



TRANSCRIPTION DES DÉBATS

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.

Validation d'un avis économique - Avis économique - VAXNEUVANCE dans 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. (MSD FRANCE) - ECO-EFFI 627

M. RUSCH.- Nous allons commencer sur la validation d'un avis économique, en l'occurrence le **VAXNEUVANCE**, avec les chefs de projets, et les rapporteurs Driss Berdaï et Hassan Serrier. Y a-t-il des personnes qui se déplacent, Samantha, sur ce dossier ?

M^{me} FERNANDES, pour la HAS.- Non, sur VAXNEUVANCE, il n'y a pas de déplacement.

M. RUSCH.- Très bien. Je cède la parole aux chefs de projet.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Merci. Bonjour à tous. Nous allons vous présenter le dossier VAXNEUVANCE, le vaccin V114, dans l'immunisation active pour la prévention des infections invasives, pneumonies et otites moyennes aiguës causées par *streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons, les enfants et les adolescents. On remercie nos rapporteurs, Driss Berdaï et Hassan Serrier, ainsi qu'un chef de projet, qui nous a aidés sur l'aspect méthodologique.

Sans plus attendre, on propose de passer au contexte épidémiologique. Juste une petite note, j'ai des petits problèmes de connexion. Je fais mon possible pour qu'il n'y ait pas de souci, mais ça va rentrer dans l'ordre.

Un chef de projet, pour la HAS. Merci beaucoup. Bonjour à tous. Nous commençons cette présentation par une introduction au contexte épidémiologique de la maladie. Les infections à pneumocoque sont causées par le *streptococcus pneumoniae*, une bactérie commensale des voies respiratoires supérieures et opportuniste. Plus de 90 sérotypes pneumococciques ont été identifiés à ce jour. Les pneumocoques peuvent être responsables d'infections dans de nombreuses localisations du corps, comme l'oreille moyenne chez les enfants, les sinus chez les adultes, les enveloppes de cerveau, le sang et les poumons.

Les pneumocoques diffusent dans un site normalement stérile, tels que le sang ou les méninges. Les infections à pneumocoques sont dites invasives. Le graphique en courbe montre l'incidence des maladies invasives à pneumocoque en France pour tous les groupes d'âge depuis 2001. Les groupes d'âge où l'incidence la plus élevée sont les nourrissons et les adultes âgés de 65 ans et plus. Une grande partie de la maladie est évitée par la vaccination. Le graphique en barres montre la couverture vaccinale élevée chez les nourrissons.

Depuis 2018, la vaccination contre les maladies pneumococciques est obligatoire chez les nourrissons. Les deux étiquettes VPC-7 et VPC-13 indiquent quand deux vaccins ont été introduits dans le calendrier vaccinal français. J'en reparlerai sur la diapositive suivante.

Plusieurs vaccins antipneumococciques ont été développés. Le vaccin VPC-7, déjà mentionné, PREVENAR est un vaccin antipneumococcique conjugué, indiqué à partir de l'âge de 6 mois qui protège contre 7 sérotypes pneumococciques. Il a été introduit dans le calendrier vaccinal français il y a près de 20 ans.

Quelques années plus tard, deux nouveaux vaccins ont été développés, le VPC-10, SYNFLORIX, et le VPC-13, PREVENAR 13. En France, la phrase de vaccination antipneumococcique a remplacé PREVENAR par PREVENAR-13, qui offre une protection plus large que SYNFLORIX. Récemment, deux nouveaux vaccins conjugués ont été développés : le VAXNEUVANCE, 15 valences et APEXXNAR, 20 valences.

Le vaccin examiné aujourd'hui est le VAXNEUVANCE. L'APEXXNAR n'a pas encore d'autorisation de mise de marché pour les nourrissons, bien qu'il soit désormais recommandé préférentiellement pour les adultes à risques.

Le dernier vaccin est le PPSV-23 qui protège contre 23 sérotypes. Il s'agit d'un vaccin polysaccharidique utilisé pour la première fois dans les années 1980. Mais il est indiqué à partir de l'âge de 2 ans, il n'a jamais été recommandé chez les nourrissons.

Dernière diapositive, avant de passer à VAXNEUVANCE et l'essai clinique pivot. Cette diapositive représente un résumé des recommandations actuelles de la vaccination en France contre la maladie pneumococcique. Pour le nourrisson, trois doses de vaccin VPC-13 sont obligatoires. Les doses sont recommandées après de deux et quatre mois, avec une dose de rappel à 11 mois.

Il est aussi recommandé aux enfants nés prématurément, et les autres nourrissons présentant un risque d'élévé d'infection à pneumocoque, de recevoir une dose supplémentaire de VPC-13 après trois mois.

Pour les enfants âgés de 2 à 5 ans à risque élevé de développer la maladie, deux doses de VPC-13, plus une dose de PPSV-23 sont recommandées si l'enfant n'a pas été vacciné auparavant. S'il est déjà vacciné, une dose de PPSV-23 est recommandée.

Pour les enfants plus âgés jusqu'à l'âge de 17 ans, une dose de PPSV-23 est recommandée ou une dose de VPC-13 suivi d'une dose de PPSV-23.

Pour les adultes depuis juillet 2023, la HAS ne recommande plus la vaccination avec le VPC-13 et le PPSV-23, mais seulement une dose d'APEXXNAR, VPC-20.

Ici, les résultats de l'essai pivot, de phase III. L'essai P025 a évalué la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité de VAXNEUVANCE chez les nourrissons, par rapport à VPC-13. L'étude a été menée dans 9 pays et 1 184 participants ont été divisés en deux groupes : 591 participants dans le groupe de VAXNEUVANCE et 593 dans le groupe de VPC-13.

L'efficacité vaccinale serait estimée à l'aide de la méthode des corrélats de protection. La pratique courante dans la communauté pneumococcique a été d'interpréter une concentration d'IgG de 0,35 µg/mL comme un corrélat de protection contre les maladies pneumococciques invasives, lorsqu'il n'est pas possible d'estimer directement l'efficacité vaccinale.

Les deux objectifs principaux de l'étude étaient d'estimer la proportion des participants présentant une réponse sérologique à 30 jours après la dernière dose de vaccin, pour les 13 sérotypes communs et pour les 2 sérotypes supplémentaires et d'estimer les MGT pour les 13 sérotypes communs et pour les 2 sérotypes supplémentaires, toujours 30 jours après la dernière dose des vaccins.

Il s'agit des principaux résultats pour 13 sérotypes communs aux deux vaccins, ainsi que pour les 2 sérotypes supplémentaires 22F et 33F présents au bas du tableau. Si l'on considère les treize premiers sérotypes et le test de non-infériorité, bien que la plupart des participants ayant une réponse sérologique soit plus faible pour plus de sérotypes, comme les sérotypes 1, 4, 6B et quelques autres, la borne inférieure des IC 95 de la différence entre les groupes était systématiquement supérieure à moins de 10 %. Et la borne inférieure des IC 95 du ratio des MGT entre les groupes était systématiquement supérieur à 0,5. Une non-infériorité a donc été obtenue.

En ce qui concerne les deux autres sérotypes, il a été très clairement démontré que les taux de réponse sérologique étaient plus élevés dans le groupe de VAXNEUVANCE et qu'il en est de même pour le ratio de MGT, de sorte que la supériorité a été obtenue.

Pour résumer la demande du laboratoire : un SMR important et une ASMR I pour les infections invasives et V pour les infections non invasives. La population cible est constituée de 745 896 nourrissons nés chaque année en France. Un prix fabricant hors-taxes de ■■■■ euros et un prix toutes taxes comprises de ■■■■ euros. Le chiffre d'affaires prévu en avance est de ■■■■ d'euros la deuxième année. Ils revendiquent aucune incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.

Pour l'objectif d'estimer l'efficacité de l'introduction de VAXNEUVANCE dans l'indication pédiatrique, par rapport à son comparateur cliniquement pertinent VPC-13. Toutefois, il convient de souligner que l'analyse économique intègre également des stratégies vaccinales, notamment de la stratégie VPC-13 et VPC-23 chez les adultes.

L'industriel a présenté une analyse coût-utilité présentant les coûts incrémentaux par QALY, complétée par une analyse coût-efficacité. La perspective d'analyse est limitée au système de santé.

L'horizon temporel est de 65 ans, et tous les coûts et bénéfices par an sont estimés jusqu'à 65 ans. Le choix de 65 ans semble arbitraire, mais l'analyse de sensibilité déterministe utilisant des horizons temporels de 20 ans et 100 ans aussi, n'a pas modifié les résultats globales. Le choix d'utiliser un taux d'actualisation de 2,5 % et dégressif jusqu'à 1,5 %, à partir de 30 ans conforme aux lignes directrices de la HAS.

La population d'analyse correspond à la population pédiatrique française éligible à la vaccination, ainsi que le reste de la population impactée indirectement, soit l'ensemble de la population française.

On a la population pédiatrique affectée directement par l'effet de VAXNEUVANCE, la population indirecte affectée par l'effet de VAXNEUVANCE, à savoir la population adulte. Toutefois la sous-population des enfants et adolescents âgés entre 2 et 15 ans est exclue, en raison de l'absence de données pour estimer la taille de la population éligible, l'absence de données pour estimer la couverture vaccinale associée, l'absence d'impact attendu sur les conclusions. Il s'agit, pour nous, d'une réserve mineure, d'exclure ces tranches d'âge.

Pour les options comparées dans l'analyse, l'intervention évaluée est la stratégie de vaccination des nourrissons contre la maladie pneumococcique avec le vaccin VAXNEUVANCE, le comparateur est la stratégie actuelle de vaccination des nourrissons avec le vaccin VPC-13, PREVENAR-13.

Je vais décrire brièvement le modèle. Le modèle est structuré en trois grandes composantes. Une composante démographique permettant de reproduire et de simuler les caractéristiques démographiques de la population française par classe d'âge. C'est cette partie de modèle qui inclut des taux de natalité, de mortalité naturelle, de fertilité, de vieillissement de la population, de la croissance de la population et des contacts quotidiens moyens entre les différents groupes d'âge. Les paramètres sont issus à partir des données de l'INSEE et de la DREES.

Il y a une composante épidémiologique qui permet de simuler la transmission du *streptococcus pneumoniae* dans la population et l'épidémiologie des infections, ainsi que les conséquences de la vaccination sur celles-ci. Il s'agit d'estimer le nombre de cas de différentes manifestations invasives et non invasive de la maladie pneumococcique, mais aussi le taux de colonisation du rhino-pharynx, le taux de perte de colonisation, ainsi que la concurrence entre les sérotypes dans le cas de co-colonisation.

Il y a aussi une composante médico-économique dans laquelle les résultats épidémiologiques sont associés à des données de coût et de qualité de vie. Ici, tous les coûts et les utilités de santé sont attribués au cas de maladies pneumococciques invasives ou non invasives ainsi que les séquelles résultant des manifestations les plus graves des maladies pneumococciques invasives.

Le modèle a été développé sous Mathematica qui permet à la fois de reproduire l'épidémiologie des infections à pneumocoque entre l'année 2000 et 2019, dans la population d'analyse et de prédire l'impact de l'introduction du VAXNEUVANCE dans la stratégie vaccinale pédiatrique sur l'évolution épidémiologique de la maladie, et les coûts et données de qualité de vie associés.

De manière générale, deux étapes ont été réalisées. Il y a la calibration du modèle qui permet d'estimer la valeur des paramètres inconnus ou partiellement connus du modèle, comme les paramètres liés au portage, les paramètres liés à la transmission de la maladie entre individus, les paramètres liés à l'efficacité du vaccin contre l'acquisition du portage.

La calibration porte sur le modèle avant l'introduction de VAXNEUVANCE dans la stratégie vaccinale pédiatrique. Il y a aussi les prédictions épidémiologiques et économiques. Une fois le modèle calibré, des prédictions de l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie des infections pneumococciques ont été modélisées. Ces résultats épidémiologiques ont été associés à des données de coût et de qualité de vie afin de caractériser l'efficacité de l'introduction de VAXNEUVANCE dans la population pédiatrique, par rapport au comparateur.

Le troisième composant du modèle, quelques détails supplémentaires. Le modèle est un modèle de transmission dynamique compartimenté, ce qui signifie que la population est divisée en compartiments en fonction de l'état de santé de chaque individu de la population.

Les individus peuvent être non colonisés et donc susceptibles d'être malades ou colonisés. Ils peuvent être malades avec ou sans colonisation, ou ils peuvent être colonisés par un seul sérotype ou potentiellement co-colonisé par deux sérotypes. Le modèle n'est pas tout à fait un modèle SIR ou SEIR, mais il suit la même logique. Chaque membre de la population passe d'un compartiment à l'autre au cours de la période de modélisation en fonction de son état de santé.

On estime le nombre de manifestations cliniques regroupées en infection invasive à pneumocoque, dont la méningite et la bactériémie, et en infections non invasives à pneumocoques, dont la pneumonie à pneumocoques non bactériémique et l'otite moyenne aiguë.

Je ne vais pas discuter tous les paramètres utilisés dans le modèle, car cela prendrait beaucoup de temps, mais je vais discuter certains des paramètres du modèle épidémiologique. Un paramètre apparemment a été estimé à l'aide d'une revue systématique de la littérature, à savoir

le taux de perte de portage chez les personnes vaccinées. Cependant, l'industriel n'a pas fourni de références pour ce paramètre, et nous n'avons pas pu vérifier les données utilisées. Il s'agit pour nous d'une réserve mineure pour l'absence ici de vérification.

Certains paramètres sont issus du process de calibration. Ce process est bien décrit dans le dossier. Nous utilisons plusieurs sources de données que nous avons pu vérifier pour estimer des paramètres tels que le taux de compétition entre sérotypes, la proportion de cas de maladies causées par chaque sérotype et le taux de vaccination dans les groupes plus âgés avec les vaccins VPC-13 et PPSV-23. D'autres paramètres ont été estimés à partir de la littérature de certaines sources françaises et d'autres sources internationales.

Maintenant, je donne la parole à l'autre cheffe de projet.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Merci. Par rapport au modèle de transmission dynamique qui est fourni par l'industriel, ici, vous allez retrouver les différents états de santé du modèle au niveau des individus qui vont être vaccinés et non vaccinés. On vous propose de ne pas forcément entrer dans le détail, mais les individus vont transiter entre les différents états de santé du modèle selon leur statut vaccinal et les sérotypes qui sont impliqués. La transition va reposer sur des équations différentielles ordinaires, comme vous voyez, qui sont assez complexes.

Plusieurs hypothèses sont retenues dans la modélisation, des hypothèses plutôt cliniques. Tout d'abord, l'hypothèse pour chaque cas de maladie pneumococcique va se développer immédiatement après une nouvelle acquisition, selon le caractère invasif du sérotype. En cas de maladie pneumococcique, l'administration d'un traitement va faire que les patients ne vont plus contribuer à la transmission du portage. Les individus vont être vaccinés dans le modèle conformément aux recommandations vaccinales, quel que soit le statut du portage. Quatrièmement, les adultes à risque vont recevoir uniquement la séquence de vaccination VPC-13 et PPSV-23 et non un vaccin VPC ou un PPSV-23.

Ici, c'est vrai que c'est une limite, puisqu'aujourd'hui, les recommandations vaccinales ont été mises à jour l'été 2023, or le dépôt a précédé ces mises à jour de recommandations. Suite à l'échange technique, effectivement, un scénario a été ajouté pour prendre en compte la mise à jour de cette recommandation qui est fournie dans le dossier et rapportée dans l'analyse critique. Mais dans l'analyse de référence, c'est toujours l'ancienne séquence VPC-13 et PPSV-23 qui est fournie. Sachant que la prise en compte de cette mise à jour de la vaccination a un impact non négligeable sur les résultats, puisque cela va venir diminuer les économies générées et les QALY également.

Pour la suite, les individus qui vont recevoir la séquence VPC-13 et PPSV-23 sont supposés bénéficier d'une protection contre le portage des stéréotypes couverts par VPC-13.

L'application des séquelles post-méningite dans la modélisation sur les coûts et sur la qualité de vie sont prises en compte jusqu'à la fin de l'horizon temporel. C'est une hypothèse sur laquelle nous sommes revenus dans l'analyse critique, et qu'on vous avait présentée lors du GT Eco.

L'efficacité du vaccin VPC-13 contre l'acquisition du portage est supposée équivalente pour VAXNEUVANCE. Pour les autres stéréotypes additionnels de VAXNEUVANCE, c'est une efficacité moyenne des autres stéréotypes qui y est appliquée.

De manière générale, sur les hypothèses cliniques qui sont retenues, certaines sont plutôt recevables et d'autres soumises à une certaine incertitude. Une réserve importante est proposée dans le projet d'avis sur l'intégration de nombreuses hypothèses qui relèvent d'une incertitude structurelle, qui n'ont pas été suffisamment discutées ou explorées dans les analyses de sensibilité en scénario.

On vous propose de passer ensuite à l'intégration de l'efficacité vaccinale. Comme le disait tout à l'heure le chef de projet, on vous propose de ne pas redétailler toute l'estimation des différents paramètres. Par contre ici on vous rappelle comment l'efficacité vaccinale pour les enfants de moins de 2 ans contre les infections invasives à pneumocoque sont prises en compte dans le modèle.

Les études cliniques du laboratoire P025 et P026 sont utilisées, également les données de vie réelle du vaccin VPC-13 sont utilisées. C'est vrai que les données qui sont à disposition aujourd'hui des études cliniques sont des données d'immunogénicité. Il faut donc les traduire en données cliniques pour pouvoir traduire des manifestations cliniques évitées.

La méthode des corrélats de protection est utilisée dans la modélisation, ce qui permet d'avoir une concentration spécifiée d'anticorps qui va être estimée pour conférer une protection, donc l'efficacité vaccinale, dans une population immunisée de manière plus précise. C'est un pourcentage de sujets qui vont présenter un taux d'IgG spécifiques du sérotype supérieur à un certain seuil, 0,35 microgramme par millilitre, après une série de doses de vaccin.

Une fois que l'estimation vaccinale pour chaque vaccin et chaque sérotype a été estimée, cette efficacité vaccinale est combinée avec la distribution des sérotypes qui sont impliqués dans les infections invasives à pneumocoque qui permettent de traduire les données d'immunogénicité en nombre de cas évités suivant le vaccin.

Ce qui donne à partir de cette conversion de données d'immunogénicité, le tableau que vous retrouvez ici avec l'efficacité vaccinale observée pour VPC-13, et l'efficacité vaccinale à droite sur le tableau pour VAXNEUVANCE, V114, avec les différents taux d'efficacité vaccinale suivant les sérotypes.

Finalement, l'efficacité vaccinale entre VPC-13 et VAXNEUVANCE : ce dernier va avoir une efficacité vaccinale qui va être estimée un peu inférieure à celle de VPC-13, presque pour tous les sérotypes communs, hormis le 6B, 14, 23F et 3, et l'efficacité vaccinale pour VAXNEUVANCE va être supérieure à VPC-13, forcément pour les sérotypes additionnels, 22F et 33F qui n'étaient pas présents dans le vaccin VPC-13.

À cela, comme on ajoute la distribution des sérotypes, c'est cette distribution des sérotypes qui va énormément impacter le nombre d'infections évitées.

Sur cette efficacité vaccinale, il y a deux analyses de sensibilité qui ont été réalisées par le laboratoire pour modifier les hypothèses et comment est prise en compte cette efficacité vaccinale : d'avoir une efficacité vaccinale équivalente entre VAXNEUVANCE et VPC-13 sur les sérotypes qui vont être communs aux deux vaccins. La deuxième analyse de sensibilité va être l'efficacité vaccinale de VAXNEUVANCE et de VPC-13 équivalente pour les sérotypes communs, et une efficacité moyenne pour les sérotypes additionnels 22F et 33F de VAXNEUVANCE qui vont être la moyenne de l'efficacité vaccinale des autres sérotypes communs.

Ces deux analyses de sensibilité qui sont conduites ne modifient pas les conclusions de l'analyse et, sur les différentiels de coûts et de QALY, ont un impact limité à peu près de plus ou moins 2 %.

Pour les infections non invasives, les études cliniques ne comprenaient pas l'étude des infections non invasives, pour documenter l'efficacité vaccinale chez les moins de 2 ans pour ce type d'infection, c'est la littérature qui est utilisée par le laboratoire dans le modèle.

Dans les infections non invasives à pneumocoques, on va retrouver les PPNB, qui sont les pneumonies à pneumocoques non bactériémiques, et les OMA, les otites moyennes aiguës. Pour ces deux types d'infections, on va retrouver à chaque fois des données de la littérature, pas forcément françaises, avec certaines hypothèses d'équivalence qui sont réalisées, parfois quelles que soient les sérotypes, parfois en équivalence avec les deux vaccins, et parfois les efficacités moyennes. Tout cela fait qu'effectivement, il y a parfois de l'incertitude sur l'estimation de l'efficacité des différents sérotypes entre les deux infections et suivant les vaccins.

Pour les événements intercurrents, les événements indésirables ne sont pas pris en compte dans l'analyse. La justification du laboratoire qui a été apportée est qu'il n'y avait pas d'événements indésirables graves observés dans l'essai clinique et pas de différences statistiquement significatives entre les deux bras sur ces événements indésirables graves.

Toutefois, comme discuté en GT-Eco, il a été constaté une réactogénicité plus importante avec VAXNEUVANCE par rapport au VPC-13, et en particulier une fréquence significativement plus

élevée de certains effets indésirables locaux, notamment la douleur et l'irritabilité. Toutefois, la majorité des événements indésirables était d'intensité légère ou modérée de courte durée.

C'est vrai qu'on a pu échanger sur ce sujet avec une cheffe de projet au SESPEV, qu'on remercie d'ailleurs pour les discussions qu'on a eues avec elle. Effectivement, le point de la réactogénicité, on l'a ajouté au projet d'avis et à l'analyse critique.

Communément ce qu'on retrouve dans les dossiers des traitements ultérieurs, ici, on a plutôt appelé la suite du schéma vaccinal, puisque l'analyse porte sur la vaccination des nourrissons. Mais tout de même les séquences vaccinales chez l'adulte à risque et à haut risque d'infection sont prises en compte puisque l'horizon temporel est de 65 ans. Comme présenté tout à l'heure, c'est la stratégie vaccinale VPC-13 et PPSV-23 qui est introduite dans le modèle, et qui, à ce jour, n'est plus recommandée.

Pour la prise en compte de la qualité de vie, il n'y a pas eu de recueil de données de qualité de vie dans l'essai clinique via le questionnaire EQ-5D-5L. Il a été proposé une option alternative avec l'utilité de la population générale considérée comme utilité de base dans le modèle, avec une application des données de qualité de vie de la population générale estimée avec l'EQ-5D-3L des 18-24 ans aux moins de 2 ans, puis une désutilité moyenne annuelle est appliquée en fonction de la survenue des infections, en séparant deux catégories d'infections : les infections invasives à pneumocoque et les PPNB qui vont être hospitalisées et, d'un autre côté, les PPNB qui vont être non hospitalisées. Les PPNB, c'est bien les pneumonies à pneumocoque non bactériémiques.

Sachant que pour l'estimation de ces désutilités moyennes, notamment chez les infections invasives et les PPNB, ce sont des estimations de perte de qualité de vie qui ont été estimées chez les adultes et qui sont appliquées aux enfants.

Une utilité a été estimée pour prendre en compte les séquelles post-méningites, qui sont appliquées jusqu'à la fin de l'horizon temporel ou le décès des patients, hypothèses que l'on avait critiquées dans la partie hypothèse de modélisation sur le fait que c'est appliqué jusqu'à la fin, en sachant que les séquelles post-méningites sont assez hétérogènes dans leur type de séquelles que l'on peut retrouver.

De l'analyse critique qui en ressort sur la qualité de vie, il est proposé une réserve importante sur l'hypothèse d'équivalence des désutilités liées aux infections à pneumocoques des adultes à la population pédiatrique, et l'impact sur les séquelles post-méningites qui sont incertaines en raison de l'hétérogénéité du type de séquelles et de sources de données. En effet, pour l'utilité post-méningite, c'est une moyenne qui est calculée à partir de différentes séquelles post-méningites pour obtenir cette utilité moyenne.

Puis, une réserve mineure sur le fait qu'il y ait une discussion qui a été menée, mais qui est incomplète, sur les approches alternatives via des proxies en l'absence de recueil des données sur les scores d'utilité pédiatrique.

Sur la qualité de vie, une réserve importante et mineure est proposée, analyse qui a été un peu étoffée à la suite du GT Eco.

Concernant les coûts, je vous propose de passer assez rapidement, puisque la présentation des coûts n'a pas engendré de réserve particulière. Toutefois peut-être quelques points d'intérêt pour le coût d'acquisition des vaccins. Une hypothèse qui a été longuement discutée ensuite dans la conclusion sur [REDACTED] ; ensuite des coûts d'administration ; les coûts de prise en charge hospitalière des infections invasives, également de la prise en charge ambulatoire et hospitalière à des infections non invasives, sont bien décrits dans le dossier. Les coûts des événements indésirables et des soins de fin de vie ne sont pas pris en compte dans la modélisation.

Globalement, sur l'analyse de cette section, la description du laboratoire a été plutôt claire, avec des données qui reposent sur des sources de données françaises. Il y a toutefois des données qui sont utilisées de certaines publications issues de la littérature plutôt que d'utiliser une source hétérogène pour tous les coûts issus de Scansanté et l'ATIH, ce qui aurait pu être davantage justifié.

L'intégration des séquelles post-méningite est assez complexe dans la mesure où les séquelles sont variées. Les coûts de l'impact de ces séquelles sont considérés jusqu'à la fin de l'horizon temporel, sachant que pour faire le lien avec les résultats, les séquelles post-méningite est un gros poste de coûts sur lesquels des économies sont faites entre les deux vaccins.

L'autre chef de projet, pour la validation.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci. Au sujet de la validation, l'exercice de validation interne, c'était des consultations d'experts, vérification du code pour le modèle, analyse des valeurs extrêmes, etc., s'apparente davantage à une vérification technique du modèle. Un exercice de validation interne aurait dû être proposé.

L'exercice de validation externe compare les résultats du modèle concernant le portage de pneumocoques aux données du CNRP pour le portage détecté lors d'études épidémiologiques d'otites moyennes chez les nourrissons entre 2002 et 2019. L'exercice ne prend pas en compte les autres manifestations cliniques.

Ce type d'exercice, dans le cadre de la validation de modèle, est acceptable, mais il est limité, étant donné la complexité du modèle et des nombreux paramètres pour les différentes manifestations cliniques prises en compte.

Le reste de l'exercice de validation externe propose d'abord des comparaisons du modèle aux mêmes données que celles utilisées pour calibrer le modèle, comme les données d'incidence par tranche d'âge et par sérotype, ce qui ne constitue pas un processus de validation acceptable. Le guide de choix méthodologiques pour l'évaluation économique indique que les données utilisées pour l'évaluation externe ne sont pas les mêmes que celles utilisées pour paramétrer le modèle. Pour nous, ici c'est une réserve importante.

Aucune validation croisée n'a été affectée à cause d'aucun autre modèle publié pour ce vaccin.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Quels sont les résultats issus de cette modélisation ? En analyse de référence, sur un horizon temporel de 65 ans, la stratégie de vaccination pédiatrique par VAXNEUVANCE va être dominante par rapport à la stratégie vaccinale par VPC-13.

Je vous épargne les coûts totaux et le nombre de QALY totaux, mais on a recalculé les différentiels en termes de pourcentage qui sont peut-être plus parlants en termes de différentiels de coûts et différentiels de QALY, ce qui revient à un différentiel de coûts à peu près de moins de 2 %, on pourra peut-être reprendre le chiffre exact dans la conclusion. Pour le différentiel de QALY, il est de 0,007 %, à peu près 13 000 QALY. Le nombre total finalement fait une petite différence. On a proposé de rapporter dans la conclusion qui est plus parlant que les chiffres totaux.

En termes de résultats plutôt cliniques, il y a environ une réduction des infections invasives de 12 %, à peu près de 11 % pour les séquelles post-méningites, de décès d'à peu près 5 %, et dans une moindre mesure pour les infections non invasives. Et de manière générale sur les coûts, les postes de coûts qui vont le plus affecter les résultats vont être la prévention des infections invasives avec les bactériémies et les méningites, et les conséquences à long terme des séquelles post-méningites, d'où l'importance de comment sont prises en compte les séquelles post-méningites dans la modélisation.

On vous propose peut-être de passer cette diapositive, puisqu'on l'avait détaillée lors du GT Eco. Peut-être ce que l'on peut regretter dans la présentation des résultats, c'est de ne pas avoir eu le nombre d'infections évitées par type de sérotypes et de vaccins, ce qui nous aurait permis d'avoir une description détaillée de l'impact de chaque vaccin en fonction de chaque sérotype. Il a été regardé dans les fichiers de calcul du modèle, mais la donnée n'a pas été retrouvée facilement.

Sur les coûts, peut-être qu'on peut passer également la présentation des coûts désagrégés. De manière générale, on est à peu près autour de 10-11 % de diminution autour des coûts pour les infections invasives, et plutôt entre 0,2 et 2,3 % sur les infections non invasives.

Les analyses de l'incertitude ont été menées avec des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes. Les analyses de sensibilité déterministes avec l'efficacité vaccinale sur des sérogroupes et sur le portage qui sortent en premier sur l'impact des résultats.

Pour l'analyse de sensibilité probabiliste, vous avez ici reportée la courbe d'acceptabilité. On ne l'a pas reportée, mais il y a une donnée intéressante sur le nuage de point de l'analyse de sensibilité probabiliste. Même si l'analyse de sensibilité probabiliste d'un point de vue moyenne n'est pas très éloignée des résultats de l'analyse de référence, il y a tout de même 28,5 % des différentiels de coûts qui vont se retrouver dans le cadran avec des coûts positifs, ce qui revient à remettre en question la dominance dans un certain pourcentage de cas.

Pour l'analyse sur le prix, effectivement, comme on en avait discuté la semaine dernière, les hypothèses de prix ont un impact important sur les résultats. A titre d'exemple, un RDCR nul est obtenu lorsqu'il y a une augmentation du prix de VAXNEUVANCE de ■■■ %, ou lorsqu'il y a une diminution du prix du vaccin VPC-13 de ■■■ %. A ce titre, on a essayé de rapporter plusieurs exemples dans la conclusion sur l'impact du prix sur les résultats.

Dernièrement, une réserve importante avait été proposée sur l'analyse probabiliste à cause du nombre d'itérations qui est proposé pour mener l'analyse sensibilité probabiliste. Aujourd'hui, c'est un nombre assez limité ? C'était passé de 100 à 500 suite à l'échange technique, mais pour lequel on a une incertitude sur le fait que cela puisse assurer une convergence des résultats du modèle.

D'un point de vue général, sur les différentes réserves, on vous propose peut-être de passer ensuite au projet d'avis. C'est comme vous voulez, je ne sais pas si vous voulez faire les questions maintenant, ou passer au projet d'avis tout de suite ?

M. RUSCH.- Peut-être faire la présentation du projet d'avis et on donnera la parole aux rapporteurs ensuite.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Très bien. Pour vous récapituler les différentes réserves : sur l'analyse d'efficience, il est proposé cinq réserves importantes, deux portant sur la modélisation, une portant sur la qualité de vie, une portant sur la validation et une portant sur les analyses de sensibilité. Et il y a quatre réserves mineures : deux sur les choix structurants, une dans la modélisation, sur le manque d'une source de données pour documenter les taux de perte de portage, et une sur la qualité de vie.

Il n'y a pas eu d'impact budgétaire dans le cadre de ce dossier, puisque le chiffre d'affaires était en dessous des 50 millions d'euros, donc laissé à l'appréciation de l'industriel.

D'un point de vue général, sur la conclusion, puisqu'on en avait pas mal discuté la fois dernière, il est proposé un projet d'avis qui serait validé en termes de résultat, avec une présentation des résultats, toutefois accompagnée de toutes les limites qui vont impacter notamment la dominance de VAXNEUVANCE par rapport à VPC-13.

On a essayé de rédiger une conclusion avec tous les points d'incertitude et les éléments qui pourraient enlever la dominance d'un vaccin par rapport à l'autre, accompagnée des réserves importantes et des réserves mineures, mais sans invalider le dossier.

Souhaitez-vous que je vous lise la conclusion ?

Plusieurs intervenants.- Oui.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Très bien. En ce qui concerne l'efficacité, on a vraiment essayé de rapporter les éléments un peu plus techniques de la modélisation et, pour la conclusion de la commission, de retenir plutôt les messages clés.

Etant donné ce qui précède, la CEESP conclut qu'au prix revendiqué de [REDACTED] euros TTC par dose sur un horizon temporel de 65 ans et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, la mise à disposition du vaccin pneumococcique polysidique conjugué V114 dans la stratégie vaccinale pédiatrique conduirait à une dominance du vaccin V114 par rapport à VPC-13, conditionnée à une hypothèse [REDACTED]. Toutefois ces résultats sont à interpréter avec prudence.

En effet, cette analyse d'efficacité s'inscrit dans un contexte d'évaluation donné. L'analyse tient compte des stratégies vaccinales pédiatriques disponibles à ce jour et l'efficacité de la stratégie de prévention par V114 est conditionnée par l'obtention d'une couverture vaccinale et par l'évolution de l'épidémiologie des sérotypes pneumococciques. L'ajout de deux sérotypes, 22F et 33F, pour le vaccin V114 par rapport à VPC-13, induirait une réduction de morbi-mortalité dans la modélisation. Cependant, les données d'efficacité reposent sur des hypothèses cliniques et la représentation de ces sérotypes circulant en France est faible. En rappelant les chiffres pour les sérotypes additionnels, 22F et 33F, à quoi correspondent le pourcentage d'infections qui est issu de l'avis de transparence.

Ensuite, de manière générale, la dominance de VAXNEUVANCE sur VPC-13 revendiquée par l'industriel demeure entourée d'une forte incertitude, liée notamment au choix de retenir un modèle de transmission dynamique. Ce type de modèle permet, certes, de modéliser plus

finement l'impact de la vaccination avec la protection directe et indirecte des individus, mais nécessite davantage de données, d'hypothèses et de complexités techniques.

La CEESP souligne les principales sources d'incertitudes suivantes qui affectent la robustesse de la démonstration de la dominance de l'analyse économique, avec plusieurs points.

Le premier : l'estimation du nombre de manifestations cliniques évitées obtenues par conversion à partir des données d'immunogénicité ; l'hypothèse [REDACTED] [REDACTED] ; les résultats économiques sont très sensibles au coût d'acquisition des stratégies vaccinales pédiatriques qui peuvent modifier les conclusions de l'analyse avec de faibles variations de prix ; l'incertitude structurelle liée à l'estimation des paramètres d'efficacité reposant sur des hypothèses de modélisation, avec un exemple qui est donné, qui demeure incertaines, contribuant à l'incertitude ; la validation externe du modèle sur les infections à pneumocoques ; l'estimation des scores d'utilité et de pertes de qualité de vie liées aux manifestations cliniques ; et la convergence de l'analyse probabiliste. A titre d'illustration, l'analyse de sensibilité probabiliste souligne que 28,5 % des itérations conduisent à un incrémental de coûts positifs, induisant à la perte de la dominance du vaccin V114 par rapport à VPC-13.

Voici la proposition de conclusion.

M. RUSCH.- Merci à vous. Je vais céder la parole à Driss et à Hassan.

M. BERDAÏ.- Je veux bien commencer, Hassan, sauf si tu préfères débiter.

M. SERRIER.- Je t'en prie, Driss, vas-y.

M. BERDAÏ.- OK, merci. Je vais être bref parce que tout a été dit. Je vais peut-être revenir sur certains éléments pour contribuer peut-être à souligner les éléments qui pourront susciter la discussion. Peut-être en préambule dire l'énorme travail qui a été fait par les chefs de projet sur ce dossier très élaboré d'un point de vue technique, et notamment par rapport à une modélisation très sophistiquée.

On l'a compris, le vaccin qui est soumis à évaluation est un vaccin antipneumococcique à 15 valences, sachant que dans le futur, on aura des vaccins, et notamment le même laboratoire développe un vaccin similaire, mais avec des valences en nombre plus important. Un vaccin à 21 valences a fait récemment l'objet de communications en termes de résultats de phase III. Là, on a 15 valences chez un vaccin qui a été préalablement autorisé chez l'adulte, et qui, du fait de l'obtention d'une AMM en pédiatrie récente en octobre 2022, a suscité justement le dépôt de ce dossier.

Cela a aussi été dit, depuis début 2018, la vaccination anti-pneumococcique est obligatoire et effectuée chez le nourrisson. La mise à disposition de VAXNEUVANCE est basée sur PREVENAR-13 d'un laboratoire différent qui lui possède 13 valences. Toute la question est cette différence des deux valences, 22F et 33F.

Juste pour avoir un schéma plus large qui empiète sur l'adulte, on a deux autres vaccins qui sont disponibles antipneumococciques. C'est d'une part le PNEUMOVAX du même laboratoire qui a 23 valences, qui couvrent en particulier les valences 22F et 33F, mais qui est non conjugué et étant non conjugué, il ne peut pas être utilisé chez le nourrisson puisque chez le nourrisson, pour pouvoir susciter une réponse immunitaire, il faut que le vaccin soit présenté de façon particulière à l'organisme du nourrisson, d'où cette conjugaison qui suscite une réaction immunitaire suffisante pour pouvoir immuniser à ces âges.

Le quatrième vaccin, c'est l'APEXXNAR qui a été cité aussi. C'est un vaccin conjugué, mais uniquement autorisé chez l'adulte à ce stade, et qui a 20 valences, qui couvrent aussi les valences 22F et 33F. Il a fait l'objet, la cheffe de projet l'a dit, d'une recommandation récente de simplification de la couverture vaccinale chez l'adulte, recommandation de la HAS publiée en juillet 2023 et qui simplifie le schéma jusqu'alors appliqué, qui est une séquence PREVENAR-13 PNEUMOVAX.

A partir de deux ans et chez l'adulte, la vaccination est recommandée, elle n'est pas obligatoire, et elle est recommandée chez les personnes à risque et notamment immunodéprimées. Bien évidemment, cette considération chez l'adulte est importante dans l'exercice qui nous est soumis, puisque du fait de l'horizon temporel, et du fait de l'évaluation médico-économique, on empiète sur l'utilisation chez l'adulte, bien évidemment en termes d'impact clinique, et par conséquent, médico-économique.

Quelques éléments peut-être sur les complications qu'on essaie d'éviter par ces vaccins. Sachant que les populations les plus vulnérables sont les populations aux deux âges extrêmes de la vie, avant 2 ans et après 65 ans, à risque de complications d'infections à pneumocoque, pour lesquelles on est tous porteurs, mais sains, et qui dans certaines circonstances, notamment chez les immunodéprimés, à ces âges-là peuvent déclencher des infections qui, dans certains cas, peuvent être très graves. Par exemple, les méningites à pneumocoque chez le nourrisson sont grevées d'une mortalité importante, à peu près 10 %. Et pour les nourrissons qui survivent, un tiers de ceux-là présente des séquelles neurologiques, certaines lourdes, un handicap neurologique, une surdité. C'est tout l'intérêt de l'introduction de ces vaccinations qui, au tout départ, lorsque le premier vaccin était disponible, PREVENAR-13, a bénéficié d'une ASMR de niveau I. Cela traduit un impact de santé publique important puisque cela diminuait à peu près

de 50 % le nombre de méningites et de bactériémies à streptocoque *pneumoniae* dans ces populations, donc ASMR I en 2010 lors de son introduction en pédiatrie.

VAXNEUVANCE arrive dans ce contexte. Il a été évalué par la commission de transparence sur la partie impact clinique avec une ASMR V, l'absence d'avantages cliniques sur la base du dossier soumis par l'industriel. Je ne vais pas répéter tous les éléments qui ont été dits, mais l'essai clinique pivot qui a été présenté, qui a été bien fait, réalisé de façon classique dans la population d'intérêt chez les nourrissons, versus la référence PREVENAR-13, a bien montré une immunogénicité de VAXNEUVANCE avec une non-infériorité pour tous les sérotypes communs entre VAXNEUVANCE et PREVENAR-13, par dosage des immunoglobulines G circulantes spécifiques pour les sérotypes concernés. Il y a bien évidemment une supériorité pour 22F et 23F, avec une concentration d'immunoglobulines suffisante pour pouvoir attendre une immunogénicité.

Néanmoins, ces données classiques mises à disposition pour l'autorisation de mise sur le marché ne comprennent pas de mesure d'impact clinique. Même si le nombre de nourrissons a été important, on n'a pas d'avantages cliniques démontrés du fait de cette couverture supplémentaire sur ces deux sérotypes supplémentaires. Tout l'exercice que l'on doit évaluer est basé en particulier sur l'hypothèse d'un avantage clinique qui peut être plausible, mais qui n'a pas été prouvé et établi cliniquement. S'il est plausible, le cas échéant, l'impact, la quantification de la différence est bien évidemment, on l'a vu, difficile à évaluer, à anticiper.

Peut-être deux points pour terminer, pour donner une échelle aussi des infections dont on parle, et notamment sur ces sérotypes 22F et 33F. Ces sérotypes sont des sérotypes qui sont relevés dans à peu près 8 % des cas d'infections invasives pneumococciques, ce sont les derniers chiffres de 2021 du Centre national de référence des pneumocoques, d'ailleurs avec une tendance décroissante, possiblement l'effet de l'usage du PNEUMOVAX chez l'adulte.

Quelques chiffres pour se représenter l'échelle des pathologies dont on débat chez l'enfant. A présent, si on considère la population des enfants de moins de 15 ans, le nombre de méningites pneumococciques rapportées par la surveillance épidémiologique est d'environ une centaine de cas en France, et celui de bactériémies est d'environ 250 cas, dont une trentaine de décès par an chez les enfants.

Voilà quelques éléments, juste en espérant rajouter quelques chiffres qui permettront de débattre sur ce dossier.

M. RUSCH.- Merci beaucoup Driss. Hassan.

M. SERRIER.- Je m'associe, pour commencer, aux remerciements de Driss, aux chefs de projet. Remerciements vraiment particuliers parce que ce dossier était particulièrement complexe, avec parfois aussi des délais, entre les étapes, un peu restreints, c'est vraiment un gros travail sur ce dossier. Et merci évidemment à Driss aussi pour les échanges que l'on a eus. On a eu d'ailleurs pas mal d'échanges, particulièrement sur les messages, sur cette conclusion qui a été remaniée encore jusqu'à très récemment.

Je vais clairement aller dans le sens de ce qui a été dit, de ce qui a été présenté, je vais essayer de prendre un peu de hauteur et de synthétiser ça pour apporter tout de même quelque chose de nouveau.

Si je résume ce dossier, quand on regarde les hypothèses de départ, si on prend un peu de recul, on a envie de croire en cette dominance, puisque les hypothèses de départ disent d'un côté, on a un nouveau vaccin qui ne ferait pas moins bien que ce que fait le vaccin actuel, et qui couvrirait deux sérotypes supplémentaires, et en parallèle, il y a également une hypothèse qui est faite d'un [REDACTED]. Sur cette base, effectivement, on a envie de croire en la dominance du produit.

Mais comme cela a été présenté dans la conclusion, il y a plusieurs raisons, pas forcément de penser que la dominance n'est pas là, mais d'interpréter ces résultats avec vraiment vigilance et de prendre du recul par rapport à ces résultats.

Le premier a été évoqué, c'est que ces résultats dépendent fortement du contexte, dépendent de l'évolution des stratégies vaccinales, de la couverture vaccinale et même de l'épidémiologie des sérotypes, d'autant plus qu'encore une fois, on parle d'un horizon temporel qui est long, de 65 ans, donc dans un contexte très incertain.

Le deuxième, je l'ai déjà évoqué, c'est cette hypothèse de départ [REDACTED]. Pourquoi pas, mais on se rend compte qu'en creusant, une petite évolution, une petite augmentation de V114 ou une petite diminution du prix de VPC-13, et la dominance saute. On voit l'instabilité par rapport à cette hypothèse, qui est une hypothèse de départ vraiment du dossier.

Ensuite, il y a une raison d'interpréter ces résultats avec vigilance et avec prudence aussi, c'est la modélisation qui a été réalisée. Le choix a été porté sur un modèle complexe, un modèle dynamique et un modèle en plus incrémenté sous Mathematica. En soi, ces choix sont cohérents avec l'évaluation, avec le fait qu'on soit dans une stratégie vaccinale. Mais il faut être conscient que ces choix ne sont pas anodins sur l'incertitude qu'il va y avoir derrière. Ils ne sont pas anodins d'une part parce que forcément, un modèle dynamique nécessite beaucoup plus d'hypothèses, et c'est ce qu'a évoqué la cheffe de projet. Les hypothèses ne sont pas farfelues, mais on en a

beaucoup, la première, on dit OK, pourquoi pas, la deuxième, on dit OK, pourquoi pas, etc., mais toutes ces petites incertitudes se cumulent, et à la fin, on a des doutes sur ce que ça donne.

Il y a également des problèmes de transparence puisqu'on n'a pas la même lisibilité dans un modèle Mathematica qu'on peut l'avoir dans un autre modèle.

On voit aussi que le choix de cette complexité a des impacts même sur ce qui est proposé, puisque les analyses de sensibilité parfois n'ont pas pu être conduites, c'est ce que nous a dit l'industriel, parce qu'elle nécessitait par exemple un recalibrage total du modèle, donc un énorme travail pour tester quelque chose.

On a vu aussi sur les itérations, on est à 500 itérations, donc on peut imaginer que, pourquoi pas 1000, est-ce la complexité du modèle qui a mené à cela ? Tout cela pose question.

Peut-être le dernier point et pas le moins important : on est sur une hypothèse de départ de quelque chose qui ferait un mieux en apportant un couvrant de sérotypes supplémentaires, qui aurait un [REDACTED], et donc on peut s'attendre à une dominance. Or le modèle est très sophistiqué donc on va aller chercher vraiment tous les intérêts de ce vaccin. Et quand on arrive au résultat, on a l'impression que ce sont des résultats très impressionnants, parce qu'on parle de millions de QALY et de coûts. Si on regarde dans le détail, effectivement, on donne des résultats en valeur, et si on les regarde en pourcentage, c'est ce qu'a dit la cheffe de projet, on a un gain de 0, un différentiel de 0,007 %. On est vraiment sur un gain en QALY qui est faible, malgré, j'ai envie de dire qu'on ait mis tout ce qu'il fallait pour aller chercher cet avantage. Cela concerne une population très large.

Ces résultats sont aussi à relativiser, et c'est ce qui explique sans doute cette fragilité de la dominance. Les résultats sont à interpréter avec prudence. Sinon, je suis évidemment, comme d'habitude, totalement en accord avec l'ensemble des réserves soulevées et les conclusions de cet avis.

M. RUSCH.- Merci beaucoup, Hassan. Merci, Driss. J'avais juste, peut-être avant de céder la parole à la salle, une question sur la distribution des sérotypes. Sait-on quelque chose sur la variation des sérotypes entre les territoires et départements d'outre-mer et l'Hexagone ?

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Peut-être d'autres chefs de projet, je vois que vous êtes connectés, si vous avez de l'info sur la distribution des sérotypes sur les territoires, si cela a été évoqué dans les autres commissions.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Bonjour. Non, cela n'a pas été évoqué en CTV. Je regarde rapidement, sur Santé publique France, mais je n'ai pas connaissance de données sur la distribution des sérotypes en territoires d'outre-mer.

M. RUSCH.- On est sur des évaluations de la distribution des sérotypes sur l'Hexagone, c'est cela que ça veut dire ?

M. BERDAÏ.- J'ai sous les yeux le dernier rapport disponible du Centre national de référence sur les pneumocoques. Je n'ai pas souvenir d'avoir vu des détails de ce type, je ne les trouve pas. C'est un rapport de nombreuses pages, mais je tends à confirmer ce qui vient d'être dit.

M. RUSCH.- Ma remarque est liée au fait que pour pouvoir proposer, surtout avec les incertitudes qui ont été soulevées, la vaccination sur l'ensemble du territoire français, ça ne me semblerait pas illogique qu'on ait un regard sur des territoires qui sont éloignés, et qui ont peut-être des distributions assez différentes de sérotypes, d'autant plus qu'on connaît la sensibilité de la question vaccinale dans ces territoires. Merci pour ces éléments.

Je voulais aussi dire aux chefs de projet que c'était une très belle présentation, très claire. Merci pour cela.

Y a-t-il des questions dans la salle ? C'est un sujet qu'on a déjà largement débattu en GT. Je ne vois pas de remarques ou de mains levées. Très bien. S'il n'y a pas de demande complémentaire, si je ne me trompe pas, on peut peut-être à ce moment-là passer au vote.

Peut-être juste sur la conclusion, il y a deux fois « en effet », on peut peut-être enlever le deuxième « en effet ». Et dans la conclusion, il y a une erreur sur **pneumocoque** à un moment qui est souligné d'ailleurs en rouge. C'était juste pour que, sur les aspects de forme, ce soit modifié. Merci.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, merci. A la lecture, je m'en suis rendu compte qu'il y avait deux fois « en effet », on vient de le retirer. Et pour pneumocoque, c'est fait. Merci.

M. RUSCH.- Ça marche. Merci à vous. On peut passer au vote, je pense, Samantha.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERNANDES, pour la HAS.- 21 votes favorables.

M. RUSCH.- Très bien, merci. On peut abandonner ou laisser de côté ce premier avis qui a été adopté.

