



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 29 septembre 2021

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. Examen inscription : DENG VAXIA (CT-19327), SANOFI-AVENTIS FRANCE

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Je précise que pour ce dossier, il n'y a pas de déport des membres.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il s'agit DENG VAXIA. On remercie Elisabeth Bouvet d'être avec nous et Dominic Thorrington aussi. Je ne sais pas qui prend la main pour présenter le dossier.

M^{me} le P^r BOUVET, pour la HAS.- Je crois que c'est Dominic qui a la main. Je vais parler au début, mais il va introduire la présentation.

M. le P^r COCHAT, Président.- En préambule, Dominic, on a la présentation du chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Vous allez examiner la demande d'inscription sur la liste des collectivités de la spécialité DENG VAXIA indiquée dans la prévention de la dengue due aux sérotypes 1, 2, 3 et 4 due au virus de la dengue chez les sujets âgés de 9 à 45 ans ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue et vivant dans des zones d'endémie. Le laboratoire sollicite pour sa spécialité DENG VAXIA un SMR important, un intérêt de santé publique et une ASMR modérée ou de niveau III. Ce dossier s'inscrit dans le cadre de l'élaboration des deux recommandations vaccinales concernant la place du vaccin DENG VAXIA dans la stratégie de lutte contre la dengue dans les départements publics français d'outre-mer, la Réunion, Mayotte et les territoires français d'Amérique, élaborée par la Commission technique des vaccinations et validée par le collège en 2019.

Dans le cadre de la nouvelle procédure d'évaluation des vaccins par la Commission de la transparence, les données d'épidémiologie, d'immunologie, d'efficacité et de tolérance, ainsi que les recommandations vaccinales de la HAS vous seront présentées par Dominic, chef de projet du CESP et par le Professeur Elisabeth Bouvet, Présidente de la CTV. Aucune contribution d'association de patients n'a été reçue dans le cadre de l'examen de ce dossier pour la commission de la transparence.

À présent, je cède la parole à Dominic et au Professeur Bouvet pour la présentation de ce dossier.

M. THORRINGTON.- Bonjour. Je m'appelle Dominic Thorrington, je suis ici avec la Présidente de la CTV Elisabeth Bouvet, pour vous présenter des informations sur le vaccin DENG VAXIA. Plus précisément, les recommandations publiées par la CTV en 2019 pour ce vaccin dans les territoires d'outre-mer français. Elisabeth va commencer la présentation par quelques informations sur la maladie et son épidémiologie.

M^{me} le P^r BOUVET, pour la HAS.- Merci beaucoup. On avait étudié ce dossier à la CTV. Il a fallu qu'on se replonge dans le sujet. Depuis le COVID, on avait un petit peu oublié la dengue, mais probablement qu'on avait tort, donc il faut revenir à la dengue. J'ai fait quelques diapos de présentation générale sur l'épidémiologie pour vous rappeler que la dengue est une arbovirose qui touche énormément de monde, à peu près la moitié du monde dans des zones intertropicales dans pratiquement tous les continents, sauf l'Europe, l'Amérique du Nord et l'Océanie. Une prévalence extrêmement élevée et, pour l'OMS, une vraie menace, un vrai

problème de santé publique mondiale.

Sur la diapositive suivante, il y a quatre sérotypes de dengue. Ce qui est particulier, c'est que les sérotypes évoluent de façon extrêmement imprévisible selon les régions du monde, selon les moments. Il y a différentes répartitions des différents sérotypes. Ce qui est intéressant à savoir, c'est que l'efficacité de la vaccination n'est pas équivalente vis-à-vis des quatre sérotypes.

C'est un problème de santé publique mondial important. Comme vous l'avez vu, la moitié du monde est concernée. L'OMS a fait des estimations :

- 3,9 milliards de personnes sont dans des zones d'endémie.
- Plusieurs centaines de millions de personnes sont infectées chaque année.
- Près de 100 millions d'infections symptomatiques.
- 500 000 cas de dengue sévère.
- A peu près 2,5 % des personnes atteintes de dengue en meurent.

L'OMS avait défini des objectifs pour 2020 qui ne sont pas atteints et largement sous-évalués. C'était une réduction de mortalité de 50 % et une morbidité de plus de 25 %.

La plupart des cas de dengue sont asymptomatiques et les cas diagnostiqués symptomatiques sont en général diagnostiqués dans l'adolescence, la préadolescence et à l'âge adulte. Probablement que les cas qui surviennent chez les petits enfants ne sont pas diagnostiqués. En fonction des pays de continents différents, la Thaïlande, la Colombie, le Brésil et le Mexique, l'essentiel des cas confirmés au laboratoire concerne la tranche d'âge 10-54 ans, la tranche d'âge grossièrement visée par les recommandations vaccinales.

Il y a quatre sérotypes, la plupart des formes cliniques sont asymptomatiques. C'est une maladie auto-résolutive, qui se manifeste essentiellement par de la fièvre et une éruption. Les dengues sévères, ce sont 2 à 4 % des cas symptomatiques, donc c'est assez rare parmi les cas cliniques, avec une létalité qui ne dépasse pas 1 %, mais vu l'importance du nombre de cas, cela représente quand même un nombre de décès non négligeables.

Ce qui est important à savoir dans la dengue, c'est très important pour la suite, c'est que la dengue est surtout grave en cas d'infection secondaire. On peut d'abord s'infecter avec un sérotype, c'est ce qui se passe en général dans l'enfant et secondairement, on est immunisé contre ce sérotype, mais pas contre les autres sérotypes. Quand on fait une dengue secondaire avec un autre sérotype, à ce moment-là, on assiste à des manifestations cliniques qui peuvent être graves et de nature relativement immunologique, mais des dengues secondaires. La dengue dangereuse, ce sont les infections secondaires.

À la CTV, il y a eu des recommandations de l'OMS qui vous montrent que les indications de cette vaccination concernent essentiellement les zones qu'on considère comme des zones endémiques pour la dengue. Pour la France, ce sont les départements français des Amériques,

c'est-à-dire les Antilles et la Guyane, qui sont concernés par une éventuelle recommandation de vaccination de la dengue, puisque ce sont des zones d'endémie avec des périodes épidémiques. Ce sont des zones d'endémo-épidémies de la dengue. Il y a régulièrement des épidémies de dengue qui entretiennent cette prévalence élevée de la dengue dans ces départements. La dernière épidémie de dengue concerne tous ces départements français d'Amérique, la Martinique, la Guadeloupe, Saint-Martin et Saint-Barthélemy, avec un nombre de cas cliniques diagnostiqués relativement faible, puisque ce sont les cas qui sont estimés à partir des diagnostics faits au laboratoire. Quand même, en Martinique, pour cette période épidémique 2019-2021, on est à plus de 30 000 cas, 23 000 cas en Guadeloupe et quelques milliers de cas à Saint-Martin et Saint-Barthélemy, avec des passages aux urgences.

C'est très surveillé par Santé Publique France. Il y a des équipes dédiées à la surveillance, à la fois sur les formes cliniques, les passages aux urgences dans les hôpitaux et les visites de SOS médecins. Cela permet d'avoir des estimations régulièrement mises à jour par Santé Publique France. Ce que je vous montre, ce sont les dernières données de Santé Publique France que Marie-Claire Paty a bien voulu me transmettre. Cela fait les taux d'incidence aux alentours de 10 % pendant la période. C'est de l'incidence. Ce n'est pas de la prévalence, qui est très supérieure à cela, avec un certain nombre de cas graves et des décès dans la période qui vient de se passer, à la Martinique et à la Guadeloupe. Quelques décès ont été à déplorer. Ce qui est intéressant aussi, c'est qu'en même temps, on n'a pas les mêmes sérotypes qui circulent en Martinique et en Guadeloupe. En Martinique, c'était essentiellement du sérotype 3 pendant cette épidémie et en Guadeloupe, du sérotype 2, alors qu'à Saint-Martin, c'était plutôt du sérotype 1.

La diapositive suivante montre l'évolution des courbes épidémiques. En Martinique, vous avez eu une épidémie en 2005, une en 2007-2008, une en 2009-2010. Il ne s'était pratiquement rien passé entre 2009, 2010 et l'année dernière et il y a eu cette épidémie 2020-2021 qui est en train de se terminer, de la même façon en Guadeloupe.

La diapositive suivante vous montre l'évolution de l'épidémie, avec une épidémie récente en Guadeloupe avec le sérotype 2, moins importante qu'en Martinique et qui a évolué avec le même *timing* que la Martinique.

C'était pour vous tracer ce tableau. C'est une infection extrêmement fréquente arbovirose avec des périodes épidémiques et des zones qui concernent le territoire français, essentiellement les départements français d'Amérique en raison de la prévalence élevée de la circulation fréquente d'épidémies dans ces territoires.

le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Elisabeth.

M. THORRINGTON.- Je vais maintenant vous présenter quelques informations sur le vaccin et les recommandations de la CTV. Le vaccin DENG VAXIA est un vaccin vivant atténué qui a reçu l'AMM en décembre 2018. Il s'agit du premier vaccin contre la dengue à bénéficier d'une AMM. Le vaccin est fabriqué par Sanofi Pasteur. Il est recommandé d'administrer le vaccin sous la forme d'un schéma de trois doses. Le vaccin est indiqué pour les personnes des 9 à 45 ans qui ont déjà été infectés par la dengue et qui vivent en zone épidémique. Ce sont les deux critères qui ont conduit aux recommandations très restreintes de la CTV en 2019 pour l'île de

la Réunion, Mayotte et les territoires français d'Amérique. Les vaccins ne sont pas recommandés pour les voyageurs qui se rendent en zone endémique. L'utilisation n'est pas recommandée en cas de flambée épidémique en zone non épidémique.

Je vais présenter rapidement quelques données sur l'efficacité du vaccin tirées de deux essais de phase 3, en Asie et en Amérique latine. Un essai clinique mené dans cinq pays asiatiques a recruté plus de 10 000 participants âgés de 2 à 14 ans. L'efficacité globale de vaccins pour le groupe placebo était de 56 %. Des résultats similaires ont été rapportés dans un essai clinique mené dans cinq pays d'Amérique latine, qui a recruté plus de 20 000 participants âgés de 2 à 16 ans. Le tableau montre la variation d'efficacité du vaccin rapporté aux différents sérotypes de dengue. Un résultat non significatif pour le (inaudible 01 :56 :45) pour l'étude menée en Asie, mais c'était dû à l'absence de ceux qui (inaudible 01 :56 :53) de ce sérotype par rapport aux autres sérotypes pendant la période d'étude. Aucun essai clinique n'a permis d'estimer l'efficacité vaccinale chez les adultes, mais l'effet protecteur du vaccin a été démontré dans le cadre d'une étude immunologique.

Les publications les plus importantes et les plus conséquentes concernant le vaccin DENG VAXIA est une publication de 2018 de Sridhar et al. qui a estimé le risque d'un risque symptomatique virologiquement avec hospitalisation pour les formes sévères de la maladie chez les enfants et chez les adolescents, en utilisant une période de suivi de six ans après la première dose. Des résultats statistiquement significatifs ont été rapportés pour les participants séronégatifs aux essais cliniques d'hospitalisation pour la dengue chez les enfants âgés de 2 à 8 ans. Des résultats non significatifs ont été rapportés pour les autres groupes d'âge, mais les résultats suggèrent un risque accru de maladie grave et d'une hospitalisation pour les cas séronégatifs qui reçoivent le vaccin.

Avec ces informations, le groupe de travail pour la sécurité a discuté de la possibilité d'une campagne de dépistage dans les zones endémiques afin d'assurer que seules les personnes sensibles soient vaccinées. Cependant, cette idée a été abandonnée après la présentation de la spécificité des tests diagnostiques rapides, disponibles à l'époque. Quatre tests diagnostiques rapides ont été discutés, mais le groupe de travail n'a pas pu être confiant dans la capacité de ces tests à identifier les vrais séropositifs et les vrais séronégatifs dans la population cible.

Une information complémentaire a été discutée lors de la réunion du groupe de travail et de la session de la commission, publiée par l'OMS en 2018 à la lumière des données de sécurité de Sridhar. L'OMS a estimé l'impact de la vaccination des personnes séropositives et séronégatives dans les zones endémiques compte tenu de l'augmentation du risque en vaccinant les cas séronégatifs, ils ont estimé la diminution du risque de dengue sévère pour les individus séropositifs après la vaccination par rapport aux individus non vaccinés. Puis ils ont estimé l'augmentation du risque de dengue sévère pour les individus séronégatifs et également par rapport aux individus non vaccinés.

En résumé, la vaccination des individus séronégatifs entraîne près de 10 % nets de la population cible. C'est pour cette raison que l'OMS recommande l'utilisation du vaccin chez les individus séropositifs.

Enfin, je présente le texte principal de recommandation de la CTV pour DENG VAXIA pour les différentes régions concernées en 2019 :

- La HAS ne recommande pas l'utilisation du vaccin Dengvaxia pour les personnes qui vivent ou se rendent à La Réunion.
- La HAS ne recommande pas l'utilisation de Dengvaxia sur l'île de Mayotte et dans les territoires français d'Amérique dans la situation actuelle. La HAS ne recommande pas non plus l'utilisation de Dengvaxia pour les voyageurs qui se rendent à Mayotte et dans les territoires français d'Amérique.

Les données épidémiologiques de la dengue aux Antilles et en Guyane permettent de considérer ces territoires comme des zones d'endémie. Cependant, les incertitudes actuelles sur les performances des tests de sérodiagnostic disponibles dans un contexte de diagnostic rétrospectif de l'infection par le virus de la dengue conduisent à s'interroger sur la capacité à mettre en œuvre une stratégie de dépistage pré vaccinal efficace permettant de ne proposer la vaccination qu'aux personnes ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue.

En conséquence, la HAS ne recommande pas l'utilisation du vaccin Dengvaxia pour les personnes qui vivent dans les territoires français d'Amérique, en outre pour celles apportant une preuve documentée d'une infection confirmée ou se rendent dans les territoires français d'Amérique.

Nous avons fini notre présentation et nous sommes disponibles pour la discussion.

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci. Il y a une question de Patrick Dufour.

M. le P^r DUFOUR, pour la HAS. - C'était juste une question sur une des premières diapositives qui ont été présentées par Dominic, dans lequel il était dit qu'il n'y avait pas d'indication pour les voyageurs se rendant en pays endémique. Cela m'a un peu surpris, puisque vous disiez auparavant qu'en cas de deuxième infection, il y avait un risque de forme grave, donc ce vaccin ne sera pas disponible, d'après ce que je comprends, en dehors des territoires français d'Amérique, c'est cela ? Quelqu'un qui se rend en Asie dans une zone endémique, par exemple au Laos ou au Cambodge, et qui a déjà été infecté, peut bénéficier de ce vaccin, non ? Ou pas du tout ?

M. le P^r COCHAT, Président. - Dominic.

M. THORRINGTON. - Il est possible que les personnes qui avaient une injection antérieure et qui rentrent dans les zones endémiques ont peut-être le bénéfice de ce vaccin, mais c'est à cause de l'AMM qu'on ne peut pas faire une recommandation comme cela. La raison de ce critère dans l'AMM, je ne suis pas sûr exactement.

Elisabeth, tu as plus d'information pour savoir pourquoi on a ce critère dans l'AMM.

M^{me} le P^r BOUVET, pour la HAS. - Non, je n'ai pas d'information complémentaire. *A priori*, je ne vois pas effectivement pourquoi quelqu'un qui pourrait prouver qu'il a une sérologie positive, s'il se rend dans une zone d'endémie, ne pourrait pas bénéficier du vaccin. Je n'ai pas d'explication, personnellement, mais il y a peut-être quelque chose qui m'échappe.

M. le P^r DUFOUR, pour la HAS.- Cela paraît curieux, mais il y a effectivement quelque chose.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe Mercier.

M. le P^r MERCIER, pour la HAS.- Dans le *New England Journal of Medicine* de 2018, on explique – ils ne donnent pas tout à fait l'explication immunologique à cela – pourquoi ceux qui sont en primo-infection font des formes plus graves. D'un autre côté, pourquoi a-t-on limité la limite supérieure à 45 ans ? On comprend la limite inférieure à 9 ans puisqu'on considère qu'à 9 ans, on a probablement fait au moins une fois la dengue, sinon plusieurs fois. Par contre, pourquoi limiter à 45 ans ?

M^{me} le P^r BOUVET, pour la HAS.- Je pense que ce sont les essais qui ont été faits dans ces tranches d'âge.

M. THORRINGTON.- Je pense que c'était l'âge limite pour l'étude du *New England Journal of Medicine*.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est vrai que c'est surprenant si on considère que l'âge peut être aussi un facteur de comorbidité qui explique qu'il y ait une mortalité plus importante.

M. le P^r MERCIER, pour la HAS.- Pour ce qui est de la COVID, on voit que, plus on est âgé, plus on est exposé, parce qu'il y a plusieurs comorbidités. Par contre, je ne comprends pas bien, et ce d'autant que la limite a peut-être été fixée par les essais, mais je n'avais pas remarqué qu'il y avait une limite dans les essais publiés dans le *Lancet* 2014, le *New England* 2015 et ensuite la ré-analyse en 2018. Je ne comprends pas bien cette limite de 45 ans, à moins que quelque chose ne m'ait échappé.

M. le D^r BRU, pour la HAS.- Je crois que les formes graves sont essentiellement observées chez des personnes à l'âge jeune.

M. le P^r MERCIER, pour la HAS.- C'est donc un virus qui se comporte différemment d'un virus que nous connaissons.

M. le P^r COCHAT, Président.- Monsieur le chef de projet, vous vouliez intervenir.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'était pour revenir sur la question précédente pour apporter une précision. Selon le régulateur européen, en lisant l'EPA, il n'y avait pas assez de données pour ouvrir la vaccination, en tout cas autoriser, dans le cadre de son indication, le vaccin chez les voyageurs, même s'ils étaient séropositifs.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce n'est pas dans l'AMM.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, ce n'est pas dans l'AMM.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est un problème de fond.

Un intervenant.- Je trouve aussi.

M. le P^r COCHAT, Président.- Françoise.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- D'abord une question à Elisabeth Bouvet. Est-ce qu'aux Antilles, les épidémies de Covid et de dengue se sont superposées ? Est-ce que cela a augmenté la gravité de la situation épidémique dans ces territoires ?

Et une question à Dominic. Sur les diapos sur les études contrôlées chez les adolescents, vous avez parlé de l'efficacité. Est-ce qu'elle a été jugée sur la survenue de signes cliniques ou est-ce qu'elle a été jugée sur le titre des anticorps ?

M^{me} le P^r BOUVET, pour la HAS.- Pour répondre à la première question, Françoise, d'après les données que j'ai pu avoir de Santé Publique France, il n'y a pas eu de coïncidence réelle puisque l'épidémie a surtout eu lieu avant que l'épidémie de Covid ne survienne dans les Antilles. Il ne semble pas qu'il y ait eu d'interaction entre les deux, d'autant que la dengue s'observe surtout chez des adultes jeunes. Je n'ai pas vu de données qui permettent de penser qu'il y a eu une interaction entre les deux épidémies et de particularités à cette co-circulation virale.

M. THORRINGTON.- La deuxième question concerne la caractérisation de la dengue dans l'étude de phase 3, c'était une dengue biologique avec des formes cliniques. C'était avec les symptômes de la dengue et un test positif.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Il y avait les deux critères qui étaient composés, les signes cliniques et la PCR. C'est bien ça ?

M. THORRINGTON.- Oui.

M. le P^r COCHAT, Président.- Patrick Niaudet

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- Je voudrais revenir sur les questions qui ont été posées précédemment. Dans la mesure où la plupart des formes sont asymptomatiques, comment est-ce qu'on va sélectionner les candidats à ce vaccin ? Est-ce que cela veut dire que toutes les personnes auront un test sérologique prouvant qu'ils ont eu une première infection ? Ou est-ce qu'on va sélectionner uniquement ceux qui ont eu une infection symptomatique ? Cela voudrait dire qu'ils pourraient avoir, à ce moment-là, une forme plus sévère dans la mesure où les formes symptomatiques se verraient lors d'une deuxième inflexion. Pour moi, ce n'est pas clair, la façon dont on va sélectionner, dans ces zones d'endémie, les candidats à la vaccination.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est vrai qu'il y a un risque d'inégalité sociale.

M^{me} le P^r BOUVET, pour la HAS.- C'est pour cela que nous n'avons pas émis de recommandation vaccinale claire, sauf les cas très particuliers. Il y avait à la fois la question de la drépanocytose, il me semble qu'on n'en a pas reparlé, Dominic. Apparemment, les drépanocytaires ont un risque particulier en cas de dengue. Chez eux, il y a une surveillance, donc ils pourraient bénéficier de la vaccination. En revanche, pour le reste de la population, c'était quand même très lié à la possibilité de faire des tests rapides qui permettent de coupler les doses. Notre idée, c'était qu'on couplerait les deux choses, c'est-à-dire un TROD et seulement en cas de TROD positif, vaccination. D'une part, on attendait des données supplémentaires que nous n'avons pas, puisque les études n'ont pas été faites. Elles auraient

dû être faites sur la population jeune sur laquelle il nous manquait des données de prévalence récentes en Martinique, notamment chez les drépanocytaires, mais cela n'a pas été fait. D'autre part, on voulait mieux connaître la performance des TROD. Et là, maintenant, on a la réponse. La performance n'est vraiment pas bonne. Effectivement, on bute beaucoup sur cet outil de diagnostic des anticorps passés. Les indications ne sont pas extrêmement évidentes à poser.

M. le P^r COCHAT, Président.- Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- Je voudrais bien repréciser la balance bénéfice-risque. Si j'ai bien compris, ce vaccin, chez les gens immuno-naïfs, majore la fréquence des formes graves, c'est bien cela ?

M^{me} le P^r BOUVET, pour la HAS.- Oui, c'est cela.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- D'autre part, en ce qui concerne le bénéfice, j'ai compris, à la suite de la réponse à la question de Françoise Degos, que l'efficacité avait été jugée sur les formes cliniques. Quelle est l'efficacité sur les formes graves ?

Un chef de projet, pour la HAS.- La *slide* de sécurité.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- La *slide* de sécurité, ce sont les formes graves chez les immuno-naïfs.

M^{me} le P^r BOUVET, pour la HAS.- C'est la dernière colonne, séropositif.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- L'efficacité de 0,5, cela diminue de moitié, c'est bien cela ?

M^{me} le P^r BOUVET, pour la HAS.- On passe de 3,31 à 0,58. Il faut comparer la fréquence des formes sévères. On est à 3,31 *versus* 0,58 dans la tranche d'âge de 8 ans et 1,95 *versus* 0,5 dans la tranche de 8 ans, toujours pour l'hospitalisation. Et pour les formes sévères, sur la tranche d'âge 9-16 ans, c'est beaucoup plus net. C'est 2,44 *versus* 0,16. C'est clairement très diminué. La fréquence des formes sévères est clairement très diminuée par la vaccination.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- Quelle est la fréquence de formes graves chez les gens vaccinés immuno-naïfs ? Je croyais que c'était la colonne de droite. C'est la fréquence des formes graves chez les non-vaccinés, c'est bien cela ?

M^{me} le P^r BOUVET, pour la HAS.- C'est séronégatif.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- Cette diapositive entraîne une confusion, parce que c'est marqué « sécurité ». Ce n'est pas la fréquence des formes graves chez les immuno-naïfs qui ont été vaccinés. Ce n'est pas cela ?

Une intervenante.- C'est un risque relatif.

M. THORRINGTON.- C'est un risque relatif de dengue systématique (inaudible 02 :13 :22) de dengue sévère pour les personnes vaccinées, séropositives avant la vaccination, contre les personnes non vaccinées, et. Et pour les personnes vaccinées, mais séronégatives avant,

contre les personnes qui n'étaient pas vaccinées.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- Le 0,50, c'est bien un risque relatif.

M. THORRINGTON.- Exactement.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- On a comparé 0,5 d'un côté. Le 1,95, c'est le sur-risque et le 3,31, c'est le sur-risque.

M^{me} le P^r BOUVET, pour la HAS.- Si on prend la tranche d'âge 9-16 ans, on est à 0,16.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- En ce qui concerne l'efficacité. Par contre, le *down* est le 2,44 du sur-risque entraîné par la vaccination, c'est bien cela ?

M^{me} le P^r BOUVET, pour la HAS.- J'ai fait une erreur, je l'ai vu trop rapidement. Effectivement, on a un risque relatif très diminué de forme sévère chez les séropositifs vaccinés. On est à 0,16 sur la tranche d'âge 9-16 ans.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Comment explique-t-on que ce soit augmenté chez les séronégatifs ?

M^{me} le P^r BOUVET, pour la HAS.- C'est assez compliqué. Le mécanisme n'est pas complètement compris.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- C'est significatif dans toutes les tranches.

M^{me} le P^r BOUVET, pour la HAS.- Le fait d'avoir des anticorps vaccinaux quand on rencontre après le virus, lors du deuxième contact avec le virus, augmente le risque de forme sévère par ce processus probablement immunologique. C'est là où c'est assez compliqué.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Il faut donc proposer la vaccination aux séropositifs, non ?

M^{me} le P^r BOUVET, pour la HAS.- C'est cela. Il ne faut proposer la vaccination qu'aux séropositifs. Logiquement, il faudrait faire un test. Soit on sait que les gens ont fait la dengue, parce que ce serait des gens qui viennent de faire une dengue qui est prouvée virologiquement et on peut leur proposer la vaccination pour la suite. Sinon, si on n'a pas de notion de dengue préalable, de dengue prouvée virologiquement, il faudrait pouvoir faire un test pour savoir s'ils ont des anticorps ou pas.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- Il faut que ce test soit hyper robuste. Là, les chiffres que vous nous avez montrés, c'est 7 % de sensibilité. C'est trois fois rien.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le chef de projet a un commentaire.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour apporter des précisions et un éclairage sur le débat, au niveau de l'efficacité vaccinale à proprement parler dans les études pivotales CYD14 et CYD15, l'efficacité vaccinale était de 75 % chez les séropositifs et contrairement à 35 % chez les séronégatifs.

M. le P^r COCHAT, Président.- Dans quelle tranche d'âge ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Chez les 9-16 ans pour l'étude CYD14 et l'étude CYD15, c'était 9-45 ans, il me semble. C'est l'inverse.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'était pareil dans les deux groupes.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'était pareil dans les deux groupes. En tout cas, l'efficacité vaccinale chez les séropositifs était de l'ordre de 75 à 80 % et chez les séronégatifs, c'était de l'ordre de 30 à 40 %.

M. le P^r COCHAT, Président.- Une question de Hugues Blondon.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Deux questions pour prolonger ce que demandait Serge. Est-ce qu'on a des données en mortalité ? Il y a peu de patients inclus dans les études, mais est-ce qu'on a des données en mortalité ? C'est ma première question.

La deuxième question, c'est : est-ce que la sous-incidence qu'on voit dans les cohortes épidémiologiques que vous nous avez montrées chez les personnes de plus de 65 ans, est-ce que cela peut être lié à une espèce d'immunotolérance liée aux infections répétées et au rôle protecteur *a posteriori* des infections répétées par la dengue ?

M^{me} le P^r BOUVET, pour la HAS.- Je n'ai pas d'explication personnellement très précise. J'ai cru comprendre que cela allait dans ce sens-là, mais je sais que tous les gens ne sont pas d'accord sur l'explication de ce phénomène.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Et sur la mortalité ?

M^{me} le P^r BOUVET, pour la HAS.- D'après les données que j'ai, je n'ai pas revu les essais. Dominic, je n'ai pas regardé les données sur la mortalité.

M. THORRINGTON.- Je ne les ai pas vues lors de la préparation de cette réunion, mais je peux envoyer les données à Salah si cela vous va.

M. le P^r COCHAT, Président.- OK, volontiers. Valérie Garnier.

M^{me} le D^r GARNIER, pour la HAS.- C'est pour continuer la discussion, parce qu'entre-temps, on en a pas mal parlé pour déterminer la séropositivité. Quand je reprends le dossier en arrière de l'ANM de 2018, la CTV avait donné un avis il y a quelque temps déjà sur ce dossier. Il vient seulement maintenant en Commission de la transparence. Il s'est passé des choses sur le terrain entre-temps. Étant donné que cet intérêt de ce vaccin réside essentiellement dans le fait qu'on puisse prouver la séropositivité des personnes qui seront vaccinées, parce que, *a contrario*, il y a un sur-risque de formes graves chez les personnes qui ne seraient pas immunopositives. Et là, le Professeur Elisabeth Bouvet nous signale que la spécificité des tests n'a pas pu être garantie. Si j'ai bien compris, il y a deux éléments qui doivent intervenir dans la balance pour être sûr d'être bien dans les clous. C'est d'une part la spécificité, la spécificité des tests et la prévalence sur le terrain de la circulation virale. Est-ce que cette impossibilité de pouvoir déterminer en faisabilité, en pratique courante, une séropositivité de la population, peut entraîner un effet délétère de la vaccination ou un non-intérêt ? C'est une question.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Diane.

M^{me} le P^r BRAGUER, pour la HAS.- Si j'ai bien compris, il y a quatre sérotypes. Les épidémies varient selon les sérotypes. La diapositive est passée un peu vite, mais il m'a semblé que, pour certains sérotypes, la réponse au vaccin était de l'ordre de 30 %, donc une très faible sensibilité. Je crois que c'était le 1 et le 2 et c'était quand même un peu meilleur pour le 3 et le 4. Est-ce que cela justifie un vaccin qui touche théoriquement les quatre sérotypes, mais avec une efficacité relativement faible sur certains, sachant que les épidémies sont ciblées sur l'un ou l'autre des stéréotypes ? Est-ce qu'il faudrait attendre d'identifier le type de sérotype responsable de l'épidémie pour vacciner ?

M^{me} le P^r BOUVET, pour la HAS.- Je peux répondre un tout petit peu sur la dernière partie. Comme vous avez vu, il n'est pas conseillé de vacciner en période épidémique parce que justement, on risque de ne pas pouvoir maîtriser la question de l'infection concomitante. Il est recommandé, au niveau de l'OMS et à la CTV aussi, on a insisté là-dessus, sur le fait de vacciner en période inter-épidémique dans des zones de forte prévalence. En plus, c'est très imprévisible. Comme vous l'avez vu, la circulation de tel ou tel sérotype est imprévisible. D'une île à l'autre, en Martinique et en Guadeloupe, on n'a pas les mêmes sérotypes qui circulent à un moment donné dans une épidémie. On ne voit pas très bien comment on pourrait adapter la politique vaccinale à une situation épidémique. On est obligé d'avoir une attitude assez générale, parce qu'on ne voit pas comment on pourrait. Il y a plusieurs contraintes qui font qu'on est obligé de se situer dans ces périodes inter-épidémiques, avec des incertitudes sur ce qui va circuler et quand.

M^{me} le P^r BRAGUER, pour la HAS.- Merci. Et sur l'efficacité selon les sérotypes ? Parce que 1 et 2, cela m'a semblé assez faible. Je n'ai plus les diapos sous les yeux.

M^{me} le P^r BOUVET, pour la HAS.- Je sais que l'efficacité n'est pas la même, la dangerosité aussi n'est pas exactement la même. Dominic, je n'ai plus tout en tête.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est au bas de la diapositive.

M^{me} le P^r BOUVET, pour la HAS.- C'est plus efficace. Sur le 2, on a des données d'efficacité nettement plus mauvaises. 2 et 1, c'est plus mauvais. Et surtout 2, c'est ce qu'on avait pointé. En termes de gravité, je ne sais pas si on a des données sur la gravité rapportée à différents sérotypes.

M. le P^r COCHAT, Président.- On n'a pas les effectifs ponctuels.

M^{me} le P^r BOUVET, pour la HAS.- Non.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Claude.

M. le P^r DAUBERT, pour la HAS.- C'est une question très pratique. Est-ce qu'on a une idée de l'acceptabilité de ce vaccin par les populations concernées, c'est-à-dire Antilles et Guyane, quand on voit les difficultés majeures qu'il y a eu pour développer la vaccination anti-Covid dans ces régions ?

M^{me} le P^r BOUVET, pour la HAS.- À ma connaissance, je ne connais pas de données

d'acceptabilité dans ces régions de cette vaccination.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est la bonne question.

Jean-Pierre Bru, est-ce que tu as des commentaires sur le sujet ?

M. le D^r BRU, pour la HAS.- Non, pas particulièrement. Beaucoup de choses ont été dites et surtout de très bonnes questions très pertinentes. C'est très difficile de positionner ce vaccin. Des options ont été prises sur des arguments extrapolatoires. Je trouve que c'est vraiment très compliqué. L'utilité est à peu près bien ciblée sur les séropositifs. Les limites d'âge, je pense que c'est lié aux méthodes, je ne vois pas d'argument et aussi à l'épidémiologie de la dengue. C'est une maladie du sujet jeune et de l'enfant, principalement en termes d'épidémiologie, c'est plutôt cette population qui est concernée. C'est elle qui a le plus d'intérêt. Ce qu'on a montré, c'est qu'une deuxième infection, qu'elle soit vaccinale ou par le virus, est délétère. C'est un peu compliqué sur le plan immunologique. Je crois que tout a été dit. Je crois qu'il y a un intérêt sur cette tranche d'âge. Chez les séropositifs, c'est là où cela se situe le plus, avec toutes les incertitudes sur la circulation du virus, les populations. C'est une posture que je trouve raisonnable, même si nous n'avons pas beaucoup de choses très solides pour accréditer tout cela.

M. le P^r COCHAT, Président.- Patrick.

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- J'aimerais savoir ce qu'il en est pour les enfants de moins de 9 ans, parce que la dengue se voit aussi chez des patients beaucoup plus jeunes avec des formes sévères. Qu'est-ce qui fait qu'on le limite à 9 ans ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Les études n'ont inclus que 6 % de patients qui avaient moins de 9 ans. Du coup, le législateur européen a délimité.

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans la dernière *slide*, plus les sujets sont jeunes, plus le virus augmente.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour rebondir sur la tranche haute de l'âge, au-delà de 16 ans et chez les adultes, il n'y a pas d'étude clinique évaluant l'efficacité vaccinale, mais l'AMM s'est reposée sur les données d'immunogénicité où ils ont montré que, chez les adultes, le titre d'anticorps était plus élevé chez les séropositifs que chez les séronégatifs, ainsi que chez les habitants vivant dans des zones endémiques par rapport à des habitants qui vivent dans des zones non endémiques. L'AMM s'est extrapolée sur ces données d'immunogénicité qui allaient jusqu'à 45 ans.

M. le P^r COCHAT, Président.- Très bien. Elisabeth et Dominic, merci pour toutes ces précisions. Vous n'avez pas de commentaire final à nous rajouter ?

M. le P^r GUEYFFIER, pour la HAS.- Pierre, excuse-moi, j'ai une petite question par rapport aux données de mortalité observées dans une des diapositives de présentation sur les Antilles. Il semblait qu'il y avait des différences assez nettes. C'était sur des relativement petits effectifs, pas de décès, mais il me semble qu'il y avait un type de virus qui était associé à une mortalité plus élevée. Je ne sais pas s'il y a eu des données plus spécifiques permettant de lier la mortalité avec le sérotype et avec les infections antérieures. Du coup, cela permettrait de

cibler des populations à vacciner particulièrement. Il y avait 17 décès sur 33 000.

M^{me} le P^r BOUVET, pour la HAS.- Sur le sérotype 3 qui semble supérieur au sérotype 2, à côté, qui était en Guadeloupe. Il y a eu une proportion de formes graves qui a été plus faible. Je n'ai pas eu de commentaire là-dessus. Ce sont vraiment des données de surveillance. Je n'ai pas eu de commentaire là-dessus. Je ne me souviens plus. Je vous avoue franchement que je n'ai pas eu le temps de me plonger sur les données qui montreraient une différence de gravité selon les sérotypes. On peut le regarder, je n'ai pas cela en tête. Je ne l'ai pas vu dans les articles que j'ai lus.

M. le P^r GUEYFFIER, pour la HAS.- Cela paraîtrait intéressant à fouiller pour préciser la population cible.

Un intervenant.- C'est effectivement loin d'être clair, le lien entre sérotype et gravité.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Dominic et Elisabeth. On va en discuter.

M^{me} le P^r BOUVET, pour la HAS.- Bon travail et bon courage.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci à vous. Merci beaucoup.

C'est un dossier difficile parce que c'est un profil de maladie et de vaccination très inhabituel, avec un ciblage de population difficile, qui ne correspond pas forcément à l'idée que l'on se fait de la maladie. Dans ce contexte-là, le bureau proposait un SMR important et hésitait entre ASMR III et IV, mais vous avez peut-être d'autres commentaires après que les experts soient partis.

Serge.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- J'ai plusieurs commentaires. Si je comprends bien, c'est un vaccin dont l'efficacité est moyenne. Je n'ai pas bien compris la différence dans les diapositives entre les 50 % ou 60 % d'efficacité sérologique *versus* réduction des formes graves. Il y a un vaccin qui aggrave s'il est administré au sujet immuno-naïf, sans parler du fait que, sur le plan politique de santé public, la cible, c'est une population, déjà pour un vaccin pour lequel il n'y a absolument aucune discussion sur le rapport efficacité/tolérance qui est le COVID, qui est en défiance absolue. Au minimum, je pense qu'on doit exiger que les tests sérologiques qui déterminent le statut immunitaire au préalable à toute injection soient vraiment sensibles. Or là, on nous a montré un TROD à 7 % de sensibilité. Personnellement, je ne vois pas comment ce vaccin peut être déployé et j'aurais plutôt tendance à dire que c'est un SMR insuffisant.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Tu vois ça sur le TROD, ce n'est pas la même chose.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- Je pense que ce vaccin pose plus de questions qu'il n'en résout.

M. le P^r COCHAT, Président.- On est d'accord que c'est un vaccin qui s'adresse à des gens qui ont déjà été infectés, qui ont une sérologie positive, une tranche d'âge limitée qui ne couvre pas toute la population à risque certainement, notamment pas les moins de 9 ans, et pour laquelle il peut paraître paradoxal de vacciner ceux qui ont déjà été infectés, je suis d'accord.

Maintenant, dans ce contexte-là, se baser sur les tests sérologiques, cela ne me paraît pas adapté. Je pense que la réduction de la mortalité et la réduction du nombre de formes graves, c'est l'objectif numéro un. Or, ce but dans la population ciblée est en grande partie atteint, avec des résultats qui ne sont pas enthousiasmants en taux de couverture, mais ils sont quand même là.

Un chef de projet, pour la HAS.- D'ailleurs, c'est ce que l'OMS avait souligné dans son rapport en 2019. Il y avait deux stratégies, soit une stratégie vaccinale avec un prédépistage, soit une stratégie vaccinale sans prédépistage. Cette deuxième option s'envisage uniquement dans des zones où la séroprévalence est d'au moins 80 %. Ils ont fait un petit calcul pour voir s'il n'y avait pas de TROD homologué sur la sérologie, mais en utilisant une stratégie sans prédépistage, ils estiment que pour une séroprévalence de 80 %, avec une sensibilité à 80 %, il y aurait 4 % de faux positifs. Si l'on augmente la séroprévalence à 95 %, on diminue le risque de faux positifs à 1 %. C'est là tout le problème.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- Est-ce qu'on a calculé, dans chacune de ces hypothèses, le nombre de formes graves ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Je n'ai pas compris. Le nombre de formes graves ?

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- Iatrogènes, dues à l'injection du vaccin chez les gens qui n'ont pas fait d'infection préalable.

Un intervenant.- Ils sont exclus de l'AMM.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, mais ils ne sont pas exclus de la recommandation de l'OMS parce qu'il y en a 10 à 20 % qui vont être vaccinés alors qu'ils sont séro-naïfs, donc quel est l'impact négatif de la vaccination dans cette petite population.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- Il faut que l'on ait des scénarios de rapport efficacité/iatrogénie.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Est-ce que des tests un peu plus sensibles seront développés ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Comme le disait le chef de projet, ce n'est pas ce qu'on préconise. Ce n'est pas ce qui est proposé par la HAS. Ce serait sous l'égide de l'OMS dans certaines régions. Ce n'est pas la stratégie de la HAS.

Un chef de projet, pour la HAS.- La HAS, c'est une stratégie bien ciblée. Ils ne recommandent pas la vaccination généralisée en zone d'endémie, mais, cependant, ils le recommandent uniquement pour les personnes qui ont une preuve, une confirmation d'une préexposition, mais avec un test. Donc une vaccination très ciblée, mais pas généralisée.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Un test qui est plus sensible que le TROD.

Un chef de projet, pour la HAS.- Exactement. Ils trouveront peut-être le test, mais ce n'est pas du ressort de la CT.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- C'est là, le souci. Le préalable est d'avoir un test et le problème qu'on a, le test actuel n'a pas la sensibilité qui permette de s'assurer qu'on n'aura que des patients séropositifs qui seront vaccinés. C'est ça, le souci.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- Absolument, tu as tout à fait raison. Il faut qu'il y ait un test compagnon robuste. C'est comme pour les anticancéreux qu'on donnerait à des gens qui n'ont pas la bonne mutation.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Du coup, on a regardé. Il y a eu un avis de la HAS sur le test – c'est la CNEDiMTS, avec le service Evaluation des actes professionnels – qui date de 2013. Je n'ai pas vu. On va les interroger pour voir s'ils ont d'autres tests à évaluer qui seraient plus fiables, mais c'est vrai que ce n'est pas du ressort de la CT, cette partie-là.

Une intervenante.- Si ce test n'est pas sensible, il ne faut pas rendre d'avis.

Un chef de projet, pour la HAS.- La CT doit rendre un avis sur le vaccin sous réserve des antécédents. Je sais qu'on avait passé un antibiotique avec un dispositif. On nous a reproché de nous prononcer sur le dispositif combiné, parce que ce n'est pas du ressort de la CT. Par contre, la CT a assorti son avis sous réserve que le dispositif soit validé. Là, vous pouvez rendre un avis pour le vaccin sous réserve que le test soit validé.

M. le P^r COCHAT, Président.- Hugues.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Finalement, si j'ai bien vu les diapos, il y a une vague épidémique tous les dix ans dans les Antilles. Donc, il y a un élément très important, c'est la durée de la couverture vaccinale dans la mesure où les vagues épidémiques sont très rares ou espacées. Est-ce qu'on a une idée précise de la durée de la couverture vaccinale ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans les études cliniques, il y avait un recul jusqu'à cinq ans d'efficacité vaccinale. L'efficacité est conservée jusqu'au 60^e mois. Et avec cette différence, séropositive, séronégatif.

Une intervenante.- Eux ont trois doses, je ne sais pas si tu l'as bien en tête.

Un chef de projet, pour la HAS.- Le schéma posologique, c'est trois doses, une injection répétée tous les six mois.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Efficacité jugée sur le titre d'anticorps ou jugée sur les signes cliniques ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Sur les signes cliniques.

M. le P^r COCHAT, Président.- En réponse à Hugues, tu dis que c'est pour 60 mois.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Parce que la dernière épidémie, c'était il y a dix ans.

M. le P^r COCHAT, Président.- Les données dont on dispose ne vont pas au-delà de 60 mois.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce qu'on sait de la séropositivité quand on fait un cas de dengue, pour les sérotypes concernés, on est généralement protégés à vie contre le sérotype

concerné. On peut imaginer peut-être que le recul soit important pour le vaccin s'il est efficace.

M. le P^r COCHAT, Président.- On n'a pas la preuve.

Un chef de projet, pour la HAS.- On a un recul de cinq ans. Pour le cas de la Covid, on ne peut pas aller au-delà du développement du vaccin. Pour l'instant, on a des données à cinq ans.

M. le P^r COCHAT, Président.- Une question de Jean-Pierre.

M. le D^r THIERRY, pour la HAS.- Sur l'approche du bénéfice-risque du vaccin, on n'est pas dans le cadre de référence des médicaments habituels. Il faut être extrêmement prudent. Je dirais que pour la population cible, en dehors d'un test sérodiagnostic extrêmement sensible, je serais extrêmement prudent. Par exemple, en France, on n'a plus importé le vaccin d'ASTRAZENECA sur un risque identifié de thrombocytopénie thrombolytique assez rare. On l'a limité en termes d'âge. Là, j'ai bien peur qu'on soit face à un risque potentiel plus important en nature, donc en dehors d'un test sérodiagnostic extrêmement sensible, je ne prendrai pas le pari de voir utiliser ce produit dans les territoires ultramarins.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- J'appuie à 200 % ce que dit Jean-Pierre. Cela va être du pain béni pour les opposants.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, je pense que c'est vrai.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- Il faut que ce soit spécifique aussi, parce qu'on risque de vacciner à tort des gens qui font une fausse positivité.

M^{me} le D^r GARNIER, pour la HAS.- Ce que je voulais dire pour moduler sur les TROD, puisque j'avais parlé aussi de la spécificité. Voir un faux positif, cela peut être plus délétère qu'autre chose. C'est de le moduler par le fait qu'il y a l'autre élément qui intervient, c'est la haute prévalence dans la zone concernée qui limite l'effet négatif d'un TROD qui serait moins spécifique. L'AMM est limitée au territoire d'Antilles et de Guyane. Elle n'a pas été autorisée à La Réunion, mais dans les Antilles et la Guyane, la séroprévalence est d'au moins 80 %. Peut-être que là, on limite le risque d'avoir un TROD faux positif dans une population où la séroprévalence est élevée.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais juste rajouter que la spécificité pour les tests présentés est bonne, de l'ordre de 100 %. C'est la sensibilité qui fait défaut.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe.

M. le P^r MERCIER, pour la HAS.- Je voulais juste savoir si un sérodiagnostic biologique sur une prise de sang serait plus sensible qu'un TROD au bout du doigt. C'est un peu la même chose avec la COVID. Les TROD n'étaient pas d'une remarquable efficacité par rapport à un sérodiagnostic.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Les tests sérologiques et les tests ELISA sont très sensibles et très spécifiques.

M. le P^r MERCIER, pour la HAS.- Pour quoi ? Pour le COVID ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Pour la dengue.

M. le P^r MERCIER, pour la HAS.- Les tests sérologiques ELISA classiques ont une sensibilité et une spécificité tout à fait bonnes.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On dispose d'un moyen de savoir si oui ou non le sujet que l'on va vacciner a été exposé ou non à l'un des sérotypes.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- Il faut préciser dans la stratégie qu'on fait un test sérologique sérieux.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Les tests ELISA sont sensibles.

M. le P^r COCHAT, Président.- Comme le disaient les chefs de projets, il faut mettre « sous réserve le test », quel qu'il soit d'ailleurs, TROD ou sérologique, mais faire une évaluation du vaccin.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Il y a eu une consultation de l'OMS là-dessus. Je ne la trouve pas.

Un chef de projet, pour la HAS.- La spécificité des tests est globalement élevée sur les IGM, ainsi que sur les IG, sauf le CPK. La sensibilité est plutôt correcte quand on regarde ELISA sur l'IGM et le CPK. C'est vrai que la sensibilité du test SDTDR est au ras des chaussettes.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Donc celui-là, il ne faut pas le prendre.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Le problème, c'est la spécificité, pas la sensibilité.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est la spécificité qui est importante. Là, elle est assez élevée. Elle est de l'ordre de 100 pour certains tests et de 75,9 % pour SDTDR.

M. le P^r COCHAT, Président.- Vous savez qu'il y a des intercommissions avec la CNEDiMTS pour les tests. Une suggestion de la chef de projet serait de proposer un SMRI tant que nous n'avons pas validé le test en interco. Personnellement, cela ne me choque pas. Je ne sais pas sur le plan réglementaire si ça colle.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je ne suis pas sûre que les tests soient en cours d'évaluation côté service des actes.

M. le P^r COCHAT, Président.- En tout cas, il n'y a pas d'urgence à donner un avis sur le vaccin.

Une chef de projet, pour la HAS.- Il faudra quand même rendre un avis, sous réserve qu'il y ait un test sérologique qui arrive avec des données robustes.

M. le P^r COCHAT, Président.- On peut voter sous réserve d'un test validé. Il y a les deux solutions.

Un chef de projet, pour la HAS.- On nous l'a reproché par le passé. On avait un antibiotique

qui arrivait avec un dispositif médical. La commission avait rendu un SMR insuffisant, parce que l'antibiotique n'était pas évalué en association au dispositif. Le réglementaire nous a dit que la commission doit se prononcer sur l'antibiotique, le statut du dispositif et sur le dispositif. Du coup, la commission a rendu un avis sur l'antibiotique, mais sous réserve que les dispositifs soient validés.

M. le P^r COCHAT, Président.- En mettant sous réserve.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- C'est plus raisonnable et l'effet d'annonce ne sera pas le même.

M. le P^r COCHAT, Président.- De toute façon, ça ne changera rien à notre évaluation.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Ce qui m'embête ou me préoccupe, c'est de trouver un rapport d'évaluation.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sur ?

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Sur le texte ?

M. le P^r COCHAT, Président.- De quand ?

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- De 2013, sur la dengue.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est trop vieux. Les chiffres que tu montes, cela date de quand, ces études-là ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est issu d'un article de 2018.

Une intervenante.- Les tests datent de 2018 ou c'est l'article ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela change tout.

M. le P^r CLANET, Vice-président.- Ce qui est sur la diapo, cela ne va pas. C'est inutilisable. Je veux bien regarder de près et faire la littérature exhaustive sur la sérologie.

M. le P^r COCHAT, Président.- On doit juger le vaccin, on ne doit pas juger le test, mais on peut juger le vaccin sous réserve du test.

M. le P^r CLANET, Vice-président.- C'est indispensable.

Une intervenante.- Cela veut dire quoi, « sous réserve » ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela veut dire que l'avis est pris en compte une fois que le test est validé.

Une intervenante.- Cela veut dire quoi, « le test validé » ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Par la CNEDiMTS, on ne sait pas ce qu'ils vont dire. On a des intercommissions avec la CNEDiMTS. Il y aura certainement une intercommission où on y sera

et vous y serez.

Une intervenante.- De la faisabilité du test, là où le vaccin doit être disponible. Ils sont disponibles partout ?

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est en France, donc normalement oui. On parle de la France. Si un test existe, il devrait être disponible partout. En tout cas, ce n'est pas dans nos prérogatives et ce n'est pas ce qui devra influencer votre vote. Si le test existe en France, il existe en France.

Un chef de projet, pour la HAS.- En tout cas, si on vote l'avis comme cela, il faudrait le publier, mais le ministère aura bien en tête que le SMR suffisant s'appliquera dès lors qu'on aura un test.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il faut peut-être le formuler comme cela. On va voir la formulation précise avec les services juridiques. Est-ce que sur le principe vous êtes d'accord pour qu'on donne un avis sous réserve de ?

M. le D^r LACON, pour la HAS.- Est-ce que je peux poser une question, Pierre ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Bien sûr.

M. le D^r LACON, pour la HAS.- Dans la mesure où on n'a pas de test actuellement validé, je me pose la question. Si on a une prévalence importante, est-ce qu'il y a plus de bénéfices et quel est l'avantage bénéfice-risque par rapport à une stratégie qui serait de vacciner tout le monde avec une prévalence importante ? Quel est le pourcentage d'effets indésirables qu'on aurait sur les 20 % de population qui ne sont pas immunisés *versus* l'absence de vaccination, si on décide d'avoir un SMR insuffisant, donc l'absence de vaccination pour la population ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Le chef de projet va nous répondre, mais ce que je voulais te dire, c'est que cette très forte prévalence n'existe que dans certaines régions.

M. le D^r LACON, pour la HAS.- Une des conditions pourrait être cette très forte prévalence pour permettre la vaccination.

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela concernera très peu de zones. L'avis qu'on donne, on va le donner dans sa globalité. On ne va pas le donner pour certaines zones. Je suis d'accord avec toi. J'adhère au raisonnement. Dans les zones de la recommandation, c'est-à-dire les départements français d'Amérique, il y a seulement certaines zones très délimitées où on a une prévalence de plus de 80 %, où pourrait s'appliquer ce que tu dis, François, mais je pense que c'est une minorité.

Un chef de projet, pour la HAS.- La Martinique et la Guadeloupe ont une surincidence d'au moins 90 %. En Guyane, on est aux alentours de 70 %. L'île de Mayotte et la Réunion ont été exclues des recommandations.

M. le P^r COCHAT, Président.- Si c'est si élevé que ça partout...

Une intervenante.- Le problème, c'est la Guyane qui n'est pas à 80 %.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Je n'adhère pas complètement au raisonnement. *A priori*, ce sont les plus jeunes chez lesquels la séroprévalence sera la moindre. Ce seront des populations particulièrement critiques et des enfants qui auront un risque de forme grave s'ils sont vaccinés à tort. S'il y a une surmortalité ou une surincidence de forme grave chez les enfants, c'est vraiment quelque chose que l'on ne souhaite pas du tout dans une politique de vaccination.

M. le P^r COCHAT, Président.- En plus, je pense que les données que voudrait François, on ne les a pas.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- C'est pour cela que la CTV, dans sa recommandation, a demandé une étude de séroprévalence chez les enfants de 9 à 18 ans aux Antilles. On se proposait d'encourager, dans notre avis, la mise en place de cette étude.

Après, pour revenir aux tests, j'ai eu le temps de regarder le rapport de la HAS. Le test RT-PCR est validé. Dans le rapport de 2013, ils expliquaient que c'était le test de première intention jusqu'au septième jour après l'apparition des signes cliniques, mais ils regrettaient l'offre actuelle qui était limitée. Peu de laboratoires maîtrisaient le test, donc ce n'était pas possible de recourir à d'autres types de tests.

Une intervenante.- Entre 2013 et maintenant, il s'est passé neuf ans.

M. le D^r BRU, pour la HAS.- On parle de la PCR. La PCR, c'est uniquement pour les diagnostics de la pathologie et de la maladie. Cela n'a rien à voir avec la sérologie. Ça n'a aucune utilité pour la stratégie vaccinale.

M. le D^r THIERRY, pour la HAS.- Si, si le résultat du test est enregistré.

Une intervenante.- Dans le dossier médical.

M. le D^r BRU, pour la HAS.- La mémorisation d'un diagnostic confirmé.

M. le D^r THIERRY, pour la HAS.- Comme pour la première dose de vaccination en cas de COVID.

M. le P^r COCHAT, Président.- Patrick Dufour.

M. le P^r DUFOUR, pour la HAS.- Je suis tout à fait d'accord sur les réserves qui ont été faites par rapport aux tests, mais je m'interroge toujours sur les personnes qui vont dans des zones d'endémie en dehors des territoires d'outre-mer. La question est la même. Il y a un risque de se faire réinfester et de faire une forme grave. Je ne vois pas pourquoi on restreint. Il y a les tests. La dengue, je l'ai faite. Quand on la fait, on s'en souvient. Il n'y a pas de doute.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis de ton avis.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il a raison. C'est comme la prophylaxie du paludisme actuellement pour les voyageurs. Ce n'est pas remboursé pour les voyageurs. C'est plus pour éviter une vaccination large des gens qui vont aller en voyage dans ces zones endémiques, comme le paludisme. Actuellement, on ne prend pas en charge la vaccination du paludisme.

M. le P^r DUFOUR, pour la HAS.- C'est vrai.

Une intervenante.- Patrick, disponible, pas remboursé.

M. le P^r DUFOUR, pour la HAS.- Ça me va. Après, il faut savoir quel sera le prix. Je suis prêt à le payer. Ce sont des problèmes d'inégalité.

Une intervenante.- Dans le cadre du travail, les boîtes le paient quand c'est nécessaire.

M. le P^r DUFOUR, pour la HAS.- Dans le paludisme, pour reprendre l'argument, dans les zones où il y a une multirésistance, il faut prendre un médicament, je crois que c'est la Malarone, autant qu'il m'en souviennne, qui n'est pas remboursé. Je l'ai pris il y a quelques années. C'était déjà, à l'époque, à 40 euros. Ce n'est pas rien.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pourtant, cela n'a pas été soumis, mais la commission avait proposé le remboursement pour les voyageurs en zone d'endémie pour le paludisme.

M. le P^r DUFOUR, pour la HAS.- Cela n'a pas été fait.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- On distingue les gens qui voyagent pour leur plaisir de ceux qui voyagent pour leur travail. Dans les grosses boîtes ou on envoie des expatriés, c'est pris en charge par le médecin du travail.

M. le P^r DUFOUR, pour la HAS.- Cela dépend. J'en fais assez souvent pour des cours et des choses comme cela. Il n'y a aucune prise en charge.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Si c'est pour l'université, tu leur demandes.

M. le P^r DUFOUR, pour la HAS.- L'université n'a jamais de sous, tu le sais très bien.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bernard.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- C'est un dossier terriblement compliqué. Le laboratoire dit, dans sa place dans notre stratégie thérapeutique, qu'il faut apporter la preuve documentée d'une infection antérieure. Qu'est-ce que c'est la preuve documentée d'une infection antérieure, sinon un test diagnostic, parce que je ne pense pas que cela puisse être simplement une histoire clinique compte tenu des signes de la maladie ? C'est la première chose.

La deuxième chose très gênante, c'est qu'on aurait un remboursement qui serait spécifique à des départements français spécifiques et pas sur tout le territoire, notamment pour les gens qu'évoque Patrick. C'est très particulier. C'est la première fois que l'on étudie un médicament qui sera remboursé dans les départements d'un à dix et pas de dix à vingt, et à nouveau de vingt à trente.

Un chef de projet, pour la HAS.- On l'a déjà fait pour le paludisme. Actuellement, la prophylaxie du paludisme est remboursée uniquement pour les sujets qui résident en zone endémique, qui se déplacent dans un territoire non-endémique, par exemple en Guyane, zone endémique. Ce n'est pas remboursé pour des voyageurs qui partent de la métropole vers les

zones d'endémie. Vous l'avez déjà validé.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- On l'a validé comme cela, d'accord. On est quand même très dépendant du test. Il faut qu'on s'affranchisse complètement de ce que demande le laboratoire ou des garde-fous que met le laboratoire. C'est un dossier terriblement mal ficelé. Pour justifier un remboursement limité à certaines zones, ce sont les patients qui apporteraient la preuve qu'ils ont fait la maladie alors qu'on n'a pas du tout les éléments pour dire qu'il est facile d'apporter cette preuve. La prévalence, je veux bien, mais même s'il y a 80 ou 90 %, on va prendre le risque chez les 20 à 10 % des gens qu'ils fassent une forme plus grave, parce qu'ils auront été vaccinés. Le rapport bénéfice-risque est complètement remis en cause de mon point de vue.

M. le D^r THIERRY, pour la HAS.- Le choix de ne pas le mettre La Réunion, c'est sur le taux de prévalence, le taux de positivité. Cela veut dire qu'il y a une modélisation derrière avec un *cut-off point* du bénéfice-risque. Il faudrait nous donner la modélisation.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y a peut-être un point important que Madame Bouvet a souligné lors de son intervention, c'est que la vaccination se fait en dehors des vagues épidémiques. On peut très bien utiliser un test ELISA ou un test PCR et pas un test de diagnostic rapide, parce que ce sont uniquement les tests de diagnostic rapide qui ne sont pas homologués au niveau mondial. On a le temps de vacciner les gens, puisque si on fait un test PCR, en quelques jours, on aura les résultats et on peut envisager la vaccination.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le test PCR a une valeur à la phase active de la maladie. Ça donne un diagnostic pour prouver éventuellement qu'on l'a eue. Pour prouver qu'on a déjà eu la dengue, cela peut être une PCR à la phase aiguë de la maladie ou un ELISA à distance de la maladie.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- Si on n'est pas en phase épidémique, c'est obligatoirement un ELISA. Si on est au tout début d'une nouvelle phase épidémique où on va se retrouver avec quelques patients qui commenceront à être positifs en PCR.

M. le D^r THIERRY, pour la HAS.- Excusez-moi, je suis d'accord. Si on fait cela, dans la stratégie de diagnostic, on place le produit indépendamment de l'incidence ou de la prévalence.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce serait mieux. J'aimerais mieux. Sinon, on va avoir trop de cas particuliers. En plus, ça risque d'évoluer dans le temps. On est soumis à une épidémie qui va peut-être arriver le mois prochain. Je pense qu'il faut rester standard pour tout le monde, mais on pourrait assortir notre avis d'une exigence de preuve diagnostique biologique, c'est-à-dire PCR, au moment d'un premier épisode, ou sérologique à distance de l'épisode, mais pas forcément un TROD. On n'est pas obligé de parler du TROD. Une preuve sérologique validée et le problème reviendra après, quand ils voudront évaluer le TROD. Et nous, on peut s'en tenir avec une preuve sérologique.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- Ce n'est peut-être pas le lieu d'en discuter, mais je rappelle que si on se loupe sur un vaccin, les effets délétères sont extrêmement majeurs sur le plan national, voire international. On a vraiment un dossier que je trouve particulièrement mal ficelé, avec des tas de données d'incertitude. Il a une AMM, dont acte. Mais après, sur le

remboursement, je suis extrêmement perplexe.

Une intervenante.- Je ne vois pas qu'on demande un accès précoce aujourd'hui, actuellement.

M. le D^r THIERRY, pour la HAS.- En plus de ne pas mettre la Guyane, qui a quand même une épidémie de dengue et cibler la Martinique et la Guadeloupe dans le contexte actuel de la vaccination, c'est vouloir se faire battre.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- Complètement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je ne comprends pas bien ce que tu veux dire, Jean-Pierre.

Un intervenant.- C'est de l'humour.

M. le D^r THIERRY, pour la HAS.- Non, ce n'est pas de l'humour. Cela veut dire que la modélisation a permis de fixer le rapport bénéfice-risque suffisant, parce que la prévalence sera plus forte dans les deux îles et dans la troisième, on est en dessous du seuil. Cela veut dire qu'on cible bien une population. Or, si on réintroduit l'efficacité des essais sérologiques, on en vient à un niveau individuel, on voit que le problème n'est pas si simple. Je dis bien qu'il y a une modélisation épidémiologique qu'on n'a pas derrière cette proposition.

Un intervenant.- Je crois qu'il faut se limiter à dire que le vaccin apporte un bénéfice dans la population dont on a la preuve qu'elle a déjà eu un précédent épisode.

M. le D^r THIERRY, pour la HAS.- Pour un individu.

Une intervenante.- Pour un individu il a raison.

Un intervenant.- C'est un vaccin à fenêtre thérapeutique étroite quand même.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, mais pour la tranche 9-45, si je me rappelle bien, avec une preuve d'infection préalable, c'est dans ce cadre-là qu'on doit juger l'indication. Ce n'est pas au-delà, en zone endémique et en dehors du voyage.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- C'est là que Jean-Pierre a peut-être raison, il ne faut pas se fier à ce que dit la CTV. En plus, de la même façon, ils auront leur démonstration sérologique d'infection, si on l'exige.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- C'est la seule façon de s'en sortir, mais c'est celle-là qu'il faut choisir.

M. le D^r THIERRY, pour la HAS.- Il peut y avoir des Réunionnais qui sont sûrs d'avoir eu la dengue et qui ont envie de se faire vacciner.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- À ce moment-là, il faut qu'ils fassent une IgM/IgG.

M. le D^r THIERRY, pour la HAS.- Mais là, ils ne sont pas dans la proposition puisqu'on limite.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il n'y a pas la Réunion.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Non, ce n'est pas l'AMM.

M. le P^r COCHAT, Président.- L'AMM dit quoi ?

Un intervenant.- Zone d'endémie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Dans ce cas-là, ça ne me gêne pas de la prononcer pour la Réunion. On peut reprendre le libellé de l'AMM. Je suis entièrement de ton avis. Je ne savais pas que c'était la HAS qui avait déterminé cela. Je ne sais pas sur quels arguments ils avaient déterminé cela. C'était probablement sur la CTV.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est la CTV. Ils ont tenu compte du taux de séroprévalence dans certaines zones. Comme Mayotte n'est pas une zone d'endémie de la dengue, je crois que Mayotte est exclue. La Réunion est exclue aussi et ils ont gardé effectivement la recommandation pour les zones considérées comme endémiques, conformément à l'AMM, c'est-à-dire la Guyane, la Martinique et la Guadeloupe.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce qu'on ne peut pas se prononcer dans ce cas-là, pour ne pas trop reporter les choses, sur les zones d'endémie, mais on n'est pas obligé de dire quelles zones ? Les zones étaient définies notamment par la HAS dans l'avis. On peut peut-être dire dans les zones d'endémie, comme dans l'AMM.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Si on bloque un peu, le collège va être obligé de revoir sa position, tandis que, si on dit quelque chose de vague, cela risque de passer, puis d'être explosif, comme dit Jean-Pierre.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, mais on a l'AMM avec nous.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Le souci, c'est que les AMM pour des vaccins comme des antibiotiques, après l'indication pour tous les pays européens, il y a toujours une trace qui dit « selon les recommandations officielles ».

Un chef de projet, pour la HAS.- DENG VAXIA doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il faut le repasser au collège.

Une intervenante.- On a besoin d'une actualisation, aussi bien de l'évaluation du test que de la recommandation.

Un chef de projet, pour la HAS.- Actuellement, je pense que la réflexion est liée au sur-risque. Ce vaccin, si vous l'utilisez dans des zones non endémiques, vous augmentez le risque encore. C'est pour cela que l'OMS et même l'AMM a restreint son utilisation uniquement en zone d'endémie. Aujourd'hui, le périmètre défini par la HAS est beaucoup plus sécuritaire que l'élargissement à des zones qu'on considère actuellement comme non endémiques, comme la Réunion. Je ne vois pas pourquoi, par rapport aux discussions sur le risque, on veut l'élargir à des zones non endémiques.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Pierre, cela te va comme argumentaire.

M. le D^r THIERRY, pour la HAS.- Si on met l'accent sur la capacité des tests, on est moins dans une approche populationnelle, je serais plus rassuré que sur une stratégie qui a considéré une approche populationnelle avant de traiter le problème de la preuve de l'infection préalable.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- Je suis tout à fait d'accord avec Jean-Pierre. Je pense que ce n'est pas une bonne approche. Il faut qu'on ait un couple robustesse du test sérologique en préalable, avant d'envisager ce vaccin, qui a quand même une fenêtre thérapeutique étroite. Il est délétère dans un certain nombre de segments de la population.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- C'est ce qu'on dit depuis le départ.

M. le P^r COCHAT, Président.- Pour reformuler ce que tu as dit, tu veux dire que les effets indésirables graves sont plus importants quand la prévalence est faible.

Un chef de projet, pour la HAS.- Plus la séroprévalence des tests est faible, plus vous aurez des faux positifs. Si on recommandait l'utilisation du vaccin dans des zones non endémiques, contrairement à l'AMM, on augmenterait aussi le sur-risque de l'exposition.

M. le P^r COCHAT, Président.- Là, on ne mettrait pas le test en avant, on mettrait une sérologie. Est-ce que par rapport à une sérologie, ce risque de faux positif existerait ? Pour moi, non.

Un chef de projet, pour la HAS.- Le test peut être très sensible.

Un intervenant.- Pas un test, une sérologie.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce ne sont que les tests diagnostic rapides que l'OMS a homologués.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est là où on a un très gros risque de faux positifs, donc d'effets indésirables graves du vaccin, je comprends bien, mais si on a un test sérologique fiable... Mon idée est de suivre la recommandation de l'AMM et de l'associer à un dépistage sérologique.

Un chef de projet, pour la HAS.- Mayotte et la Réunion ne sont pas considérées comme des zones d'endémie.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Il y a une définition précise sur la zone d'endémie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, je pense que c'est un taux.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- La Réunion sort juste d'une épidémie.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- Je confirme, ma fille qui habite là-bas, c'est la préoccupation numéro un.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- Il n'y en a encore plein actuellement.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- 60, c'est moins de 80, mais c'est quand même 60.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- C'est peut-être parce que justement, on est en épidémie, que le vaccin n'est pas recommandé.

M. le D^r THIERRY, pour la HAS.- Le début de l'épidémie de dengue à la Réunion a été sous-estimé et c'est très chaud localement à cause de cela.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- Il y en a encore beaucoup.

M. le P^r COCHAT, Président.- Peut-être que la situation épidémique était totalement différente quand la HAS a donné son avis.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- C'est quoi la définition d'une zone d'endémie ? Apparemment, il y a un plateau très faible et des strates qui montent à intervalles irréguliers. C'est quoi l'endémie ? C'est quoi le taux de prévalence qui définit l'endémie ?

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- On ne l'a pas.

Un intervenant.- C'est la persistance.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il y a sûrement une notion quantitative.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- Du moment qu'il y en a un peu qui circule, on est en zone d'endémie avec des poussées.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Ils sont en permanence en zone d'endémie.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Il n'y a pas de seuil.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Il ne faut pas jouer avec les mots.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je pense qu'il faut que cela repasse devant le collège pour redéfinir les zones d'endémie.

Une intervenante.- Elisabeth Bouvet, quand on lui a posé la question des voyageurs qui seraient déjà séropositifs...

M. le P^r COCHAT, Président.- Il n'y a pas de réponse. Il faut peut-être lister toutes ces questions. Et remplacer les tests qui n'ont vraiment pas leur place ici par des sérologies ou des PCR au moment de la maladie.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Comme on fait pour le vaccin COVID.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Il y en aura pour un moment.

Une intervenante.- C'est cela le souci.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je crains que, même s'il y a une amélioration de la performance des tests, elle reste quand même très insuffisante. S'il y avait de nouveaux tests efficaces, je pense qu'Elisabeth ou Dominic l'auraient su.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour la CT, on peut dire « sous réserve » par rapport au test ou une sérologie, on peut englober les deux, sous réserve que les recommandations 2009 soient actualisées.

M. le P^r COCHAT, Président.- Encore une fois, nous sommes là pour juger le vaccin.

Un chef de projet, pour la HAS.- Sous réserve d'une documentation virologique confirmée et des antécédents.

M. le P^r COCHAT, Président.- On peut mettre toutes les réserves qu'on veut, documentation sérologique et zone géographique concernée.

Cela mis à part, si vous en êtes d'accord, cela ne pose pas de problème. Ne soyez pas inquiets, cela ne pose pas de problème que l'on mette toutes ces réserves. Ensuite, on peut voter sur le vaccin et son efficacité. Population d'AMM, 9-45 ans, déjà infecté, zone d'endémie. Dans ce contexte, je suis d'avis qu'on vote malgré tout suffisant, insuffisant.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- Cela qui me paraît logique.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce n'est pas facile. C'est la difficulté de l'exercice. Je vous propose que nous votions suffisant, insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 9 voix pour un SMR suffisant, 8 voix pour un SMR insuffisant et 5 abstentions.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il faut qu'on fasse SMR, ASMR et ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Concernant l'ISP, nous avons 2 voix pour la reconnaissance d'un ISP, 14 voix pour l'absence d'ISP et 5 voix pour une abstention.

Concernant le SMR, nous avons 9 voix pour un SMR important, 3 voix pour un SMR modéré, 10 voix pour un SMR faible et 6 abstentions.

Concernant l'ASMR, nous avons 11 voix pour une ASMR V, 5 voix pour une ASMR IV et 6 abstentions.

C'est donc une absence d'ISP, un SMR faible et une ASMR V.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je vous lis un mail que je viens de recevoir, c'est pour info. C'est Dominique qui nous renvoie un mail : « Les essais cliniques n'ont pas permis d'estimer l'efficacité du vaccin contre les décès attribuables à l'infection par la dengue. En ce qui concerne les décès rapportés pour chaque essai clinique, l'essai (inaudible 03 :20 :50) en Asie a fait état de 14 décès au total, 10 dans le groupe vacciné avec DENG VAXIA, mais avec une proportion similaire à ceux rapportés dans le groupe placebo. Dans l'essai en Amérique latine, 12 décès ont été signalés au total, 6 dans chaque groupe. Aucun des décès signalés lors des essais cliniques n'était lié au vaccin ».

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- Il n'y a pas d'influence sur la mortalité, si je comprends bien.

M. le P^r COCHAT, Président.- Elle n'est pas claire. Elle n'est pas significative.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- On ne peut pas revoter. C'est vrai, sérieusement.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- De toute façon, ils vont revenir en audition, donc on revotera.

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela ne change pas grand-chose. On aura l'avis du collège au niveau du test. C'est quel laboratoire ?

Un intervenant.- Sanofi.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sous réserve.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Tout est sous réserve.

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- Si on avait eu cela avant, on aurait peut-être voté un SMR insuffisant.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Certainement, oui.

M. le P^r COCHAT, Président.- Si vous voulez que l'on revote, cela ne me gêne pas. On peut décider de revoter. On a cette information supplémentaire. Il faut mieux le faire maintenant.

M. le P^r GUEYFFIER, pour la HAS.- L'idée que l'on puisse avoir, sur des essais comparatifs randomisés, une réduction de mortalité dans une situation comme celle-là, c'est une attente complètement illusoire, mais alors totalement illusoire.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce n'est pas une pathologie avec une forte mortalité.

M. le P^r GUEYFFIER, pour la HAS.- Il n'y avait aucun espoir d'avoir ce type d'information. L'information, c'est une non-information. Je ne pense pas que cela doit changer le vote ou alors on marche sur la tête sur le plan méthodologique.

Un intervenant.- Il fallait donner toutes les informations avant le vote.

M. le P^r GUEYFFIER, pour la HAS.- On n'a pas d'espoir de modifier la mortalité, surtout dans des essais comparatifs randomisés, donc cette information est une non-information par rapport aux espoirs que nous pouvions avoir sur ce vaccin.

M. le P^r MERCIER, pour la HAS.- Ce qu'on voulait limiter, c'étaient les formes graves.

M. le P^r GUEYFFIER, pour la HAS.- Là, il n'apporte pas d'information là-dessus.

M. le P^r COCHAT, Président.- En tout cas, personnellement, cela ne change absolument pas mon vote compte tenu que ce n'est pas une maladie dont la mortalité est le vrai problème. Regardez la diapositive, létalité, moins de 1 %.

M. le P^r GUEYFFIER, pour la HAS.- Il y a un point sur lequel je n'ai pas fait attention et je vous prie de m'en excuser, c'est l'idée qu'on est dans une analyse en sous-groupe et je ne sais pas dans quelle mesure cette analyse en sous-groupe a été conçue, *a priori* ou *a posteriori*. Si elle est *a posteriori*, séropositif contre séronégatif, c'est un niveau de preuve qui est nul. Alors que si c'était une hypothèse construite *a priori* et qui a été testée solidement, c'est un peu

différent. Est-ce que le chef de projet peut nous donner des informations sur le caractère *a priori* de l'hypothèse de la séropositivité comme facteur ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous avez tout à fait raison. On a eu cette discussion. C'est vrai que les analyses selon la séropositivité sont des analyses *a posteriori* avec des réanalyses et plus de publications. Les résultats globaux, c'est après qu'ils ont fait des réanalyses en sous-groupe selon la séropositivité ou pas.

M. le P^r GUEYFFIER, pour la HAS.- Les résultats globaux étaient quand même positifs en faveur du vaccin.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ils étaient positifs en faveur du vaccin.

Un intervenant.- C'est que de la sérologie, cette *slide*.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Justement, il a dit les deux. Je lui ai posé la question. Il a dit c'était à la fois le titre des anticorps et les signes cliniques.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- Ce sont les signes cliniques, mais pas les formes graves.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce ne sont pas les formes graves, ce sont les formes symptomatiques.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Les symptômes, quoiqu'il arrive.

Un chef de projet, pour la HAS.- Les formes graves, c'est plutôt dans les réanalyses à cinq ans qu'ils ont utilisé la sévérité et les hospitalisations comme critère. Mais là, c'étaient les formes symptomatiques.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Symptomatiques, y compris les graves.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je pense qu'on peut en rester là.

Un chef de projet, pour la HAS.- : Vous avez parfaitement raison. Une des limites de ce dossier, c'est que les analyses selon la séropositivité, ce ne sont pas des analyses qui étaient très définies.

M. le P^r GUEYFFIER, pour la HAS.- Cela aurait été dramatique si globalement, il n'y avait pas eu d'efficacité. Or là, globalement, il y a une efficacité indiscutable.

Un chef de projet, pour la HAS.- Globalement, dans les analyses en sous-groupe, (inaudible 03:26:10), avec d'ailleurs des intervalles de confiance très larges. Il y avait très peu de patients séronégatifs dans les essais.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y avait 600 patients à peu près séronégatifs sur un total de 10 000 patients.

M. le P^r GUEYFFIER, pour la HAS.- La population de l'essai ne recouvre pas du tout la population que l'on peut rencontrer dans les territoires d'outre-mer, en termes de ces prévalences.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- En Asie.

Un chef de projet, pour la HAS.- En Asie et en Amérique latine.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y avait plus de séropositifs que de séronégatifs.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Est-ce que c'est du genre Martinique ou est-ce que c'est du genre Mayotte-Réunion ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Martinique et Guadeloupe, parce qu'en Guadeloupe, on est à peu près à 80, 90 %.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- En Asie aussi, ce sont ces chiffres-là ?

Un intervenant.- Non, si c'est 300 sur 30 000, c'est beaucoup moins.

M. le P^r COCHAT, Président.- OK, on se retrouve à 14h.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire