



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 octobre 2023

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. APEXXNAR - Audition – Inscription (CT)

M. le Pr COCHAT, Président.- Je vais devoir vous laisser à 15 heures, donc pendant l'audition d'APEXXNAR. Je remercie Michel de prendre le relais. Nous allons faire entrer PFIZER.

(Sandrine Benaroché, Emilie Boudry, le Docteur Benjamin Wyplosz et le Docteur Emmanuelle Blanc rejoignent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames de PFIZER.

Mme BENAROCHE.- Bonjour.

M. le Pr COCHAT, Président.- Êtes-vous tous là ? Il y a quatre personnes. C'est cela ?

Mme BENAROCHE.- Nous sommes quatre, je ne sais pas si le Docteur Wyplosz est connecté, comme nous avons deux minutes d'avance, mais nous pouvons commencer si vous le souhaitez.

M. le Dr WYPLOSZ.- Je suis là.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il est là. Nous allons avoir une présentation du dossier APEXXNAR par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez quinze minutes précises pour votre présentation, puis nous aurons dix minutes précises d'échanges. Je vous présente mes excuses anticipées, parce que je vais devoir partir à 14 heures 55 pour une autre réunion, mais le Professeur Clanet, Vice-Président, prendra le relais. Je passe la parole au chef de projet.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il s'agit de l'audition du vaccin APEXXNAR, qui a été examiné par la CT le 20 septembre 2023. APEXXNAR est un vaccin pneumococcique conjugué 20-valent indiqué dans l'immunisation active pour la prévention des maladies invasives et des pneumonies causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les personnes âgées de 18 ans et plus. Il est à noter qu'APEXXNAR, dans le libellé de l'AMM, doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

La CT a voté pour un ISP, un SMR important et une ASMR de niveau V dans l'indication de l'AMM compte tenu :

- du besoin médical à étoffer l'offre vaccinale contre les infections à pneumocoque en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique ;
- de la non-infériorité de la réponse immunitaire induite par APEXXNAR par rapport à PREVENAR 13 en termes de moyenne géométrique de titres d'anticorps pour les 13 sérotypes communs couverts par PREVENAR 13 ;
- de la non-infériorité de la réponse immunitaire induite par APEXXNAR par rapport à un schéma séquentiel PREVENAR 13 - PNEUMOVAX (VPP23) ;
- des données d'interchangeabilité ayant montré une augmentation de la réponse immunitaire induite par APEXXNAR ;

- des données de coadministration avec un vaccin quadrivalent inactivé avec adjuvant contre la grippe saisonnière ;
- des données de coadministration avec un vaccin ARNm contre la Covid-19 ;
- d'un profil de tolérance favorable ;

mais compte tenu :

- d'un impact supplémentaire potentiel sur la réduction de la morbidité et mortalité conféré par l'ajout des 7 sérotypes qui ne peut être apprécié en l'absence de données d'efficacité clinique et de l'absence de démonstration de non-infériorité contre le sérotype 8 par rapport à un schéma VPC13-VPP23.

Il est à noter qu'en 2020 et 2021, les sérotypes 8 et 3 étaient les sérotypes les plus fréquemment isolés chez l'adulte. En 2020, chez l'adulte âgé de plus de 65 ans, les principaux sérotypes observés étaient les sérotypes 8 — non inclus dans le vaccin VPC13 et inclus dans le VPC20 et le VPP23 — et le sérotype 3, qui est inclus dans les trois vaccins.

Il est à noter également que la commission a salué la simplification du schéma de vaccination et soutient l'utilisation préférentielle d'APEXXNAR seul en remplacement du schéma VPC13-VPP23 actuellement en vigueur compte tenu des bénéfices supplémentaires conférés par l'ajout des 7 sérotypes et conformément aux recommandations vaccinales de la HAS de juillet 2023.

Je laisse la parole au laboratoire.

Mme BENAROCHE.- Merci beaucoup. Bonjour, Monsieur le Président, Messieurs les Vice-Présidents, Mesdames et Messieurs les membres de la commission de transparence, et merci, Madame, pour le rappel du contexte.

Je suis Sandrine Benaroche, Directrice accès au marché. Je suis accompagnée, côté PFIZER, par Emilie Boudry, qui est Directrice accès au marché pour les vaccins, le Docteur Emmanuelle Blanc, qui est Directeur médical vaccins, et nous sommes également accompagnés par le Docteur Benjamin Wydosz, qui exerce au sein du service des maladies infectieuses et tropicales à l'hôpital Bicêtre.

Tout d'abord, nous vous remercions de nous donner l'occasion de revenir sur le projet d'avis relatif à APEXXNAR, VPC20, dans son indication de prévention des infections à pneumocoque chez l'adulte.

Comme vous le savez, la CTV a recommandé en juillet dernier l'utilisation préférentielle de VPC20 seul en remplacement de VPC13 et VPP23 utilisés de façon séquentielle. La commission a effectivement reconnu l'intérêt de VPC20, comme cela a été rappelé, dans son projet d'avis au sein des parties « parcours de soins » et « place dans la stratégie », saluant la simplification du schéma que ce vaccin permet, mais aussi les bénéfices supplémentaires conférés par l'ajout de 7 sérotypes.

Cependant, il nous semble important que cet intérêt soit également lisible à travers la reconnaissance d'une amélioration mineure du service médical rendu par rapport au schéma vaccinal précédemment recommandé, et qui reposait sur l'administration séquentielle des

vaccins VPC13 et VPP23. Par voie de conséquence, nous sollicitons également l'inclusion, comme comparateur cliniquement pertinent, du schéma séquentiel VPC13-VPP23 précédemment recommandé.

Voilà pour notre demande. Je laisse maintenant la parole au Docteur Wyplosz, qui va revenir sur le rationnel de cette demande.

M. le Dr WYPLOSZ. - Merci, Madame Benaroche. Mesdames, Messieurs, chers collègues, avant de présenter cette diapositive et de répondre aux trois points soulevés par la commission, à savoir l'absence de comparateur, la non-infériorité qui n'a pas été atteinte par le sérotype 23 et l'absence de résultats d'étude en efficacité, je voudrais faire une courte introduction.

Je voudrais dire que je n'interviens pas ici en tant que membre du groupe de travail sur la vaccination de ma société savante, mais en tant que clinicien de terrain, responsable d'un centre de vaccination dans un CHU, et qui fait de son mieux pour augmenter les couvertures vaccinales chez nos concitoyens les plus vulnérables.

À ce titre, je voudrais dire que je suis complètement d'accord avec les deux améliorations médicales significatives que vous avez reconnues au VPC20 dans votre avis. Premièrement, c'est une simplification du schéma vaccinal qui permet de passer d'un schéma de deux doses plus un rappel à un schéma à une dose, qui est une simplification telle qu'on n'a pas beaucoup d'autres exemples en vaccinologie. Deuxièmement, c'est le progrès apporté par l'élargissement des 7 nouveaux sérotypes, qui permet de redonner au schéma de vaccination pneumococcique la possibilité de couvrir à nouveau la majorité des sérotypes responsables d'infections invasives.

En effet, la pression exercée par le VPC20 sur le portage pharyngé des pneumocoques a fait émerger des souches de remplacement que le VPC20 couvre en grande partie. Si on regarde les données du CNR, l'ancien schéma ne concernait plus que 23 % à 24 % des souches cliniques isolées de bactériémie et de méningite, mais le nouveau schéma devrait concerner 60 % des souches cliniques invasives. C'est-à-dire que ce nouveau schéma augmente la couverture sérotypique de plus du double, en passant de 24 % à 60 %.

En revanche, je dois dire que je n'ai pas bien compris pourquoi la commission a proposé une ASMR V, qui signifie une absence de progrès thérapeutique alors même qu'elle lui reconnaît ces deux progrès. Cet apparent paradoxe n'est pas facile à expliquer aux médecins qui sont parfois hésitants à proposer de nouveaux vaccins, et aux malades qui, quand ils sont hésitants, n'hésitent pas à citer tous les arguments qui vont dans le sens d'une non-vaccination.

Je voudrais maintenant tenter de répondre à votre première question sur l'absence de comparateur. Je voudrais brièvement rappeler que nous avons deux classes de vaccins très différents, exactement comme pour les vaccins méningococciques. On a la classe des vaccins polysidiques et la classe des vaccins conjugués, qui induisent des réponses immunitaires très différentes. Il faut bien avoir cela en tête quand on regarde les résultats des études d'immunogénicité, que l'on a trop souvent tendance à lire uniquement de façon quantitative, avec le titre d'anticorps circulants.

La classe des vaccins polysidiques non conjugués induit une réponse immunitaire qui est indépendante des lymphocytes T, ce qui a pour conséquence d'obtenir une faible immunogénicité, puisqu'on ne peut pas les utiliser chez les enfants âgés de moins de 2 ans, une absence de mémoire vaccinale et donc une absence de réponse anamnétique, une absence d'action sur le portage, une protection transitoire d'environ 2 ans, et ce vaccin n'a pas de données robustes d'efficacité sur les pneumonies.

La classe des vaccins conjugués entraîne une réponse immunitaire complètement différente qui est dépendante des lymphocytes T. Cela a pour conséquence :

- une forte immunogénicité, puisqu'on peut les utiliser chez les enfants de moins de 2 ans ;
- une mémoire vaccinale avec une réponse anamnétique ;
- une efficacité sur le portage qui a un effet sur la circulation des sérotypes de pneumocoque ;
- une protection durable supérieure à 5 ans ;
- une efficacité documentée sur les pneumonies et les infections invasives et non invasives.

La conséquence de ces réponses immunitaires différentes est qu'on peut passer d'un schéma de deux doses plus un rappel à un schéma à une dose, avec certes 5 % à 11 % d'écart de couverture sérotypique entre les vaccins VPC20 et le schéma standard, mais attention, les 7 nouveaux sérotypes qui sont conjugués et qui sont dans le nouveau schéma agissent sur des sérotypes responsables d'infections invasives, des sérotypes responsables d'une forte létalité, et des sérotypes qui ont une diminution de sensibilité aux antibiotiques, ce qui est très important pour lutter contre l'antibiorésistance.

On s'attend à ce que l'effet sur ces nouveaux sérotypes soit d'une efficacité avec une protection supérieure à 5 ans, une mémoire et un effet sur le portage, et la simplification du schéma en une dose devrait pouvoir aussi améliorer les couvertures vaccinales, dans un pays où l'on n'a toujours pas de carnet de vaccination électronique. On sait bien que les couvertures sont mauvaises en France, puisqu'on estime qu'environ 3 % des personnes qui vivent avec une comorbidité ont reçu le schéma 13 + 23, et 19 % des personnes qui vivent avec une immunodépression.

Je voudrais maintenant répondre à la question sur l'absence de résultat d'efficacité vaccinale. Effectivement, les vaccins conjugués forment une classe de vaccins très particulière qui ont des priorités que nous avons résumées tout à l'heure. C'est pour cela que l'OMS a recommandé en 2009 qu'il n'est plus nécessaire de réaliser des études en efficacité clinique contre placebo, mais des études comparatives d'immunogénicité. On peut ajouter à cela qu'il ne serait pas éthique aujourd'hui de comparer le VPC20 à un placebo et qu'une étude comparative d'efficacité clinique qui compare le nouveau schéma avec l'ancien devrait inclure un nombre de malades très élevé, ce qui serait infaisable et qui prendrait un nombre d'années considérable.

Dans la diapositive suivante, je voudrais aborder le point de non-infériorité du sérotype 8. Sur cette diapositive, à gauche, vous avez les comparaisons entre le VPC13 et le VPC20. La non-infériorité est atteinte pour tous les sérotypes à 1 mois après la vaccination, c'était attendu. À droite, vous avez les moyennes de titres d'anticorps produits par le VPC20 en comparaison au schéma 13 et 23.

On voit une réponse robuste avec le VPC20 pour tous les sérotypes à 1 mois après la vaccination, y compris pour le sérotype 8 qui, comme cela a été rappelé tout à l'heure, était le sérotype le plus fréquent en France dans les données du CNR de 2020, avec une augmentation moyenne du titre qui est multipliée par un facteur 22, ce qui est même plus que pour d'autres sérotypes. La non-infériorité n'est cependant pas atteinte pour le sérotype 8, mais je voudrais rappeler qu'on ne doit pas regarder ici que le titre d'anticorps produits, mais aussi la propriété de la réponse immunitaire.

On s'attend à ce que la réponse produite par le VPC20 soit différente de celle du VPP23, avec une pertinence des anticorps de longue durée, une mémoire et un effet sur le portage. Vous allez me dire que ce n'est pas du tout garanti pour le sérotype 8, et je vais vous répondre « non, ce n'est pas garanti », mais nous avons déjà rencontré le même problème antérieurement. On voit cela sur la diapositive suivante.

Quand on a eu les données sur le VPC13, la non-infériorité n'avait pas été atteinte non plus pour deux sérotypes, le 6B et le 9V. Pourtant, vous pouvez voir sur les données du CNR des pneumocoques une réduction rapide, massive et durable de la circulation de ces deux sérotypes, et même une disparition de la circulation de ces souches grâce à l'effet du vaccin conjugué sur le portage, alors même que la non-infériorité n'avait pas été atteinte. On va donc maintenir une pression semblable au VPC13 avec le VPC20, et on peut s'attendre aussi à des efficacités comparables sur les 7 nouveaux sérotypes. C'est pourquoi je voudrais vous remonter les données d'efficacité du VPC13 sur la diapositive suivante.

Ce que vous voyez à gauche, ce sont les résultats de l'étude CAPITA chez les personnes âgées de plus de 65 ans, qui avaient été publiés dans le New England Journal of Medicine. Ce que l'on voit, c'est que les efficacités ont été évaluées entre 45 % et 75 % selon le type d'infection à pneumocoque, y compris chez les personnes avec des comorbidités comme le diabète.

À droite, on voit l'efficacité mesurée en vie réelle, qui donne des résultats comparables sur les pneumonies à pneumocoque des sérotypes vaccinaux, y compris chez les personnes âgées de plus de 65 ans et celles qui vivaient avec une immunodépression ou avec des comorbidités comme la BPCO ou le diabète. On peut donc s'attendre à une efficacité semblable du VPC20, puisqu'il est bâti sur la même base que le VPC13, avec un effet probablement comparable sur le portage des 7 valences sérotypiques en plus.

Je vous remercie. Je repasse la main à Madame Benaroché.

Mme BENAROCHE.- En synthèse, considérant la doctrine de la commission, selon laquelle l'ASMR mineure valorise tout d'abord un progrès de faible ampleur par rapport à l'existant et peut également traduire une amélioration des conditions de soins, nous sollicitons la reconnaissance de ce niveau d'ASMR, donc une ASMR mineure, pour APEXXNAR, donc VPC20, en comparaison au schéma vaccinal recommandé précédemment.

La commission a déjà cité, dans son appréciation de l'ASMR, le besoin médical à étoffer l'offre vaccinale et la meilleure immunogénicité de VPC20 en comparaison de VPC13 et VPP23, et nous sollicitons que soit également considérés dans l'ASMR les bénéfices, à savoir :

- le bénéfice sur l'impact supplémentaire attendu sur la réduction de la morbidité, dont la démonstration repose sur ce que le Docteur Wyplosz vient de vous présenter, sur les recommandations de l'OMS et plus de vingt ans de données en vie réelle avec le vaccin conjugué, qui a confirmé son efficacité durable en prévention des pneumonies et son impact sur le portage de la bactérie de la couverture vaccinale,
- l'amélioration majeure des conditions de soins, qui permet une simplification du parcours vaccinal, une facilitation de la communication et de l'adhésion à la vaccination, qui est un point très important également à souligner, et in fine, une augmentation de la couverture vaccinale.

Je dirais qu'en cohérence avec l'intérêt reconnu par la commission, nous sollicitons que la conclusion de l'avis reconnaisse l'amélioration mineure apportée par APEXXNAR dans la stratégie de prévention des infections à pneumocoque de la suite, et qui reposait précédemment sur le schéma VPC13-VPP23 qui était administré de façon séquentielle.

Je dirais qu'en conséquence de cela, mais aussi pour un alignement avec la doctrine et une homogénéité avec les avis rendus, nous sollicitons que le schéma séquentiel VPC13 et VPP23, qui était précédemment recommandé mais qui est toujours inscrit au calendrier vaccinal, soit considéré comme comparateur cliniquement pertinent.

Nous venons de le voir, les résultats cliniques issus des études comparent le VPC20 au schéma VPC13 + VPP23. Ce schéma séquentiel peut donc logiquement être retenu dans la liste des comparateurs cliniquement pertinents comme le fait habituellement la commission.

Je crois que nous sommes dans les temps. Je vous remercie pour votre attention, nous sommes à votre disposition pour toute question.

(Pierre Cochat quitte la séance. La présidence est assurée par Michel Clanet.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Je vous remercie. Je me retourne vers la CT pour savoir s'il y a des commentaires ou des questions. Serge Kouzan ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT. - J'ai trois questions ou commentaires. La première est une vraie question. Je voudrais savoir sur quelles data repose l'assertion que la durée de la couverture est au-delà de 5 ans.

La deuxième question est la suivante. On a vu avec PREVENAR 13 qu'après son introduction, il y avait une évolution des portages, avec une diminution des portages des pneumocoques ciblés par le vaccin et l'apparition d'autres portages. En fait, c'est une problématique tout à fait parallèle à celle des antibiotiques. Je voulais donc savoir ce qui est prévu dans le futur en ce qui concerne la surveillance épidémiologique.

La troisième question était pour discuter le fait qu'on dise qu'on ne peut pas faire d'étude clinique. Le fait qu'il y ait eu une étude, CAPITA, que vous avez mentionnée, est un contre-exemple qui montre très bien la différence entre l'élévation de marqueurs sériques et la

traduction clinique. Je ne suis pas du tout d'accord avec le fait qu'il faille décréter maintenant qu'on ne fera plus jamais d'études cliniques avec les vaccins pneumocoques.

M. le Dr WYPLOSZ.- La réponse sur la durée des anticorps, c'est que je pense que tous les vaccins polysidiques conjugués ont des caractéristiques communes, que ce soit des vaccins méningocoques ou pneumocoques, et ils ont tous le même type de réponse anamnétique, qui dure 5 ans, voire plutôt 10 ans. On serait quand même très surpris que le VPC20 déroge à cette règle alors même qu'il est basé sur une structure de VPC13 dont on sait très bien la durée de protection des anticorps.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je vis avec la notion qu'avec le VPC13, on a des durées qui ont été testées à 3,5 ans, mais je n'ai pas vu de data au-delà de cet intervalle de temps.

Mme le Dr BLANC.- Je peux compléter, si vous le permettez, Benjamin. Dans l'étude CAPITA, le suivi a fait état d'un suivi de 3,8 ans, en effet, et à la suite de cette étude, le groupe de Philippe Beutels, lors de l'établissement des recommandations pour le VPC13, en modélisant cette efficacité qui est toujours maximale après 3,8 ans, était arrivé à la conclusion que cela durerait au minimum 10 ans. Ensuite, c'est de la modélisation.

M. le Dr WYPLOSZ.- Il y a aussi l'argument que quand on lève une pression sur les portages, les souches réapparaissent. Là, on a un schéma avec une seule dose et on ne voit pas les souches réapparaître. Sur les données du CNR, c'est très clair.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais aussi savoir quelle était la surveillance épidémiologique prévue au long cours, parce que dans quelques années il va falloir ajuster les sérotypes, un peu comme pour l'antibiothérapie.

M. le Dr WYPLOSZ.- Oui, tout à fait. En France, nous avons un centre de référence des pneumocoques qui fait partie d'un consortium européen qui surveille les pneumocoques dans tous les pays, et le CNR continue de faire son action de surveillance des souches. Il reçoit toutes les souches qui sont isolées de produit pathologique, elles sont typées, et donc on aura une surveillance de l'évolution des souches qui circulent. Je ne vois pas pourquoi cette surveillance devrait s'arrêter maintenant.

Cela nous permettra aussi, s'il y a besoin de faire évoluer les vaccins – pas moi, parce que je ne travaille pas chez PFIZER, mais les industriels du vaccin – de proposer ensuite le vaccin suivant qui tient compte des souches qui sont circulantes. C'est comme cela que ce VPC20 a été fabriqué. On a regardé les souches qui ont émergé, les souches de remplacement, les souches qui étaient les plus importantes en France, et dans le reste du monde ce sont à peu près les mêmes souches, en particulier aux États-Unis. C'est comme cela que les vaccins sont fabriqués.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe Mercier ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je voulais poser une question au Docteur Wyplosz. Vous avez dit qu'un seul vaccin VPC20 allait vous permettre d'améliorer la couverture vaccinale chez les seniors. Pensez-vous que véritablement, cette simplification pourrait jouer un rôle critique ou marginal par rapport au côté vaccinosceptique de nos concitoyens ?

M. le Dr WYPLOSZ.- Merci pour cette excellente question. Il y a deux parties dans votre question. Il y a la partie sur l'administration du vaccin et la partie sur l'hésitation des patients. Quand on regarde l'étude COVARISQ qu'on a publiée il n'y a pas très longtemps, on voit que la plupart des gens qui ne sont pas vaccinés ont vu leur médecin traitant, leur spécialiste en ville et leur spécialiste à l'hôpital au moins une fois dans l'année, et en moyenne cinq à six fois pour le médecin traitant. On voit que les médecins sont hésitants à proposer les vaccins, ils prescrivent très peu de vaccins, alors que les malades voient souvent leur médecin.

Une des raisons pour lesquelles les médecins ne prescrivent pas les schémas, c'est quand ils sont compliqués, quand ils ont du mal à les comprendre, ou quand il s'agit de prescrire plusieurs doses de vaccins avec des vaccins différents, comme l'association du 13 et du 23. Ce qui complique encore la donne, comme je le disais tout à l'heure, c'est qu'on n'a pas de calendrier de vaccination électronique en France, donc quand on fait un vaccin, personne ne sait dans l'entourage du patient, entre le spécialiste et le généraliste, si le vaccin a été administré ou pas. On a donc une espèce de flou. Le 23 est généralement oublié.

Quand on regarde les données aujourd'hui, les gens qui ont reçu un vaccin 13-valent seul sont beaucoup plus nombreux que ceux qui ont reçu un 13-valent et un 23-valent, parce qu'administrer un seul vaccin est assez simple pour tout le monde. C'est facilement compréhensible, le schéma est simple.

Quand en France on a changé le schéma 23-valent pour les personnes atteintes de comorbidités pour un schéma à 13 + 23, on a vu chuter les couvertures vaccinales, parce que c'est trop compliqué. Les gens n'arrivent pas à en sortir avec un schéma comme cela, et alors même que cela fait six ans qu'on a changé le schéma vaccinal, on n'a pas vu les couvertures vaccinales augmenter.

Les médecins ne suivent pas les schémas quand ils sont compliqués. En tout cas chez l'adulte, c'est comme cela.

Pour ce qui est des malades qui sont hésitants, je crois que le plus facile, c'est quand même de vacciner les personnes qui sont vulnérables, parce que les personnes vulnérables se rendent compte qu'elles ne sont pas à l'abri d'une maladie. Leur proposer un vaccin, c'est toujours assez simple, d'autant plus qu'on voit très bien que ce vaccin va pouvoir rentrer dans les consultations de prévention qui vont avoir lieu et qui sont organisées par le gouvernement.

Je ne sais pas si un jour ou l'autre il sera recommandé chez les plus de 65 ans comme c'est le cas de beaucoup de pays, mais globalement, prescrire un vaccin 20-valent unique, c'est quelque chose qui est facile et c'est quelque chose qui est compréhensible par les patients, donc je pense vraiment que cela va pouvoir améliorer les couvertures vaccinales.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Espérons-le. Merci pour ce commentaire.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il reste du temps pour une question.

Mme le Dr BLANC.- Puis-je ajouter quelque chose ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, mais alors il n'y aura plus de question. Allez-y.

Mme le Dr BLANC.- Très rapidement, je veux compléter la question sur l'étude clinique pour rappeler qu'en effet, CAPITA était une étude clinique d'efficacité clinique, mais qui était une étude post-AMM, et que nous nous engageons de toute façon à surveiller l'efficacité du vaccin VPC20, comme l'a dit Benjamin, grâce au réseau de surveillance français et aussi grâce à des études que nous mènerons en Israël, en Europe et aux États-Unis. Je m'arrête là. Comme cela, je laisse la place à la dernière question.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe, rapidement, pour la dernière question ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Je vais essayer d'être rapide. Dans l'étude CAPITA, le nombre de patients à traiter est de 1 pour 1 000, si j'ai bien fait les calculs. Le nombre d'effets indésirables est de 1 %. Ne faudrait-il pas réserver le vaccin dans des populations où le bénéfice paraît évident, ce qui améliorerait l'acceptabilité de ce type de stratégie plutôt que de mettre le poids sur la commission de transparence pour améliorer les ASMR alors que les niveaux de preuve ne sont pas démontrés ?

M. le Dr WYPLOSZ.- L'ASMR est surtout sur les progrès thérapeutiques, si j'ai bien compris. Le niveau de preuve, c'est une chose, mais les progrès thérapeutiques, vous en avez reconnu deux de façon indiscutable. La simplification du schéma vaccinal et l'élargissement des 7 sérotypes, ce sont deux progrès qu'on ne peut pas considérer comme étant nuls. C'est là que la question est un peu paradoxale. C'est-à-dire que vous reconnaissez tout à fait des progrès absolument indiscutables, qui sont des progrès incroyables qu'on n'a jamais vus en vaccinologie. Passer d'un schéma trois doses à une dose, je ne sais pas si vous avez d'autres exemples, mais là, clairement, on a un énorme progrès.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Il y a l'éradication de la rougeole, par exemple.

M. le Dr WYPLOSZ.- De trois doses, on passe à une dose ? Non, on n'a pas fait cela.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- En tout cas, en pharmacodynamie, en effet traitement, la rougeole n'existe plus une fois que c'est vacciné. Là, on a une efficacité qui est de 30 % en exposant des populations de manière extrêmement large, pour un bénéfice qui est parcellaire. Vous l'avez bien entendu, 1 pour 1 000 en thérapeutique, c'est très faible. Est-ce qu'on ne pourrait pas réfléchir quant à savoir comment vraiment identifier des patients réellement à risque pour diminuer la population exposée ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je crois qu'on va arrêter là, si vous le voulez bien. Je pense que cela n'apportera pas d'arguments supplémentaires dans la discussion. Nous avons entendu l'ensemble de vos arguments. Je crois que nous allons les reprendre et y réfléchir. Nous vous remercions beaucoup de votre présentation.

(Sandrine Benaroche, Emilie Boudry, le Docteur Benjamin Wyplosz et le Docteur Emmanuelle Blanc quittent la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Serge Kouzan ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Pour leur demande sur l'ASMR, quand par exemple il y a le nouveau vaccin Covid avec la nouvelle souche, cela ne doit pas faire une ASMR IV. Ce sont juste des ajustements en fonction de l'épidémiologie. Par contre, c'est vrai qu'il y a une

simplification et une valeur ajoutée de la simplification, donc je me demande si leur demande sur le comparateur, du fait que le comparateur est A + B versus ce nouveau machin, n'était pas une demande raisonnable à laquelle il faudrait accéder.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Il n'y a pas de bénéfice clinique démontré.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci pour cette remarque, et puis il y a une non-infériorité non atteinte pour un sérotype.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Pour le sérotype le plus fréquent.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci aussi de le dire.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- En ce qui concerne les comparateurs, j'aimerais que Thierno nous rappelle la doctrine.

M. DIATTA, pour la HAS.- Merci, Michel. Je vais partager mon écran pour expliquer. Dans les avis de la commission, vous avez deux chapitres. Vous avez le chapitre « besoin médical » où on rappelle la stratégie avant l'introduction du nouveau médicament que vous évaluez. Là, effectivement, le VPC13 et le VPP23 sont rappelés parmi les comparateurs, donc les médicaments qui existent actuellement.

Après, le chapitre des comparateurs cliniquement pertinents intervient dans un second temps dans les conclusions de la commission. C'est-à-dire que là, l'objectif est de déterminer les médicaments qui se situent au même niveau de la stratégie thérapeutique que le nouveau médicament que vous venez d'évaluer. C'est la définition de la doctrine. C'est pour cela que nous avons fait cette modification, pour que les comparateurs du chapitre « comparateurs » soient les médicaments qui se situent au même niveau de la stratégie thérapeutique.

Étant donné que la stratégie thérapeutique a évolué avec l'introduction d'APEXXNAR, nous avons écrit ceci.

« Compte tenu de la prise en charge actuelle et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (rappelée au paragraphe 5.1), et dans la mesure où APEXXNAR est destiné à se substituer à PREVENAR 13 et à PNEUMOVAX, il n'existe pas de CCP. La Haute Autorité de Santé ne recommande plus l'utilisation des vaccins VPC13 et VPP23 chez l'adulte. »

Peut-être qu'il faut écrire « il n'existe plus de CCP ».

Je ne comprends pas la remarque du laboratoire, parce que cela va dans le sens du renforcement de la recommandation de la HAS qui préconise de ne plus utiliser les alternatives thérapeutiques, et qui fait donc de ce médicament l'option préférentielle aujourd'hui, quand il sera mis à disposition. C'est pour ça que nous avons écrit cela.

Dans le chapitre SMR, nous avons précisé qu'il n'existait pas d'alternative vaccinale dans la mesure où APEXXNAR est destiné à se substituer à PREVENAR 13 et à PNEUMOVAX, donc VPP23. La HAS ne recommande plus l'utilisation des vaccins VPC13 et VPP23, et là, nous n'avons pas d'observation sur ce point par le laboratoire.

La proposition que nous voulions faire, après discussion en interne, était de mettre qu'il n'existe plus de CCP, et non pas qu'il n'existe pas de CPP, car la HAS ne recommande plus l'utilisation des vaccins VPC13 et VPP23.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, c'est mieux et cela fait référence à la recommandation de la HAS, effectivement. Jean-Christophe ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Ce que tu viens de dire, Thierno, cela veut dire que n'ayant plus de comparateur, on ne peut plus rendre une ASMR ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Si. L'ASMR, c'est dans la prise en charge, de toute façon. Effectivement, comme vous l'avez souligné, il n'y a pas de comparaison directe en termes d'efficacité. Contrairement à ce qu'a dit l'expert, l'ASMR mesure en fait la quantité de bénéfice clinique du médicament par rapport au comparateur existant, et là, il n'y a pas eu d'étude comparative. C'est une recommandation qui repose sur une étude de non-infériorité, donc on part d'une perte d'efficacité consentie avec l'introduction de ce produit, mais qui va probablement être compensée par l'amélioration potentielle de la couverture vaccinale, mais cela reste à prouver.

En termes d'ASMR, c'est plus par rapport à la stratégie PREVENAR 13 + PNEUMOVAX, et là, nous n'avons pas de données permettant de déterminer l'impact supplémentaire en termes de morbidité. Après, la simplification thérapeutique, vous l'avez bien reconnue au travers d'un ISP, cela a été souligné, et vous l'avez aussi reconnue dans la stratégie en soulignant que vous soutenez quand même l'utilisation préférentielle de ce médicament du fait de sa simplicité d'utilisation.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je voudrais quand même intervenir. Il y a peut-être quand même un intérêt de santé publique en ce sens que l'introduction de vaccins contre le méningocoque C en Angleterre a permis d'éradiquer l'infection à méningocoque C. L'introduction du PREVENAR 7 et ensuite du PREVENAR 13, a permis de réduire de façon considérable les infections à pneumocoque.

Certes, je me place plus du côté de l'enfant, que je connais mieux, que de l'adulte, mais il y a un problème de couverture vaccinale donc tout ce qui peut favoriser une couverture vaccinale optimisée représente quand même un intérêt de santé publique phénoménal.

Moi, je retiens ce qu'a dit cet expert, à savoir que cela simplifie de beaucoup la mise en place d'une vaccination qui est quand même l'un des éléments les plus importants, même avant les antibiotiques, depuis Pasteur.

Moi, je ne voudrais pas m'arrêter à des comparaisons. Je voudrais aller à l'essentiel.

M. DIATTA, pour la HAS.- Vous avez raison, et ce que vous dites est écrit. Vous l'avez écrit dans le chapitre ISP : « un impact attendu supplémentaire sur le parcours de soins et de vie des sujets vaccinés (simplification du schéma vaccinal passant de l'utilisation de deux vaccins différents à un seul vaccin) ». C'était bien écrit.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Exactement. C'est ce que je voudrais plaider.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je pense qu'il faudrait aller rapidement maintenant, parce que tous ces éléments, nous les avons déjà discutés la dernière fois. Tous ces arguments avaient été soulevés. Jean-Christophe, rapidement ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Dans CAPITA, il n'y avait pas de réduction de mortalité. Il y avait 40 000 patients inclus par bras, 7,1 dans un bras, 7,1 dans un autre. Sur la taille d'effet, vous l'avez entendu, il faut vacciner 1 000 patients pour éviter 1 pneumonie et les effets indésirables graves sont entre 1 % et 7 %, donc vous voyez que la balance bénéfice/risque est stratosphérique. En thérapeutique, ce sont des tailles d'effet ridicules, chez les plus de 65 ans.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Je voulais revenir sur ce qu'a dit Jean-Christophe. Chez l'adulte, ce n'est pas du tout la même chose que chez l'enfant, et l'Angleterre, ce n'est pas la France, vis-à-vis de la vaccination, très clairement, et en particulier chez l'adulte.

C'est vrai que le schéma thérapeutique est largement simplifié, et on peut imaginer que quand on aura enfin un candidat au vaccin adulte, le fait qu'on l'injecte et qu'il soit protégé 5 ans sera un plus, mais l'expert l'a bien dit, la difficulté, c'est que la moyenne du nombre de médecins vus dans la période d'une vaccination séquentielle, c'était 6 à 8 consultations.

Je serais d'avis de ne pas modifier l'ASMR parce que les médecins ne proposent pas la vaccination en France. Cela n'aurait pas de sens. Du coup, sur un plan beaucoup plus scientifique, je rejoins ce que dit Jean-Christophe. C'est-à-dire que d'une certaine façon, nous avons bien reconnu l'amélioration grâce à la facilitation du schéma vaccinal, mais de là à modifier l'ASMR, franchement, je ne comprendrais plus.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Vaccinons les médecins.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Sylvie Castaigne, et nous nous arrêtons.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- J'allais plaider l'inverse. Je fais partie des médecins qui n'ont pas suivi les recommandations comme il faut, certainement, avant d'arrêter ma pratique, parce que la vaccination contre le pneumocoque était devenue très compliquée, et les statistiques montraient que les gens s'arrêtent au PREVENAR 13.

Après, on peut dire que c'est la faute des médecins, etc., mais ensuite cela retentit sur les patients. Des infections à pneumocoque mortelles, personnellement, j'en ai vu pas mal chez les immunodéprimés. Pour moi, c'est donc une vraie amélioration d'avoir cette vaccination unique.

Après, on bute sur l'aspect sémantique. C'est-à-dire que quand on fait une ASMR V, on dit que c'est une absence d'amélioration, et c'est contradictoire. Après, on dit qu'on a mis l'ISP, mais personne ne regarde trop l'ISP, et au niveau de la publicité pour cette vaccination unique, c'est vrai que c'est un handicap qu'il soit écrit quelque part par la HAS « absence d'amélioration », alors que nous disons tous que ce sera une amélioration. Personnellement, je le pense. En pratique, cela va booster le fait que cette vaccination sera réalisée. Je comprends que l'on puisse se poser la question d'une meilleure ASMR dans cette situation pratique et pragmatique.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Merci, Sylvie.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Ce n'est pas du tout montré. Nous, nous pensons que c'est beaucoup plus simple d'injecter une fois versus deux plus une fois, et comme cela, cela paraît simple. Le problème, c'est que les malades qui veulent être vaccinés, les adultes, que ce soit par une injection ou par deux injections plus une, je ne suis pas sûre que leur nombre augmente à cause de cela, et en tout cas ce n'est pas du tout montré.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Élisabeth. Je crois que nous allons nous arrêter là. Lors de la dernière discussion, je me souviens, puisque j'étais à la présidence de la discussion aussi, que nous avons soulevé exactement les mêmes problèmes. Soit nous améliorions l'ASMR et nous soutenions une stratégie qui n'avait pas été démontrée, en pensant que cela pourrait améliorer les choses comme l'a fait la CTV d'ailleurs, et à ce moment-là nous accompagnions une recommandation, soit nous regardions le dossier tel qu'il est, avec les éléments tels qu'ils ont été rappelés, et alors nous n'avions pas de raison de donner plus qu'une ASMR V, comme nous le faisons avec la plupart des vaccins.

Je pense que nous avons fait le tour du sujet. Je ne sais pas si vous avez changé d'avis ou pas. Nous allons donc voter sur le maintien ou le non-maintien.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Nous allons voter pour ou contre le maintien des conclusions.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Nous avons 21 votants sur ce vote. Il y a 13 personnes pour le maintien et 8 personnes contre le maintien. C'est donc un maintien des conclusions.

M. DIATTA, pour la HAS.- Michel, nous vous proposons d'ajouter un élément dans les recommandations de la commission. L'avis insiste dans son avis sur l'importance de conduire des études notamment sur l'efficacité en vie réelle pour documenter la protection à long terme conférée par un vaccin polyséquentiel conjugué, puisqu'à ce jour, la nécessité d'un rappel n'est pas encore établie. Nous aimerions préciser dans l'avis que vous soutenez cette recommandation. Êtes-vous d'accord ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je suis tout à fait d'accord.