confirmée et nous avons atteint un critère de supériorité défini. C'est un essai de haute preuve méthodologique, puisque c'est le seul de ce type existant à ce jour. Il a notamment permis à la CTV d'attribuer une recommandation de niveau A à EFLUELDA vis-à-vis de la prévention de la grippe et de ses hospitalisations.

M. UHART (Sanofi Pasteur).- Diapositive 5, nous souhaitons revenir sur la quantité d'effet apporté par EFLUELDA. Pour prendre la mesure du bénéfice additionnel apporté par EFLUELDA, il faut le traduire en valeur absolue. Nous avons conduit cet exercice dans le cadre de

l'évaluation CEESP. Il ressort de la modélisation des résultats du tableau de droite. Si nous vaccinons les sujets de 65 ans et plus avec EFLUELDA à la place des vaccins actuels, nous éviterions chaque saison, en plus de ce qui est déjà évité, environ 57 000 cas de grippe, plus de 18 000 hospitalisations cardiorespiratoires, liées à la grippe et aux complications de la grippe. C'est un poids du fardeau sur lequel le Professeur Gavazzi reviendra. Nous éviterions plus de 700 décès additionnels chaque saison par rapport aux décès déjà évités par le vaccin actuel. Santé Publique France estime que, chaque saison, en moyenne, la vaccination grippale évite 2000 décès. 700 décès additionnels, c'est significatif. Cela représente une vraie amélioration de la prévention de la grippe.

Par rapport à la couverture vaccinale, dans son avis, la CTV souligne que la perception de l'efficacité du vaccin est le facteur qui influence le plus fortement le geste vaccinal. En ce sens, EFLUELDA pourrait également permettre d'améliorer la couverture vaccinale dans la population âgée de 65 ans et plus. C'est un point majeur à prendre en compte.

M. le P^r GAVAZZI, pour Sanofi Pasteur. - Je suis le Professeur Gavazzi, Gaétan, professeur de gériatrie au CHU de Grenoble. Je suis infectiologue de formation. Je suis donc infectiologue et gériatre. Par la voie de ma formation et des formations que je fais et de la recherche, j'ai tissé des liens d'intérêts avec les industriels, les sociétés savantes. Je suis créateur du groupe national infectieux gériatrique et je suis dans les institutions publiques nationales et internationales. Mon travail a été depuis plus de 20 ans de mêler mon expertise gériatrique et mon expertise infectiologique et de changer un peu sur les paradigmes.

Diapositive 7, je reviens sur un paradigme particulier qui est de dire qu'en gériatrie, un déclencheur égale plusieurs complications. Tout le monde le savait. Quand je suis arrivé en gériatrie, je m'en suis aperçu. En infectiologie, j'étais : une maladie a un début et une fin. Avec les sujets âgés ou vieillissants, il y a des décompensations de maladies chroniques nombreuses. Tout le monde s'en est aperçu. La particularité du sujet âgé, c'est d'accumuler ces chutes, cette iatrogénie pendant l'hospitalisation jusqu'à de l'immobilisation. Au final, il y a une récupération fonctionnelle qui n'est pas une restitution ad integrum. Cela conduit à quelque chose de particulier en gériatrie : la dépendance ou la perte d'autonomie.

Tout le monde sait tout cela. Mais c'est tellement important actuellement que ce sera demain une discussion sur un cinquième risque avec un intérêt collectif, mais savoir ce qu'est la dépendance en termes individuel est encore plus important. Ne plus être capable de s'habiller, etc., c'est très particulier.

Une question (diapositive 8) que nous avons du coup, c'était si c'est vrai pour les stressors de type infectiologiques. Depuis quelques années, nous avons la PCA grippe. Nous sommes sortis des modèles. Avec le groupe infectieux gériatrique, nous avons utilisé l'enquête « Pratique et usage en gérontologie » pour étudier des gripes certifiées confirmées par PCR, à la fois admis dans les secteurs hospitaliers gériatriques et dans les EHPAD. Nous avons l'intuition que cela allait donner des décompensations d'organe. Nous étions étonnés de voir la quantité de décompensation d'organe : 60 % des gens en avaient. En attestent les durées de séjour

largement plus élevées qu'habituellement et une consommation d'antibiotique qui devrait être bien inférieure : 60 % avec une PCA grippe positive avaient des antibiotiques, parce qu'il y a la notion de multimorbidité. On ne sait plus comment prendre les gens et l'on met des antibiotiques. Une chose importante sur la grippe, c'est l'admission en EHPAD. Près d'une personne sur six va directement en maison de retraite à la sortie alors qu'ils étaient indépendants à domicile avant.

Dans les maisons de retraite, c'est 245 personnes. Il y a beaucoup de décompensation d'organe. Une personne sur six était hospitalisée. Quand nous savons ce qui se passe dans les hôpitaux aux urgences, éviter ses hospitalisations était important. On a des taux de mortalité excessifs.

Quel est le vrai impact ? Y a-t-il quelque chose à trois mois ?

Nous avons essayé de voir si tout cela se confirmait à trois mois. En regardant ce qui se passait à trois mois, nous étions plus désolés. La mortalité qui habituellement chez des gens de ce type est autour de 25 % plutôt à un an, nous étions déjà à 25 % de mortalité à trois mois. Une personne sur quatre était réhospitalisée. Parmi les gens vivants, un sur trois était admis en EHPAD. Quand nous regardons la dépendance persistante (qui reste), c'est-à-dire une incapacité à se lever, se laver seul, une personne sur trois avait acquis de la dépendance ou aggravé sa dépendance fonctionnelle. Donc, un impact individuel très très important.

Est-ce que les vaccins peuvent diminuer cela ? Y a-t-il une différence ? Nous avons le vaccin haute dose proposé par les laboratoires. Stefan Gravenstein, collègue américain, a pu faire une étude extraordinaire dans les maisons de retraite randomisée. Il a montré que globalement, nous diminuons de 10 à 20 % le nombre d'hospitalisations liées à la grippe ou la pneumonie. La pneumonie, c'est une seule étude d'incidence en France sur 300 et quelques EHPAD. Une personne sur cinq aura une pneumonie dans l'année. C'est un fardeau important. Limiter une hospitalisation sur cinq, c'est important, encore plus dans le contexte que vous connaissez.

J'espère que l'année prochaine, nous n'aurons pas le Covid et la grippe. Si nous pouvons pour la grippe diminuer d'une hospitalisation sur cinq en passant par les urgences, ce sera bien. Il y a des gardes.

La question se pose pour les 65 ans et plus. La diapositive 11 regroupe tous les essais randomisés et observationnels faits à la suite, comparant le haute dose aux doses standards. Si nous regardons, il y a une diminution du taux d'hospitalisation pour pneumonie ou lié à la grippe pour une personne sur cinq. Limiter le nombre d'hospitalisations liées à un tel événement qui, en plus, est très grave chez le sujet âgé, c'est intéressant.

Pour conclure mon statut d'infectiologue et de gériatre, il y a une sous-évaluation de la gravité. La grippe est un événement extrêmement grave chez le sujet âgé, mal évalué. Elle est en nombre important chaque année. En cumulant, chaque petit gain d'efficacité en termes de prévention, si nous pouvons gagner un peu en termes de prévention, c'est un gain très important et un vrai progrès que peut amener ce vaccin.

Merci.

M^{me} LANSAC (Sanofi Pasteur).- En synthèse, diapositive 13, étant donné la supériorité d'efficacité clinique d'EFLUELDA reconnue par la CTV, la quantité d'effet supplémentaire pertinente d'un point de vue clinique, du besoin médical qui persiste et de la nécessité d'avoir un vaccin plus efficace dans la population 65 ans et plus, nous sollicitons à la lumière de la doctrine de la Commission, pour faire écho à la recommandation de la CTV, une ASMR mineure, dans l'immunisation active des personnes âgées de 65 ans et plus en prévention de la grippe.

Nous sommes à votre disposition pour les questions.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour vos exposés très clairs. Pour bien camper le décor, l'intérêt de la vaccination, nous en sommes convaincus, le fardeau de la grippe, nous en sommes convaincus, et la sévérité chez les sujets âgés, nous en sommes convaincus. Là n'est pas le problème.

Là où cela se complique, c'est que pour avoir une ASMR différente de V, il faut montrer que le quadrivalent est supérieur en efficacité aux autres. Vous avez bien dit et prouvé que le trivalent haute dose est supérieur aux trivalents dose standard, que toutes les doses standards sont équivalentes, mais c'est un argument un peu indirect. Nous n'avons pas de comparaison quadrivalent haute dose *versus* quadrivalent dose standard pour prouver que le quadrivalent haute dose a un intérêt. Votre vaccin est très efficace, ce n'est pas le problème, mais il s'agit de le situer par rapport aux autres.

Alors que bien sûr, il protège de la grippe.

C'est là que les choses se compliquent un peu. Nous attendons une quantité d'effet additionnelle avec le quadrivalent haute dose, pour avoir un ASMR différent du V. Nous pourrions discuter d'autres points, mais c'est le point majeur, si je me fais bien comprendre.

M^{me} LEVANT (Sanofi Pasteur).- Nous avons compris ce point à la lecture de l'avis provisoire. Je propose de retourner diapositive 3. Il est évident que nous avons des données de supériorité d'efficacité clinique dans un essai contrôlé randomisé, c'est du trivalent haute dose. C'est le seul vaccin qui à ce jour est passé par un tel essai et a pu démontrer une supériorité d'efficacité clinique. Ensuite, nous l'avons comparé à EFLUELDA du point de vue immunogénicité. Vous l'avez aussi relu dans l'avis de la CTV. C'est admis, valide et validé par les autorités réglementaires européennes et la CTV. Nous ajoutons une souche B au trivalent haute dose. Nous ajoutons une souche B au trivalent standard dose. Sur le schéma à gauche et droite, c'est la même souche. De facto, la démonstration que nous avons faite sur le trivalent s'applique au quadrivalent.

Cet essai (vous l'avez reconnu aussi) est un essai de grande ampleur avec 32 000 sujets, il est sûr que ce n'est pas un essai que nous refaisons et que nous faisons fréquemment (c'est le seul existant) pour l'ajout d'une souche. La démonstration est reconnue comme valide. L'immunobridging est reconnu comme valide.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est vrai, mais la clinique est une autre chose. Mais vous avez raison quand vous dites cela.

Je cède la parole aux membres de la Commission.

M. le D^r KOUZAN.- Dans l'essai princeps, y a-t-il eu des datas sur la mortalité ? Il n'y avait pas de différentiel, je crois ? Par ailleurs, nous avons discuté de l'efficacité relative selon les souches. Si j'ai bien compris, cela marche mieux sur le H3N2. Mais sur le H1N1 et les autres souches, la supériorité n'est pas franchement établie. Avez-vous des commentaires dessus ?

M^{me} LEVANT (Sanofi Pasteur).- Tout à fait. Je reviens sur l'essai d'efficacité clinique FIM12.

Nous avons conduit l'essai sur deux saisons, 2011-2012 et 2012-2013. Les souches qui circulaient majoritairement, aux États-Unis et Canada, étaient de type H3N2, très peu de souches H1N1 et peu de souches B. Dans l'essai, la démonstration est surtout robuste sur A-H3N2 quand on regarde le critère secondaire, mais le critère principal atteint est toutes souches.

Au-delà de l'essai FIM12 nous avons quasiment 10 années d'études observationnelles, toujours aux États-Unis et au Canada, et différentes souches ont circulé. Encore une fois, la grippe est imprévisible. Nous sommes dépendants de ce qui circule pour démontrer quelque chose.

Sur les 10 saisons précédentes, très peu de souches B ont circulé, d'où des problèmes de puissance statistiquement significative pour dire que nous sommes supérieurs sur la souche B.

En revanche, il est clairement démontré en vie réelle sur A-H3N2, les souches plus fréquemment circulantes, et pas mal de H1N1, mais moins de B. Malheureusement, ce sont les aléas des épidémies de grippe. Nous ne pouvons pas influencer les circulations des souches.

Sur la mortalité, le critère principal, c'est grippe confirmée biologiquement. Une analyse exploratoire a été conduite. Nous avons observé un bénéfice sur les hospitalisations, pas sur la mortalité pour des histoires de puissance statistique. Ensuite, sur les études en vie réelle, nous nous sommes « heurtés » à ce même problème de puissance. Les études d'*effectiveness* conduites aux États-Unis sont conçues pour mesurer l'efficacité du vaccin à prévenir la grippe ou ses hospitalisations. Il n'y en a pas avec un objectif principal sur la mortalité. C'était à l'époque du dossier déposé. Depuis, on a une publication en mai 2020, qui n'est pas la nôtre. Ce sont des données du CDC. L'objectif principal était la mortalité. C'est de la vie réelle. On a une démonstration d'un bénéfice supérieur d'EFLUELDA, du high dose par rapport au dose standard.

M. le P^r GAVAZZI, pour Sanofi Pasteur.- Les mortalités sont intra-hospitalières. Je suis content que tout le monde dise que l'on ait conscient de la gravité de la grippe, mais notre expérience, c'est que c'est souvent sous-évalué. Il y a doublement de la mortalité à trois mois. C'est très hallucinant. Si nous ne suivons pas et c'est compliqué de suivre ces données, nous ne voyons pas l'impact. Nous passons de 12 % de mortalité intra-hospitalière à 25 %. Ce sont des données récentes. Le reste c'est de la modélisation. Avec les datas du CDC, nous suivons un peu plus

longuement les choses. Nous avons des données plus exactes. Cela correspond réellement à ce que nous voyons en vraie vie : les gens réhospitalisés qui meurent après trois à six mois d'attente avec dépendance, etc. Il faut essayer de le comprendre, sans compter l'intérêt collectif d'éviter... Nous dépensons, sur les six derniers mois de sa vie, la moitié de l'argent sanitaire. Nous avons quelque chose qui a un impact vraiment très important et plutôt sous-évalué.

M. le D^r KOUZAN.- Quelle est la taille de l'effet sur la mortalité ? C'est publication dans MMWR ?

M^{me} LEVANT (Sanofi Pasteur).- Non, dans Euro-surveillance, une quarantaine de pour cent. Je peux envoyer la référence ensuite.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous passons à la question suivante.

M^{me} le D^r GARNIER.- J'avais une question. Vous revendiquez une ASMR de niveau IV en vous appuyant sur le rendu de la Commission technique des vaccinations. Or, elle n'a pas souhaité faire une recommandation préférentielle pour ce vaccin à partir de l'âge de 65 ans. Je pense au contraire que la CT était en cohérence avec CTV, car une ASMR de niveau IV impliquerait une recommandation préférentielle pour ce vaccin pour les personnes de 65 ans et plus.

J'aurais voulu poser une question au Professeur Gavazzi. Si la personne a au moins 65 ans, préconiserait-il systématiquement ce vaccin avec quadruple dose ?

M. le P^r GAVAZZI, pour Sanofi Pasteur.- Je ne suis pas dans les arcanes des commissions, etc. J'avais compris qu'une recommandation préférentielle aurait été mise s'il y avait un impact sur la mortalité, mais il n'y en avait pas. Ils reconnaissent qu'il était meilleur. Je comprends de l'ASMR V que, si nous avons le même ASMR, il n'y a pas de supériorité de l'un à l'autre. Pour moi, il est clair qu'il y a une supériorité de ce vaccin. Sur les données que j'ai, si mes parents me demandent quel vaccin il faut prendre. Je vais dire le haute dose.

Concernant le Haut comité de santé publique, nous avons participé à une évaluation en 2016. La société française de gériatrie s'est réunie en conseil scientifique il y a un an et récemment. Ils ont acquis l'idée de dire que c'est supérieur. J'ai revu le Haut comité de santé publique, puisque je ne me rappelais plus de ce que nous avons dit. C'est très clair (l'OMS le dit aussi) qu'il y a une supériorité de ce vaccin.

Si je l'ai vu qu'il est disponible et que l'on me demande mon avis, je prescrirai cela. Cela ne veut pas dire que c'est préférentiel sur l'ensemble des disponibilités.

Malheureusement, en vaccinologie, je n'incrimine ni les industriels ni la santé publique, mais je vois que nous faisons peu de diffusion d'information autour de la vaccination. Je suis pour une vaccination universelle, pour tout vous dire. Nous avons du coup peu de vaccinations.

Quand on me le demande, je dirais ce que je pense, mais cela aura une portée autour des gens que je connais. S'il y a quatre vaccins, chaque année, ils sont utilisés. La recommandation

préférentielle sur la mortalité n'a pas été prise en compte par la CTV, parce qu'il y a une insuffisance de données, mais je suis désolé, je vais un peu plus loin que la CTV. Les données que j'ai données sur le fardeau de la grippe, si vous prenez contact avec les données OMS faites, deux belles réunions auxquelles j'ai participé, le fardeau de la grippe est mal connu. En évaluant sur des critères non complets, c'est mal évalué. Ma vision que je suis en gériatrie, donc depuis 98, j'ai vu d'emblée que les maladies infectieuses étaient un fardeau énorme que nous avons du mal à évaluer réellement.

De même l'outcom, le critère principal, la mortalité, je suis peut-être un peu rude, mais à 90 ans, mourir rapidement (je vais relativiser l'impact sur la mortalité) est peut-être bien, mais je vois que les gens ne meurent pas rapidement, mais après beaucoup de complications et de souffrances.

Le 24 %, il va bien sur les hospitalisations. Sur la mortalité à long terme, j'aimerais demain avoir des choses dessus. Sur la mortalité à court terme, si les gens meurent en une semaine, je serai triste si mes parents meurent de la grippe, mais s'ils meurent rapidement, ce sera différent.

Nous sommes dans un paradigme différent. L'OMS a dit aussi qu'il fallait changer de paradigme là-dessus. Donnée de mortalité. Est-ce que je recommanderais ? Oui, je le recommanderais. Je suis là pour dire cela. On me l'a demandé et même bien avant je le disais.

M. LE PRÉSIDENT. - Pour être clair, je suis d'accord. Puisqu'il était question de la CTV, la CTV et le Collège ont dit que ce vaccin assure une meilleure protection chez les personnes âgées, c'est vrai, mais par rapport au vaccin trivalent dose standard. On revient au comparateur. La CTV s'exprime. Nous ne disons rien d'autre. Nous sommes d'accord. Le problème, c'est d'évaluer les quadrivalents entre eux.

M. le P^r GAVAZZI, pour Sanofi Pasteur. - Je suis gériatre. Combien d'études ont été faites chez les sujets âgés en essai randomisé ? Très peu de gens le savent. Nous sommes à moins de 100.

M. LE PRÉSIDENT. - C'est très ancien comme problème, mais on ne revendique pas une indication chez le sujet âgé sans preuve.

M. le P^r GAVAZZI, pour Sanofi Pasteur. - Habituellement, il n'y a pas d'essai clinique et l'on valorise. Là, il y a un essai clinique et un essai d'immunogénicité. D'habitude, il y a juste un essai d'immunogénicité. Ensuite, s'il y a la même chose avec une diffusion, et nous nous assurons que la diffusion sera claire et que nous disons partout que ce vaccin à l'intérieur, il y a trois valences supérieures aux quadrivalents, ce sera la communication idéale, très bien. Maintenant, avoir un nouvel essai clinique...

M. LE PRÉSIDENT. - J'ai trois questions brèves des membres de la commission.

M. Le P^r THIERRY. - J'ai l'impression que vos modèles épidémiologiques sont basés sur la population nord-américaine. Il y a une espérance d'état de santé et d'espérance de vie à 50 ans qui s'est creusée, qui était de deux ans et qui est passée à quatre ans. Ce n'est pas tout à fait la

même population. En tenez-vous compte dans la modélisation en Europe et particulièrement en France pour évaluer la quantité d'effet ?

M. UHART (Sanofi Pasteur).- Pour la modélisation, nous avons utilisé un arbre de décision. C'est un modèle très classiquement utilisé pour les modélisations de l'impact de la grippe. Nous avons utilisé des données d'efficacité du vaccin provenant des essais cliniques et nous avons appliqué ces données d'efficacité aux données épidémiologiques françaises.

M. Le P^r THIERRY.- À partir des données cliniques de la population observée aux États-Unis, qui n'est pas la même qu'en France.

M. UHART (Sanofi Pasteur).- Oui, parce que ce sont les données dont nous disposons.

Ensuite, comme la CTV l'a souligné dans son rapport, il y a des différences dans les populations, notamment au niveau des taux de couverture. Il y a une recommandation universelle grippe aux États-Unis, donc il y a une moindre circulation que l'on peut espérer et surtout une très haute couverture de la vaccination pneumocoque chez le sujet âgé. Sur un critère d'évaluation sur la réduction des hospitalisations pour pneumonie, on devrait s'attendre, comme le dit la CTV, que l'impact soit plus important en France qu'aux États-Unis. Mais c'est une limite du modèle.

M. le D^r BLONDON.- Ma question portait aussi sur la modélisation. Le calcul du nombre de décès évités en France se fonde sur l'étude nord-américaine pour les datas de base comparant trivalent haute dose à trivalent dose standard, qui montre (si mes souvenirs sont bons) 84 gripes évitées pour 16 000 vaccinées, soit un cas de grippe supplémentaire pour 200 patients vaccinés avec le haute dose. Je me trompe ? C'est par rapport au dose standard, pardon.

M. UHART (Sanofi Pasteur).- Pour estimer le nombre de décès évité, nous avons utilisé le chiffre de l'essai pivot de 24 % de réduction de l'incidence des gripes confirmées.

M. le D^r BLONDON.- Je suis désolé de vous couper. Si c'est cet essai (et coupez-moi si je fais erreur), c'est un cas de grippe supplémentaire pour 200 patients vaccinés. C'est ce que vous appelez 24 % en chiffre absolu.

M. UHART (Sanofi Pasteur).- C'est une réduction d'incidence. Dans l'essai, c'est 1,9 % d'incidence dans le bras vacciné avec le standard dose et 1,4 % dans le bras haute dose. Cela représente une diminution de 24 % de l'incidence. C'est ce que nous avons appliqué à la population française en prenant en compte les excès de mortalité.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour la précision.

M. le D^r LACOIN.- C'est une précision sur la diapositive montrée sur le suivi à trois mois des patients hospitalisés, qui est évidemment impressionnant, mais qui ne représente pas la population standard. C'est comme la fracture du col du fémur chez les patients hospitalisés. La population des plus de 65 ans, la grande majorité n'est pas hospitalisée ni en EHPAD. En termes

de retentissement, de conséquence, de « fardeau », ce ne sont pas ces éléments. Avez-vous des données, sur la population globale des plus de 65 ans, en termes de conséquences ?

M. le P^r GAVAZZI, pour Sanofi Pasteur.- Les données que nous avons sont issues de services de médecine interne, maladies infectieuses et gériatrie chez les plus de 75 ans. Ce n'est pas 65-75 ans, mais les hospitalisés de plus de 75 ans. Ils sont polymorbides. On a ces chiffres. Cela complète l'histoire de la modélisation. Des gens sont morts à la suite de cela d'une fracture du col du fémur, mais elle n'entre jamais dans les modèles. Les gens arrivent pour chute. Ils ont la grippe, ils ont une fracture du col. C'est une complication de la grippe qui n'est pas comptabilisée comme. Chez nous, la fracture du col, c'est 30 % de mortalité à un an. Mais ce n'est pas les 65-75 ans, c'est plus de 75 ans. À l'intérieur de cette population, 15 % étaient indemnes de comorbidités. C'est une caractéristique que nous avons : pendant les phases épidémiques, on recrute même dans les services de gériatrie les gens indemnes de comorbidité connue. Sur les décompensations d'organe, la moitié n'ont pas de comorbidité connue mais décompensent et font des infarctus de type 2 pour la même raison. Les infarctus ne sont pas comptabilisés dans les modèles présentés par Mathieu. Il n'y a pas les infarctus du myocarde. Pendant l'épidémie, il y a une épidémie d'infarctus du myocarde. Maintenant les cardiologues, c'est inscrit : le vaccin antigrippal est aussi bien que les statines pour protéger.

Ces éléments, épidémiologiquement (c'est marrant mais c'est comme ça), dans les modélisations ce n'est pas pris en compte. En tant que gériatre, cela m'émeut, puisqu'ils font toutes les complications les unes après les autres.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Vous avez apporté des éléments. Il était très important que l'on ait cet échange. Merci beaucoup nous allons délibérer entre nous.

(Les représentants de Sanofi quittent la visioconférence.)

Je ne sais pas qui veut intervenir. Ils n'arriveront pas à mettre une feuille de papier à cigarette entre la CTV et nous. Nous avons utilisé les mêmes termes. Nous ne nions pas l'intérêt de la vaccination ni quadrivalent ni haute dose, mais nous ne pouvons pas le situer par rapport aux autres. C'est notre point. Je n'ai pas l'impression que nous ayons beaucoup progressé.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai plusieurs commentaires. En relisant...

M. LE PRÉSIDENT.- Soit bref.

M. le D^r KOUZAN.- La question, c'est la taille de l'effet. Nous évitons une grippe pour 200 vaccinés. C'est exactement ce qu'ont dit les gens de la CTV. Dans l'étude américaine en vie réelle, il y a 8 % de réduction des hospitalisations toutes causes confondues en prenant en compte l'argumentaire du gériatre disant que le col du fémur peut être relié aux grippes. Il y a deux questions : est-ce une taille d'effet à prendre en compte, pertinente ? Deux, ce qui s'oppose à ce que nous leur mettions un niveau IV, c'est l'avis de la CTV qui dit qu'ils ne veulent pas privilégier. Ce sont des considérations techniques et réglementaires plus que médicales.

M. LE PRÉSIDENT.- Pas du tout. Pour mettre un ASMR au-dessus de V, il faut prouver que le vaccin est plus efficace que les autres. Nous n'avons pas la preuve à mon avis.

Ils disent qu'il y a les résultats quadrivalent haute dose *versus* quadrivalent dose standard. Je ne sais pas où ils les trouvent. C'est peut-être un peu brutal.

M. le D^r KOUZAN.- Les gens de la CTV disaient qu'il y avait un effet supplémentaire, mais il n'est pas très important et surtout on ne veut pas donner l'exclusivité. Est-ce que si nous mettons IV cela donne une exclusivité ? Je ne comprends pas bien.

[REDACTED], pour la HAS.- La CTV a reconnu le bénéfice additionnel du vaccin trivalent haute dose *versus* vaccin trivalent dose standard. En l'absence de donnée comparative *versus* les quadrivalents que nous utilisons actuellement, parce que les trivalents ont disparu de la stratégie vaccinale française, nous ne pouvons pas les situer et encore moins, en l'absence de données comparant directement ces vaccins, leur attribuer une recommandation préférentielle. L'argument est totalement scientifique et pas du tout réglementaire.

M. LE PRÉSIDENT.- Il est totalement scientifique.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour rappeler la doctrine, indépendamment de ce qu'a fait la CTV, la CT a ses critères. Vos critères sont que la comparaison *versus* comparateur cliniquement pertinent est attendue pour reconnaître la place supplémentaire ou l'apport supplémentaire d'un médicament dans la stratégie thérapeutique et le périmètre de ce qui est remboursé. La stratégie, comme l'a rappelé [REDACTED], est basée sur les quadrivalents normaux. Il n'y a pas de données comparatives des quadrivalents haute dose (EFLUELDA) *versus* les normaux.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis d'accord, je l'ai dit quatre fois depuis tout à l'heure.

M. Le D^r BINARD.- Habituellement, on privilégie le vote *versus* le comparateur de l'étude qui a été présentée.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous pouvez être amené à reconnaître une ASMR si vous l'estimez justifié par rapport au comparateur de l'étude. Encore faut-il qu'il soit utilisé et qu'il soit pertinent dans la stratégie thérapeutique.

[REDACTED], pour la HAS.- Le comparateur n'est pas commercialisé en France. Il est aux États-Unis et les autres trivalents ne sont pas commercialisés en France.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Encore faut-il que le comparateur soit le bon. Voilà.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est peut-être précisé dans la stratégie thérapeutique. Cela vaudrait peut-être la peine de rappeler que le comparateur (nous ne nions pas qu'il soit supérieur au vaccin trivalent) n'est pas à disposition en France.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est précisé dans l'avis et dans l'ASMR.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Je ne me souvenais plus.

M. le D^r KOUZAN.- Je reste gêné par le fait que la différence entre trivalent et quadrivalent, c'est juste sur les virus B et non pas des virus HN.

M. LE PRÉSIDENT.- Que veux-tu ?

M. le D^r KOUZAN.- La morbidité/mortalité chez les sujets âgés pour la grippe vient des HN.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut montrer tout cela. C'est vrai ce que tu dis de façon générale, mais nous avons à juger d'un médicament.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous ne vous entendons pas très bien.

M. Le D^r BINARD.- Un IV dans la stratégie, cela veut dire que la Commission de la Transparence recommande celui-là par rapport à tous autres.

M. le D^r KOUZAN.- Je ne suis pas clair sur ça.

M. Le D^r BINARD.- Le IV dans la stratégie améliore dans l'ensemble de la stratégie comprenant les autres. Cela veut dire que c'est le vaccin préférentiel à tous ceux disponibles dans la stratégie actuellement. Ce n'est pas le cas.

M. LE PRÉSIDENT.- Jean-Christophe, mais nous avons pris beaucoup de retard.

M. Le P^r MERCIER.- Il n'y a pas de données qui permettent de valoriser au niveau IV. Si cela l'était, cela aurait un énorme impact sur le nombre de vaccinés. Dans ce qu'ils ont présenté comme résultat, il y a une diminution relativement faible du nombre de morts à partir de 32 000 patients. Nous avons vacciné 32 000 patients pour avoir une réduction de 735 morts, si mes souvenirs sont exacts.

D'un autre côté, je suis sensible à ce que le professeur de gériatrie a présenté : après un certain âge, ce n'est pas une mortalité simple on/off, mais une mortalité avec une dépendance. C'est compliqué à estimer, il faut peut-être profiter pour inciter...

M. LE PRÉSIDENT.- Nous te perdons.

M. le D^r BLONDON.- Je suis un peu comme Serge. Je suis embêté. Il me semble qu'il y a quand même la démonstration d'une supériorité de la haute dose vis-à-vis de la dose standard. C'est avec les trivalents, mais je m'interroge sur le rôle de la quatrième souche, B, qui n'est pas la plus porteuse de morbimortalité.

M. LE PRÉSIDENT.- La revendication est très claire. Ils veulent changer l'ASMR pour dire qu'il est supérieur aux autres.

M. le D^r BLONDON.- C'est sûr.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous passons au vote. Nous avons bien vu. Je comprends les remarques de Hugues et celles de Serge. Ce sont des remarques de praticiens. Au plan médico-scientifique, nous avons à juger de l'efficacité comparative.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le laboratoire revendique une ASMR IV. Vous pouvez mettre au vote le IV ou le V.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

ASMR IV : 1 voix

ASMR V : 19 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- L'ASMR V est maintenue avec le libellé actuel de l'avis, si cela vous convient.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous avons quelques observations que j'aimerais valider avec la Commission sur l'ASMR, sur le libellé.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui.

[REDACTED], pour la HAS.- Elles ont été adressées aux membres. Ils proposent d'ajouter, dans le chapitre ASMR, les données d'immunogénicité d'EFLUELDA par rapport au vaccin quadrivalent INFLUVAC. Elles ont été présentées dans le dossier, mais la conclusion générale ne portait pas sur cette étude, parce que seul le rapport a été présenté dans le dossier. La CTV ne l'avait pas non plus pris en compte dans sa conclusion générale. Nous ne l'avons pas pris en compte dans la conclusion générale sur l'ASMR.

M. LE PRÉSIDENT.- Il n'y a pas de raison.

[REDACTED], pour la HAS.- Dans l'ISP, nous avons attribué un ISP au même titre que les autres vaccins disponibles. Il propose de le supprimer « au même titre que les autres vaccins disponibles » alors que c'est ce que vous avez l'habitude de faire pour tous les vaccins grippaux.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous pouvez demander Christian si des personnes s'opposent au maintien des libellés tels qu'ils sont projets d'avis.

M. LE PRÉSIDENT.- On peut le faire à la fin.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous avez également regretté l'absence d'étude comparative par rapport aux autres vaccins. Ils proposent aussi de le supprimer.

M. LE PRÉSIDENT.- Aux autres vaccins quadrivalents.

██████████, pour la HAS.- Oui, et ils proposent de le supprimer.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Nous resterions au libellé prévu. Il faut voter pour savoir si tout le monde est d'accord sur ce libellé. C'est important. Il faut revoter.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, il faut voter sur les trois choses, à la fois le maintien du libellé d'ASMR tel qu'il est, le maintien de votre recommandation qui accompagne l'ASMR V et qui le justifie, parce que vous n'avez pas la comparaison par rapport aux quadrivalents normaux et le fait que l'ISP est au même titre que les autres vaccins. Il faut voter sur tout cela.

M. LE PRÉSIDENT.- Si une affirmation vous choque, vous dites que vous êtes d'accord sauf sur ce point.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'accord. C'est trois pour.

M. LE PRÉSIDENT.- Allons-y.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

20 voix pour le maintien du libellé d'ISP.

20 voix pour le maintien du libellé de l'ASMR.

19 voix pour le maintien de la recommandation et une voix contre.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- L'avis est maintenu dans son libellé actuel.

M. LE PRÉSIDENT.- Pouvons-nous adopter aujourd'hui ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Christian propose une adoption du projet d'avis. C'est possible sauf si un membre ou plusieurs ne le souhaitent pas. Est-ce que certains ne le souhaitent pas ?

(Personne)

Adoption à l'unanimité.