



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 septembre 2023

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultation 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 extension d'indication : VAXNEUVANCE (Streptococcus pneumoniae de 6 semaines à moins de 18 ans) (Vaccin pneumococcique polysidique conjugué (15-valent, adsorbé)) (CT-20083) MSD FRANCE

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On va continuer notre voyage vaccinal. Nous allons aborder le problème de VAXNEUVANCE, l'évaluation de VAXNEUVANCE. L'expert externe, c'est Emmanuel Grimprel qui est dans la salle d'attente et que l'on va faire rentrer.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Professeur Grimprel en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour, Monsieur Grimprel. Bienvenue. Le dossier va nous être présenté par nos deux chefs de projet, puis je vous donnerai la parole.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez voir le dossier VAXNEUVANCE pour une inscription sur la liste ville et hôpital. Il s'agit d'un vaccin pneumococcique polysidique conjugué à 15-valent. Son indication AMM est l'immunisation active pour la prévention des infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à moins de 18 ans. VAXNEUVANCE doit être utilisé selon les recommandations officielles.

Il a obtenu l'AMM européenne en octobre 2021 et les revendications du laboratoire MSD sont un SMR important, une ASMR I au même titre que PREVENAR 13 pour la prévention des infections invasives causées par streptocoque et une ASMR V au même titre que PREVENAR 13 pour la prévention des pneumonies et des otites moyennes et aiguës causées par le pneumocoque. Ils demandent également un ISP.

Pour ce dossier, nous avons fait appel à Monsieur Grimprel, rapporteur sur ce dossier et membre de la CTV, et la chef de projet en charge de ce dossier coté CESP et CTV. Je laisse la parole à la chef de projet.

Une chef de projet pour la HAS.- Quelques mots de contexte. La bactérie *Streptococcus pneumoniae* est la première bactérie responsable d'infection bactérienne chez les enfants et responsable entre autres d'infection invasive dont la mortalité a été estimée entre 10 et 30 %.

Sur la stratégie vaccinale, il y a deux stratégies différentes chez l'enfant et chez l'adulte. Chez l'enfant, la primovaccination est obligatoire depuis 2018. Le schéma vaccinal chez les enfants de moins de 2 ans est un schéma à deux doses avec une dose de rappel. Ensuite, chez les enfants à risque d'infection invasive à pneumocoque, des schémas séquentiels sont prévus avec VPC13 et des doses de VPP23. Chez l'adulte, on cible les patients immunodéprimés et les patients porteurs de maladies sous-jacentes qui les prédisposent aux infections invasives à pneumocoque. Jusque-là, la stratégie retenue, c'était un schéma séquentiel avec VPC13 et VPP23. À noter que la couverture vaccinale chez les adultes éligibles à cette vaccination était extrêmement basse et estimée à 4,5 % en 2018.

Quelques informations sur la situation épidémiologique en France chez les enfants et les adultes. Globalement, il y a une diminution du taux d'incidence des infections invasives à pneumocoque. C'est la courbe rouge. En 2021, elle a un petit peu baissé. On observe des disparités selon l'âge :

- La courbe noire qui est la courbe chez les enfants de moins de 2 ans, il y a un taux d'incidence plus élevé et à nouveau en augmentation chez ces enfants de moins de 2 ans, avec des niveaux qui restent néanmoins inférieurs aux niveaux observés avant la survenue de la pandémie.
- Chez les 65 ans et plus, c'est parmi les taux les plus élevés, avec une petite diminution par rapport à l'année précédente.
- Tous âges confondus, les sérotypes les plus fréquemment isolés dans les infections invasives à pneumocoque en 2021 étaient le sérotype 8, le sérotype 3 et les sérotypes 10A et 19F.

Emmanuel, je vous laisse la parole.

M. le P^r GRIMPREL. - Notre évaluation porte toujours sur trois points particuliers. D'une part, sur le plan de la composition du vaccin au regard de l'épidémiologie des souches circulantes invasives. C'est vrai que la situation a été un peu compliquée avec le Covid puisqu'il y a eu un net déclin des infections invasives, mais avec une reprise derrière et avec une sorte de dette immunitaire qui a été assez courte puis il y a eu quand même pas mal d'invasions invasives en 2022. Il n'y a pas de raison qu'il n'y ait pas d'autres affections et qu'il n'y ait pas une couverture qui soit anticipée pour le choix du vaccin, au regard du vaccin actuel qui est le PREVENAR 13.

On compare en général ce vaccin à l'ancien, c'est-à-dire le vaccin à celui qui existe, et également encore avec le non-conjugué puisqu'il a, comme seul vrai avantage, une couverture sérotypique qui est la plus large aujourd'hui, puisqu'il est à 23-valent, même si cet avantage est en train de se réduire progressivement. Je vous parlerai un peu de ce que l'on appelle le disease potential qui est quelque chose que l'on n'a pas encore vraiment utilisé, mais qui, à mon avis, est un élément de choix important pour regarder les souches qui nous intéressent particulièrement, notamment chez l'enfant.

Bien entendu, on regarde l'immunogénicité. Ce ne sont pas des essais, c'est un substrat d'efficacité puisque ce ne seront que les études d'impact qui nous montreront réellement l'efficacité clinique sur le terrain de ce type de vaccins s'ils sont mis sur le marché. Il y a des corrélats de séroprotection qu'on utilise pour les comparer avec essentiellement une non-infériorité que l'on regarde par rapport au vaccin antérieur. On regarde aussi attentivement les OPA et les MGT puisque probablement, cette méthode de dosage des anticorps est plus représentative de l'efficacité clinique potentielle que les taux en ELISA avec les corrélats de séroprotection. Et on regarde la tolérance.

Quelques diapositives pour vous montrer. C'est un schéma qui vous montre les vaccins actuels de 13-valent et le 23-valent, et le VAXNEUVANCE qui est le 15-valent aujourd'hui que l'on regarde. Il y aura quand même un 20-valent et 21-valent qui vont arriver plus tard et qui vont aussi nous intéresser. J'ai mis cette diapositive pour que l'on ait une vision de l'élargissement progressif sérotypique vers les 23-valent du pneumo non-conjugé. L'intérêt de ce 15-valent, c'est qu'il a deux valent supplémentaires, le 22F et le 33F, ce qui prouve que ce sont les mêmes valent que celles du PREVENAR 13.

Ensuite, j'ai essayé de me battre avec les données pour essayer d'obtenir une couverture potentielle sérotypique en fonction des données du CNR. Cela a été validé par Emmanuelle Varon. Ce qui est intéressant de voir sur ce tableau-là, c'est la colonne de gauche que l'on va regarder, celle du BBC15, c'est le gain potentiel en termes de couverture sérotypique pour les invasions invasives et pour les méningites dans différentes tranches d'âge par rapport aux 13-valent. Finalement, ce gain sérotypique existe puisqu'il y a des valents supplémentaires, mais il est relativement modeste. Ce n'est probablement que quand on s'intéressera au 20-valent qu'on aura des gains sérotypiques qui seront beaucoup plus significatifs. Ce sera d'autres dossiers que nous verrons plus tard.

Ensuite, le *disease potential*. Ce sont des études qui sont faites depuis quelques années maintenant. L'idée est de regarder la fréquence d'un sérotype au cours des infections invasives et de la comparer à la fréquence de portage. On pense que des sérotypes sont importants dans l'épidémiologie lorsqu'ils sont fréquemment responsables d'infections invasives par rapport au portage. Quand il y a un portage, un ratio entre invasivité et portage très élevé, on dit qu'ils ont une potentialité importante. Ce qui est intéressant, c'est de regarder ce qui se passe. Il y a deux informations sur cette courbe-là. D'abord, il y a encore pas mal de sérotypes du PREVENAR 13, des sérotypes qu'il faut garder aujourd'hui parce qu'ils sont encore à haut potentiel d'infection. D'autre part, vous avez le 23F. Il y a un gain pour le VAXNEUVANCE d'un sérotype invasif intéressant pour nous en plus.

Je rends la parole puisque nous allons regarder les études.

Une chef de projet pour la HAS.- Dans le cadre de l'évaluation de ce vaccin, nous avons regardé les données que le laboratoire nous a soumises. Je vais surtout m'attarder sur l'étude qui a été réalisée selon le schéma vaccinal en vigueur en France et j'évoquerai aussi les principaux résultats des études qui ont été menées chez les populations particulières.

Cette étude dont je vous parle est une étude de phase III randomisée, contrôlée, en double aveugle, qui comparait VAXNEUVANCE à PREVENAR 13, en schéma d'administration équivalent à celui en vigueur en France. La population, c'étaient des nourrissons en bonne santé âgés d'environ 2 mois.

L'objectif était de démontrer la non-infériorité de VAXNEUVANCE par rapport à PREVENAR 13 pour les 13 sérotypes communs et pour les deux sérotypes additionnels qu'il y avait dans VAXNEUVANCE, le but était de démontrer la supériorité avec les critères suivants :

- Le taux de réponse sérologique qui a été défini comme la proportion de participants

qui avaient une réponse sérologique $> 0,35 \mu\text{g/ml}$. Ce sont les recommandations de l'OMS qui préconisent ce seuil.

- Les concentrations moyennes géométriques à J30.

Concernant le taux de réponse sérologique, pour tous les stéréotypes, à part le 3, il y avait une différence en faveur du PREVENAR 13. Néanmoins, cette différence n'atteignait pas la significativité, donc la démonstration de la non-infériorité de VAXNEUVANCE par rapport à PREVENAR 13 a été montrée pour les 13 sérotypes communs aux deux vaccins. Pour les taux de réponse sérologiques supplémentaires pour VAXNEUVANCE, la supériorité a été montrée.

On trouvait des résultats similaires quand on regardait les MGT. Les ratios des MGT sont tous en faveur de MGT supérieurs dans le groupe PREVENAR 13, mis à part pour le sérotype 3, mais la non-infériorité a été montrée pour VAXNEUVANCE pour les 13 sérotypes communs. Et pour les deux sérotypes additionnels, la supériorité a été atteinte pour le 23F et le 33F.

Ensuite, le laboratoire a également prévu différentes études dans des populations particulières. On avait trois études :

- Une étude chez des enfants un peu plus âgés et des adolescents de 7 mois à 17 ans qui montrait une immunogénicité comparable entre les deux vaccins et une supériorité pour les sérotypes additionnels ;
- Trois études réalisées chez des patients drépanocytaires, des patients porteurs du VIH et des patients qui ont reçu une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Dans ces populations-là, on retrouvait une immunogénicité comparable entre les groupes.
- Des études réalisées pour évaluer la co-administration du vaccin VAXNEUVANCE avec les vaccins Infanrix hexa, Rotarix, Recombivax et HB/Rotateq. Les données étaient en faveur d'une co-administration possible avec ces vaccins.

Sur les données de tolérance, les profils de tolérance étaient similaires entre les deux vaccins. Néanmoins, on note une réactogénicité plus importante avec le vaccin VAXNEUVANCE. On a noté notamment une augmentation de la fréquence de certains événements indésirables locaux d'intensité légère ou modérée et de courte durée. C'était visible en particulier pour la douleur et l'irritabilité qui ont été observées après injection de VAXNEUVANCE. Aucun événement indésirable grave n'a été jugé comme lié au vaccin VAXNEUVANCE.

Je vous rends la parole pour commenter la recommandation.

M. le P^r GRIMPREL.- On aboutit à cette conclusion-là. Ce vaccin satisfait les critères d'évaluation, donc il n'y a pas de raison de refuser son usage. Il a un petit avantage en termes de couverture sérotypique. Les critères de non-infériorité sont atteints, même si on voit que

les MGP seront plus bas généralement, ce qui est un phénomène attendu car plus on augmente le nombre de valences balancées dans les vaccins conjugués, plus les taux d'anticorps sont bas. On le sait et on s'y attend, sans preuve d'impact clinique aujourd'hui. Ce sont vraiment les études d'impact qui nous diront si ce vaccin fonctionne sur le terrain. Il n'y a pas de raison aujourd'hui d'en douter puisqu'on a déjà vu ce phénomène entre le 7, le 10 et le 13 et cela n'a pas affecté l'efficacité sur le terrain. La tolérance est acceptable bien que ce soit un peu plus réactogène.

Finalement, on a une forme d'équilibre, des points qui sont plutôt positifs, avec une couverture un peu étendue, des points potentiellement un petit peu moins bons avec les taux d'anticorps et la réactogénicité. Et un intérêt sur le point épidémiologique qui existe, mais modeste puisqu'on a vu que le gain de couverture sérotypique n'est pas majeur de 5, 6 % à peu près, pas beaucoup plus.

C'est ce qui nous fait dire qu'aujourd'hui, on devrait pouvoir le recommander en usage en alternative, mais sans caractère préférentiel. En sachant que notre arrière-pensée, c'est d'aboutir le plus rapidement possible à l'évaluation des vaccins qui vont venir derrière, notamment le 20-valent qui apportera un gain sérotypique nettement plus intéressant sur le plan épidémiologique et qui nous fera réfléchir quant à éventuellement un remplacement du 13 par le 20. Donc, un caractère très préférentiel. Ce sera d'autant plus facile que c'est le même fabricant qui fait le 20 et le 13. Ça sera comme le passage du 7 au 13, probablement. Ça ferait un changement, si le dossier est bien entendu concret, ce qui n'est pas connu aujourd'hui.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- La discussion est ouverte. Jean-Christophe Mercier.

M. le Pr MERCIER.- Je voulais poser une question à Emmanuel. J'avais cru comprendre que le VAXNEUVANCE, c'était 20-valent et en réalité, on est en train de discuter du 15-valent en attendant le 20-valent et dans un article du *Clinical Infectious Diseases* de 2022, il y a déjà une phase III qui a été publiée et qui avait été présentée en abstract en 2020. Comment se fait-il que le laboratoire soit aussi tardif, aussi lent, à nous présenter quelque chose d'intermédiaire avant de se décider sur un vaccin plus optimal ?

M. le Pr GRIMPREL.- Attention à ne pas confondre parce qu'il y a beaucoup de nouveaux vaccins qui arrivent en même temps avec des noms bizarres. Le 15-valent, c'est le VAXNEUVANCE, c'est celui que l'on regarde aujourd'hui et c'est une recommandation pédiatrique. L'APEXXNAR, c'est le 20-valent qui pour l'instant n'a d'AMM que chez l'adulte et n'est évalué que chez l'adulte. On attend l'AMM pédiatrique et à ce moment-là, il sera évalué et c'est un autre fabricant. Aujourd'hui, on ne parle que du 15. Pour moi, c'était aussi une confusion au départ. J'ai voulu garder ça en tête pour bien comprendre qu'aujourd'hui, on regarde le 15 et pas le 20. On n'a pas les études pédiatriques aujourd'hui avec le 20.

M. le Pr COCHAT, Président.- Jean-Christophe Mercier.

M. le Pr MERCIER.- Je trouvais curieux qu'on dissocie parce qu'il y a deux laboratoires compétitifs qui vont faire un vaccin pour les enfants et un vaccin pour les adultes. Je le

comprends maintenant comme ça.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Pour le moment, on est à VAXNEUVANCE et on revient à VAXNEUVANCE.

Jean-Christophe Lega.

M. le P^r LEGA.- J'espère ne pas me commettre dans une question qui va peut-être conduire à de nouvelles excuses, mais j'ai regardé pour PREVENAR. Un SMR majeur avait été donné en 2006 sur des données observationnelles chez des patients vaccinés. On avait vu l'efficacité *a posteriori* sur ces estimations. Ce sont des études qui étaient d'un niveau de preuve modéré. On a un produit qui se compare à PREVENAR, qui était une évaluation incomplète. Comment justifier d'une ASMR I qui est la revendication du laboratoire ? Pour moi, c'est une maladie qui est éradiquée par un médicament sans effets indésirables. Comment analysez-vous les choses ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ils demandent une ASMR V.

Y a-t-il d'autres questions ? Monsieur Grimpel, nous allons vous remercier. Nous allons délibérer et voter. Merci à vous.

Monsieur Grimpel quitte la séance.

Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Quand on en a discuté, un ISP, un SMR important et une ASMR V dans la prise en charge nous paraissaient la façon de l'évaluer honnête. S'il n'y a pas de commentaires ou de discussion.

M. le P^r MERCIER.- Regarde la diapositive, il est marqué ASMR I au même titre que PREVENAR 13 pour la prévention des infections invasives causées par *Streptococcus pneumoniae*. Ensuite, en dessous, ASMR V au même titre que PREVENAR 13 pour la prévention des pneumonies. Je ne comprends pas bien cette gymnastique d'ASMR.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous simplifions la gymnastique.

M. DIATTA.- Comme l'a dit Jean-Christophe Lega, PREVENAR 13 avait obtenu d'abord une ASMR I. Lorsque vous avez vu le PREVENAR 13, vous avez reconduit en disant qu'il conserve l'ASMR I parce que c'est un développement qui était très proche. Presque 10 ans après PREVENAR 13, on ne peut pas faire un développement concomitant, d'où la proposition de donner une ASMR V globale, sachant que PREVENAR 13, c'est l'autre indication où il a obtenu une ASMR V parce qu'il avait deux indications, la prévention des infections invasives où il avait obtenu une ASMR I. Les pneumonies, je pense que c'est là où il avait obtenu une ASMR V. Là, on vous propose de faire un vote global par rapport à la prise en charge.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- S'il n'y a plus de commentaires, on vote l'ISP, le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 22 votants. Unanimité pour un ISP, un SMR important et une ASMR V.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On l'adopte sur table.

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