



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 janvier 2024

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen - Inscription - VIVOTIF

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Nous faisons entrer Daniel Floret.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Professeur Floret en situation de conflit d'intérêts.

(M. le Pr Daniel Floret rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Daniel, désolé pour ce petit retard. Nous allons voir ensemble VIVOTIF qui va nous être présenté par notre chef de projet, ensuite tu auras la parole puis nos experts internes, Séverine Ansart et Élisabeth Aslangul.

Un chef de projet, pour la HAS.- Le laboratoire IMAXIO sollicite l'inscription du vaccin VIVOTIF sur la liste des collectivités. L'inscription en ville n'est pas demandée conformément à l'article L5123-2 qui dispense les vaccins à usage réservé, imposés ou conseillés pour certains voyages.

Ce vaccin est destiné à la prévention de la fièvre typhoïde due à la *Salmonella typhi*. Il a la particularité d'être un vaccin vivant atténué administrable par voie orale sous forme de gélules gastrorésistantes dont l'administration se fait en trois prises, les jours 1, 3 et 5. Il est à noter que la protection contre la fièvre typhoïde débute environ 7 à 10 jours après la troisième dose du vaccin, donc c'est environ 15 jours avant le départ en voyage, comme les autres vaccins disponibles.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important, une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique actuelle par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents disponibles, qui sont les vaccins injectables TYPHIM VI et TYAVAX. Le laboratoire revendique un ISP.

Ce vaccin dispose d'une AMM en France depuis 2018 et il a fait l'objet d'une évaluation par la CTV en 2020. Il a fait l'objet de recommandations qui seront discutées ultérieurement. Il y a deux vaccins injectés polysidiques disponibles en France, administrés en une seule injection, TYPHIM VI et TYAVAX. Monsieur Floret reviendra en détail sur ces vaccins, à savoir que ces inscriptions datent déjà d'un certain temps puisqu'elles datent de 1989 pour TYPHIM VI et de 2004 pour TYAVAX. À l'époque, l'ISP n'était pas voté.

Les recommandations en vigueur sont celles du Haut Conseil de la Santé publique qui mentionne que la vaccination contre la fièvre typhoïde est recommandée chez les voyageurs devant effectuer un séjour prolongé ou dans de mauvaises conditions dans des pays où le niveau d'hygiène est faible et où il y a la maladie endémique.

Comme je vous l'ai dit, la HAS a fait des recommandations en 2020 qui ont pris en compte les recommandations du Haut Conseil de Santé publique. Monsieur Floret reviendra en détail sur ces recommandations.

Par ailleurs, la vaccination est obligatoire pour les militaires pratiquant des opérations extérieures et il est à noter qu'elle n'est plus exigée pour les personnes exerçant une activité professionnelle dans un laboratoire biologique depuis 2020.

À l'appui de sa demande, le laboratoire a soumis principalement les études ayant été retenues dans les recommandations de la HAS en 2020. Toutes les autres études soumises étaient antérieures à ces recommandations. Elles ont été conduites dans des pays endémiques pour la maladie et principalement chez des enfants, sauf une étude de challenge.

Il y a aussi une revue Cochrane réalisée en 2018 qui a comparé les vaccins antityphoïdiques. Elle comportait 5 essais avec le vaccin oral et les auteurs ont proposé une comparaison indirecte entre le vaccin oral et le vaccin polysaccharidique Vi. À titre informatif, l'efficacité cumulée des vaccins était similaire.

Il est à noter qu'aucune étude prospective n'a été conduite chez les voyageurs, mais Monsieur Floret va revenir en détail sur ces données.

Comme je vous l'ai dit, pour ce dossier, nous avons sollicité le Professeur Floret, qui est Professeur en pédiatrie et ancien vice-président de la CTV. Le Professeur Aslangul et le Professeur Ansart ont été sollicités en tant que membres rapporteurs de la CT et sachez que Clément Piel, qui est adjoint au SESPEV, est connecté pour les questions relatives aux recommandations, ainsi que le chef de projet qui à l'époque était chef de projet au SESPEV et qui avait porté les recommandations de la HAS.

M. le Pr FLORET.- Merci de me donner la parole. Nous examinons le vaccin VIVOTIF, qui est un vaccin vivant atténué dont la particularité est d'être utilisable par voie orale pour la prévention de la typhoïde. Je vais dire quelques mots sur la typhoïde, qui est une infection entérique liée à *Salmonella typhi*, plus accessoirement Paratyphi A et B, qui est une maladie dont la contamination est de type oro-fécal, qui donne de la fièvre, avec une dissociation du poulx, des céphalées, des troubles digestifs, diarrhées et/ou constipation, et un abattement, le fameux tuphos.

Cette maladie peut se compliquer d'hémorragies digestives et de perforations intestinales qui surviennent tardivement dans le cours de la maladie essentiellement non traitée, avec une létalité qui est estimée à 10 % sans traitement et 1 % avec un traitement antibiotique adapté. Il faut savoir que 1 % à 5 % des personnes qui ont été infectées vont devenir des porteurs chroniques et pourront être à l'origine de cas secondaires voire de flambées épidémiques.

Le diagnostic se fait par isolement du germe soit dans l'hémoculture soit dans les selles et cette maladie se traite par antibiotique, mais avec la particularité que *Salmonella typhi* acquiert très rapidement une résistance aux antibiotiques, voire peut devenir polymédicamenteuse, ce qui est un vrai problème.

Pour ce qui est de l'épidémiologie, la typhoïde est rare en France, c'est une maladie à déclaration obligatoire et il y a entre 100 et 150 cas par an en France, avec une particularité qui est que la quasi-totalité des cas qui surviennent en métropole sont des cas importés à partir de voyageurs venant d'Afrique, d'Asie et d'Amérique du Sud.

Par contre, il y a deux départements français endémiques pour la typhoïde, la Guyane et Mayotte. Le problème actuel est surtout Mayotte, qui habituellement rapportait une quarantaine de cas de typhoïde, mais qui a eu 100 cas en 2022, avec des flambées épidémiques dans les villages du nord de l'île, avec une incidence supérieure à 30 pour 100 000 et pour lequel il y a eu un avis récent du Haut Conseil de la Santé publique.

La stratégie thérapeutique vis-à-vis de la typhoïde est la prévention, puisque bien sûr les cas avérés vont être traités aux antibiotiques, mais l'accent est mis sur la prévention avec les méthodes d'hygiène classiques et une stratégie de vaccination qui cible principalement les voyageurs qui sont susceptibles d'apporter la maladie.

La vaccination contre la typhoïde est recommandée par le Haut Conseil de la Santé publique. Je vous rappelle que c'est le Haut Conseil de la Santé publique qui fait les recommandations pour les voyageurs, y compris les recommandations vaccinales pour les voyageurs. Le Haut Conseil de la Santé publique recommande cette vaccination pour les voyageurs devant effectuer un séjour prolongé de plus de 1 mois ou un séjour dans de mauvaises conditions dans les pays où le niveau d'hygiène est faible et où la maladie est endémique.

Par ailleurs, la vaccination contre la typhoïde est inscrite au calendrier vaccinal des armées et cette vaccination est obligatoire pour les militaires qui participent à des opérations extérieures.

Enfin, cette vaccination est recommandée en Guyane et à Mayotte. Il y a eu plusieurs avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, puis du Haut Conseil de la Santé publique concernant la Guyane et plus récemment Mayotte. Dans la situation actuelle avec en plus une pénurie d'eau, il y avait un risque élevé de voir survenir des épidémies de typhoïde à Mayotte, et le Haut Conseil de la Santé publique a recommandé qu'une campagne de vaccination puisse être mise en place dans les zones d'habitat insalubre et d'incidence élevée, tout en continuant ce qui se faisait, c'est-à-dire une vaccination autour des cas.

Comme ceci a été dit, VIVOTIF n'est pas le seul vaccin puisqu'il y a deux comparateurs disponibles depuis déjà pas mal de temps, et ces vaccins concurrents sont des vaccins polysaccharidiques dirigés contre l'antigène Vi, qui est un facteur de virulence de Salmonella typhi, mais qui est également un antigène majeur pour cette vaccination.

Il y a deux vaccins. Il y a le vaccin TYPHIM VI qui est indiqué à partir de l'âge de 2 ans, avec un schéma vaccinal qui comporte une seule injection et une efficacité estimée entre 50 % et 65 %. Il est estimé également que ce vaccin entraîne une protection pendant 3 ans. Il y a un deuxième vaccin disponible en France, qui est le vaccin TYAVAX, un vaccin combiné typhoïde avec l'antigène Vi – le même que le TYPHIM VI - et l'hépatite A. Ce vaccin est utilisable à partir de l'âge de 16 ans et il est estimé que son efficacité vis-à-vis de la typhoïde est comparable à TYPHIM VI, c'est-à-dire 50 % à 65 % et 3 ans de durée de protection.

Actuellement, on peut estimer que le besoin médical vis-à-vis de cette vaccination est satisfait, sauf en cas de rupture d'approvisionnement. Nous avons eu il y a quelques années, au niveau du CTV et du Haut Conseil de la Santé publique, à donner un avis quant à l'adaptation de cette vaccination à une rupture d'approvisionnement qui avait eu lieu.

Les données disponibles concernant l'évaluation de ce vaccin ont été déjà pas mal décrites. Ce qu'il est important de savoir, c'est qu'il n'y a aucune étude prospective qui ait été réalisée chez les voyageurs. Toutes les études ont été réalisées dans les pays endémiques. Ces études ont été principalement réalisées chez les enfants d'âge scolaire. Il y a quand même eu une étude en pays non endémique, aux États-Unis. C'est une étude de challenge où des adultes volontaires sains ont été infectés avec une souche virulente de *Salmonella typhi*, avec ou sans vaccination. Il y avait 28 vaccinés et 53 non vaccinés, donc un nombre faible, et cette étude a permis d'évaluer une efficacité vaccinale de 87 %.

Malgré tout, cette étude comporte de nombreux biais. Notamment, ce n'est pas la forme galénique qui a été utilisée, ce n'est pas le schéma vaccinal à 3 doses qui a été utilisé donc cette étude est à prendre avec beaucoup de réserves, mais a quand même été considérée comme pouvant permettre une extrapolation aux pays non endémiques des études qui ont été faites en zones endémiques.

Il y a quand même un nombre significatif d'études qui ont été faites en zones endémiques dans les conditions que je vous ai précisées, à la fois en Indonésie et au Chili. Ce sont des études en double aveugle contre placebo avec un nombre relativement important d'Indonésiens et notamment d'enfants jeunes.

Je n'ai retenu que les études qui ont utilisé le vaccin avec sa forme galénique, c'est-à-dire présenté en formule de gélule gastrorésistante, et pour lesquelles le schéma vaccinal a été un schéma à 3 doses. Je n'ai pas tenu compte des autres études.

Ces études confirment bien le fait que ce vaccin a une efficacité vaccinale qui varie entre 40 % et 60 % avec une augmentation d'efficacité dans le temps. C'est un peu curieux puisque dans l'étude de Levine de 1990, l'efficacité vaccinale est de 33 %, mais elle n'est que de 11 % la première année, 49 % la deuxième année et 34 % la troisième année, avec des résultats non significatifs pour la tranche d'âge de 5 à 9 ans. Les études de Levine au Chili ont comporté plus de 100 000 personnes avec plus de 20 000 personnes qui ont reçu le vaccin, avec une efficacité vaccinale de 67 % à 3 ans par rapport au placebo, et avec une efficacité vaccinale qui augmente avec l'âge, puisqu'on part de 59 % chez les enfants de 5 à 9 ans pour arriver à 85 % pour les enfants de plus de 15 ans.

Par ailleurs, cette étude a été poursuivie jusqu'à 7 ans après la vaccination, et à 7 ans après la vaccination, l'efficacité vaccinale était chiffrée à 62 %.

Il y a une revue Cochrane qui a comparé les vaccins antityphoïdiques. Cette étude réalisée en 2018 a évalué 5 essais cliniques avec le vaccin oral et a retrouvé les niveaux d'efficacité que l'on a décrits dans les études suivantes. Il n'y a pas d'étude comparative avec le vaccin injectable polysaccharidique, mais cette revue Cochrane a procédé à une comparaison indirecte et a donc conclu que l'efficacité cumulée du vaccin oral était de 50 % alors que celle du vaccin polysaccharidique était de 55 %, donc tout à fait dans le même ordre de grandeur.

Par ailleurs, la firme a fait état d'études observationnelles qui ont été réalisées chez les voyageurs dans divers pays. Ces études ne sont pas vraiment en faveur de la vaccination, notamment pas de la vaccination avec VIVOTIF, mais ces études ont beaucoup de biais, etc., et je pense qu'il ne faut pas en tenir compte.

La firme a également revendiqué une efficacité clinique contre *Salmonella Paratyphi B* alors que ceci n'a pas été retenu dans l'AMM.

Les différentes études cliniques ont permis de faire des études de tolérance versus placebo au Chili et en Indonésie. Plus de 300 000 enfants ont été inclus dans les essais cliniques et il n'y avait pas de différence d'effets secondaires entre ceux qui ont reçu le vaccin et ceux qui ont reçu le placebo.

Ce vaccin est commercialisé dans un certain nombre de pays et il est estimé qu'il y a plus de 100 millions de doses qui ont été distribuées et les effets indésirables sont les effets indésirables classiques (douleurs abdominales, nausées, céphalées, fièvre, vomissements, diarrhées, éruptions, etc.). La plupart ont une sévérité légère et il y a eu un seul cas de choc anaphylactique.

En conclusion, on peut donc dire que le vaccin VIVOTIF présente une efficacité et un profil de tolérance équivalents à ceux du concurrent. Son originalité est d'être un vaccin vivant atténué, mais surtout d'être un vaccin administrable par voie orale. Ceci est présenté par la firme comme un avantage en matière d'acceptabilité. Or, en fait, ce vaccin comporte un schéma contraignant. Il est en autoadministration avec un schéma contraignant à J1, J3, J5, qui expose à un mésusage.

En outre, il y a des contraintes liées à la conservation — ce qui peut poser problème, notamment dans une utilisation à Mayotte en ce moment — et également des contraintes quant aux horaires de prises par rapport aux repas, il doit être pris avec de l'eau tiède ou de l'eau froide, il ne faut pas croquer les gélules, ce qui pose un problème pour les enfants, et surtout, ce vaccin est susceptible d'interférer avec des traitements antibiotiques qui peuvent inactiver le germe et donc inactiver le vaccin. Il y a également des interférences avec les médicaments préventifs du paludisme, ce qui est un vrai problème pour les voyageurs.

Il n'y a pas de population susceptible de bénéficier particulièrement de ce vaccin. Enfin, la population cible est réduite par rapport à celle du comparateur puisque ce vaccin ne peut être utilisé qu'à partir de l'âge de 5 ans, alors que pour le comparateur c'est à partir de l'âge de 2 ans. Ce vaccin, comme tous les vaccins vivants, est contre-indiqué chez les immunodéprimés et chez les femmes enceintes.

Pour conclure enfin, ce vaccin présente une efficacité, une durée de protection et un profil de tolérance comparables à ceux de son concurrent. Il n'est pas démontré que les particularités de ce vaccin lui confèrent un avantage par rapport à son concurrent. Toutefois, l'enregistrement de ce vaccin permettrait de diversifier l'offre - notamment en cas de rupture d'approvisionnement, ce qui est déjà arrivé - et me semble logique. La CTV a dit qu'il pouvait être utilisé dans le cadre de son AMM, au même titre que les vaccins concurrents.

Je vous remercie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Daniel. Séverine et Elisabeth ?

Mme le Pr ANSART, membre de la CT.- Globalement, les principaux éléments ont été clairement détaillés dans les deux précédentes interventions. Cela a été rappelé par le

Professeur Floret, il s'agit d'une immunisation active par l'administration de trois doses à J1, J3 et J5 par voie orale en autoadministration d'un vaccin vivant atténué qui peut être administré à partir de l'âge de 5 ans, contrairement au vaccin polysaccharidique qui, comme cela a été rappelé, peut être administré à partir de l'âge de 2 ans.

En termes d'efficacité vaccinale, nous n'avons pas d'étude comparative avec le vaccin polysaccharidique. L'étude de la Cochrane réalisée en 2018 rapporte une efficacité vaccinale de 50 % entre 2,5 ans et 3 ans post-vaccination, donc il n'y a pas de comparaison directe, mais une comparaison indirecte avec une efficacité vaccinale du vaccin polysaccharidique de 55 % entre 2,5 et 3 ans.

S'agissant des données de tolérance, il y a une étude qui a été publiée en 2017 dans une vaccine et qui portait sur la vaccination contre la fièvre typhoïde chez des militaires américains. Elle rapportait plus d'effets digestifs à type de diarrhée et davantage de rashs chez les personnes qui avaient été vaccinées par le vaccin vivant atténué par voie orale. C'est un vaccin vivant, avec les contre-indications qui ont été rappelées (l'immunodéprimé et la femme enceinte) et la nécessité de différer la prise entre le vaccin et une coadministration de prophylaxie antipaludique ou antibiotique, comme rappelé tout à l'heure. Ce sont les principaux éléments que nous souhaitons mettre en avant. Veux-tu ajouter quelque chose, Élisabeth ?

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- La seule chose à ajouter, c'est que pour les prises orales, il faut le prendre à jeun avec surtout une boisson froide ou au pire tiède, mais surtout pas d'aliments chauds pendant au moins 1 heure après de façon à ne pas inactiver la souche bactérienne. Finalement, c'est une voie orale qui peut sembler plus simple et plus facile à accepter qu'une injection, mais avec toutes ces restrictions, à la fois pour s'approvisionner en vaccin et pour les prises, ce n'est pas forcément un avantage par rapport à une injection et en tout cas il n'y a pas de données qui montrent qu'il y a une acceptabilité meilleure.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ni moins bonne.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Non, nous n'avons pas de données.

M. le Pr COCHAT, Président.- Les chefs de projet veulent-ils intervenir ?

M. PIEL, pour la HAS.- Je n'ai rien à ajouter, tout était très clair.

Un chef de projet, pour la HAS.- De même, les présentations étaient assez exhaustives.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'ai juste une question à Daniel. Pour le TYPHIM VI, on parle d'une durée de protection de 2 ou 3 ans. J'ai peut-être raté la durée de protection qui était proposée pour VIVOTIF.

M. le Pr FLORET.- C'est pareil. Il y a certaines études, notamment les conclusions de la Cochrane, qui iraient plutôt dans une protection un peu plus longue, mais ce qui est dans l'AMM, c'est 3 ans comme les concurrents.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'était un peu mon idée parce que dans la mesure où c'est un vaccin vivant, on pouvait penser que la protection était au moins en théorie un peu plus

longue. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Dans ce cas, Daniel, nous te remercions pour ta présentation bien complète. Bonne journée.

M. le Pr FLORET.- Au revoir, merci.

(M. le Pr Daniel Floret quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des questions ou des commentaires en complément ? Le Bureau proposait un SMR important et un ISP que nous voulions discuter parce que finalement, les autres vaccins sont anciens et il n'y a pas eu de discussion d'ISP. Actuellement, vous savez que l'on met un ISP quasiment systématiquement pour tous les vaccins donc à mon avis il n'y a pas de raison de ne pas lui mettre. Nous verrons ce que nous ferons pour les autres vaccins, mais s'ils passaient maintenant, c'est évident qu'ils l'auraient. Le Bureau proposait une ASMR V par rapport aux autres. Je vous laisse voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Vous votez à l'unanimité pour un ISP, un SMR important et une ASMR de niveau V.

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