



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 28 février 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 : NUVAXOVID (protéine spike (S) recombinante du SARS-CoV- (CT-20630)
- Inscription - MEDIXAL

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à NUVAXOVID et on fait rentrer Messieurs Floret et Paul.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Daniel, bonjour Stéphane. On va voir ensemble NUVAXOVID qui va nous être présentée par notre chef de projet, puis interviendront Daniel, en tant qu'expert externe, et Stéphane, en tant que rapporteur.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Vous allez examiner la demande d'inscription sur liste des collectivités en ville des vaccins NUVAXOVID adaptés à la souche originale Wuhan et Omicron XBB. Il s'agit de vaccins protéiques composés de la protéine spike recombinante de SARS-CoV-2 et d'un adjuvant. L'indication d'AMM à ce jour est pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus, en stipulant que l'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations actuelles. L'AMM initiale concernant la souche Wuhan date de décembre 2021, uniquement en primo-vaccination chez l'adulte. Depuis, il y a eu une extension d'indication chez les adolescents à partir de 12 ans, puis une autorisation en dose de rappel en septembre 2022, ainsi qu'une nouvelle AMM en octobre 2023 pour le nouveau variant XBB. Il y a donc une actualisation des vaccins adaptés au nouveau variant en maintenant les anciens.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important dans l'indication de l'AMM et une ASMR de niveau II dans l'indication de l'AMM. Le laboratoire revendique également une ISP. À l'appui de sa demande, le laboratoire a soumis essentiellement des données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance relatif au vaccin NUVAXOVID chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans qui ont été prises en compte par les recommandations du Collège de la HAS en 2022. À ce jour, les nouvelles données non prises en compte ne font pas l'objet d'une actualisation de ces recommandations. Il s'agit essentiellement de données d'immunogénicité, notamment l'étude 2019nCoV-311, qui est une analyse intermédiaire à ce jour, et des données en vie réelle réalisées en Allemagne, mais elle ne sont pas encore finalisées.

Plusieurs recommandations ont été rédigées par la HAS, elles vous seront détaillées par les experts :

- En janvier 2022, elles concernaient la primo-vaccination chez l'adulte par NUVAXOVID.
- En décembre 2022, elles ont fait suite aux modifications d'indications en dose de rappel.
- En décembre 2022, elles ont fait suite à l'extension de l'indication pédiatrique.
- En septembre 2023, la HAS a publié son avis sur la campagne de vaccination chez les

personnes à risque de formes graves de la maladie, qui a été réitérée cette année pour une campagne vaccinale ce printemps.

- Le 15 septembre 2023, les dernières recommandations sont celles du DGS urgent du 15 septembre 2023 qui recommandent le rappel vaccinal avec un schéma simplifié à une dose, quel que soit le statut vaccinal antérieur, préférentiellement avec des vaccins adaptés au variant XBB.
- Le 1^{er} décembre 2023, Un DGS urgent septembre 2023 recommande l'utilisation de NUVAXOVID XBB chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans, quel que soit leur statut vaccinal comme une alternative pour les personnes qui ne souhaitent pas ou ne peuvent pas recevoir un vaccin ARNm.

Ils précisent que les rappels vaccinaux doivent être réalisés préférentiellement avec les vaccins ARNm et que NUVAXOVID n'est pas recommandé chez la femme enceinte.

Pour ce dossier, nous avons sollicité le Professeur Fleuret, spécialiste en maladies infectieuses et en vaccinologie, et le Professeur Paul, chef de service d'immunologie au CHU de Saint-Étienne et membre de la CTV. Nous avons également sollicité un chef de projet de la CTV. Je laisse la parole à nos experts.

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci. Daniel, c'est à toi.

M. le P^r FLORET. - Je précise que le rapport et le diaporama ont été préparés de manière collaborative et unique avec Stéphane Paul. Ce sont des documents communs. Je vais présenter les données et je laisserai à Stéphane le soin de présenter les conclusions et les propositions.

Je ne vais pas vous rappeler la Covid, mais simplement le contexte épidémiologique. Cette maladie évolue depuis 2019 par vagues successives. Il y a eu cinq vagues en 2022, alors qu'en 2023, comme vous pouvez le voir sur ce diaporama, on a une circulation du virus avec des niveaux beaucoup plus faibles et pas de véritables vagues. L'épidémiologie a également été marquée par la succession de différents variants. Actuellement, le variant dominant est le variant Omicron, déjà depuis longtemps, avec une diversification génétique importante et rapide, mais avec des variants qui gardent quand même des caractéristiques communes importantes. Depuis la fin du mois d'août, le variant XBB.1.5 est dominant, ainsi que le XBB.1.16 et EG.5.

L'autre élément à prendre en considération pour l'épidémiologie, c'est la couverture vaccinale. L'engouement pour la vaccination a beaucoup diminué par rapport au début de la pandémie. La dernière campagne de vaccination menée au cours de l'automne n'a pas été très bien suivie puisque pour ce qui concerne les personnes à risque, on est un peu au-dessus de 25 % pour les 60-79 ans et à près de 27 % pour les 80 ans et plus. Ceci est très inférieur à ce qui était escompté. Les données de passage pour Covid aux urgences et les pourcentages d'hospitalisation pour Covid sont à des niveaux relativement bas, quelles que soient les tranches d'âge, y compris chez les personnes les plus à risque.

D'emblée, la vaccination a été considérée comme l'élément clé de la lutte contre la Covid-19. Le vaccin COMIRNATY a été le premier vaccin disponible en France dès décembre 2020. À partir de là, les recommandations vaccinales ont évolué en fonction de l'épidémiologie, de la mise à disposition des différents vaccins et de l'évolution de leur AMM, notamment en matière d'âge. Les séquences ont été d'abord sur une primo-vaccination à deux doses, puis le rappel, puis des rappels ultérieurs chez les personnes à risque dont la liste, après pas mal d'incohérences, a fini par être fixée par la HAS. Ensuite, sont apparus des vaccins adaptés aux variants Omicron monovalents ou bivalents originaux BA.5, ces vaccins ont été recommandés en rappel. Dernière étape, c'est l'apparition de vaccins adaptés au variant XBB.1.5 en dose unique quel que soit le statut vaccinal antérieur. Durant toutes ces séquences, les vaccins ARNm ont eu un temps d'avance, en particulier le vaccin COMIRNATY dont l'utilisation en France a été quasi-exclusive.

De nombreux vaccins Covid-19 ont reçu une AMM européenne et sont potentiellement utilisables dans la même indication. Si on les liste, il y a eu le vaccin COMIRNATY en décembre 2020, le vaccin SPIKEVAX de Moderna en janvier 2021, le vaccin d'Astrazeneca en janvier 2021, le vaccin Janssen en mars 2021, le vaccin Vidpretyn beta de Sanofi en novembre 2022, le vaccin Valneva en juin 2022. Tous ces vaccins étaient dans la même indication et il n'y a eu aucune comparaison entre ces différents vaccins. En pratique, le vaccin ARNm COMIRNATY, plus accessoirement SPIKEVAX, a été utilisé de manière quasi-exclusive en France.

Le vaccin qui nous intéresse, le vaccin NUVAXOVID, a obtenu une AMM conditionnelle en décembre 2021 et a été présenté comme une alternative possible au vaccin ARNm, en ceci que ce vaccin est un vaccin protéique recombiné, utilisant une technique validée et déjà utilisée depuis longtemps dans les vaccins. Cette AMM conditionnelle ne l'est plus depuis juillet 2023. Ce vaccin est arrivé alors que les firmes Pfizer et Moderna avaient développé et ont enregistré des vaccins adaptés à Omicron monovalent BA.5 ou bivalent original BA.5, qui ont été recommandés en rappel depuis octobre 2023. Ce sont les seuls recommandés et disponibles. À ma connaissance, tous les vaccins de première génération ne sont plus recommandés, ni disponibles en France. Seuls sont recommandés et disponibles les vaccins adaptés au variant XBB.1.5 en dose unique, quel que soit le statut vaccinal antérieur. Les firmes Pfizer et Moderna ont été les premières à développer ces vaccins. On peut considérer que ces vaccins qui sont commercialisés couvrent le besoin médical, à l'exception des personnes qui ont une contre-indication ou qui refusent les vaccins ARNm. Le vaccin XBB.1.5 est disponible depuis décembre 2023. Il a, pour comparateur pertinent, les vaccins XBB.1.5 de Pfizer et de Moderna.

Comment ont été évalués les vaccins NUVAXOVID ? L'essentiel de l'évaluation a porté sur le vaccin original, c'est-à-dire sur la souche Wuhan. Ce vaccin a été évalué initialement en primo-vaccination chez l'adulte à partir de cinq études randomisées en aveugle versus placebo, des études sur le plan méthodologique tout à fait correctes. Ces études ont été réalisées en Australie, aux États-Unis, en Afrique du Sud, au Mexique et au Royaume-Uni. Ces études montrent des taux d'efficacité pour la prévention des formes symptomatiques du Covid-19 confirmées par PCR à partir de sept jours après la deuxième dose, avec des taux d'efficacité qui vont, selon les études, entre 80 et 90 %. La seule exception, c'est l'étude réalisée en Afrique du Sud. Cette étude a été faite au moment où le variant circulant était le variant bêta qui pose peut-être le problème. Par ailleurs, cette étude comportait un nombre important de

VIH qui peut expliquer le fait d'avoir une efficacité inférieure. Les études qui ont été réalisées montrent que les taux d'efficacité sont similaires selon les tranches d'âge et selon qu'il existe ou pas des comorbidités.

Cette indication de l'adulte a pu être secondairement étendue aux adolescents de 12 à 17 ans à partir d'une étude réalisée aux États-Unis, avec, d'une part, une étude immunologique de non-infériorité de la réponse immune par rapport à la réponse qui avait été obtenue chez des jeunes adultes, donc non-infériorité chez l'adolescent, et une petite étude d'efficacité montrant un taux d'efficacité vaccinal de 79,5 %. Cette évaluation initiale a également comporté une sous-étude qui a été réalisée au Royaume-Uni, en co-administration avec les vaccins de la grippe. Cette étude a montré, sur le plan immunologique, qu'il n'y avait pas de différence de la réponse immune vis-à-vis de la grippe selon qu'on fait le vaccin unique ou une combinaison grippe vaccin Covid. Par contre, une interférence avec une réduction de l'ordre de 30 % pour la réponse IgG Covid-19, en précisant que la signification clinique de cette diminution n'a pas pu être précisée.

L'évaluation a été faite en booster. Cette évaluation en booster, là encore, a concerné le vaccin initial souche Wuhan. Il y a eu des études en booster homologues avec un rappel six mois après la fin de la primo-vaccination chez les adultes de plus de 18 ans. Cette étude a montré que la réponse immunitaire était robuste vis-à-vis de la souche Wuhan lorsqu'on faisait un rappel homologue. Cette étude en booster a pu être étendue aux enfants de 12 à 17 ans avec une réponse immune et une efficacité comparable à celle observée chez les adultes, mais c'était une extrapolation. Enfin, il y a eu une étude en booster hétérologue intéressante faite au Royaume-Uni chez les adultes de plus de 30 ans qui recevait un rappel 10 à 12 semaines après avoir été primo-vaccinés, soit avec le vaccin AstraZeneca, soit avec le vaccin Pfizer. Cette étude a montré que le booster hétérologue entraînait une réponse immunitaire robuste à J28 contre la souche Wuhan et contre le variant Delta.

Qu'en est-il du vaccin qui nous intéresse, celui qui est susceptible d'être utilisé maintenant ? C'est le vaccin NUVAXOVID XBB.1.5. Il n'y a aucune étude actuellement publiée concernant des données sur l'efficacité, voire l'immunogénicité de ce vaccin NUVAXOVID XBB.1.5. Les études qui sont fournies sont des extrapolations d'une étude qui a été réalisée chez des adultes vaccinés antérieurement avec trois doses de vaccin ARNm, qui ont reçu, un an après, un rappel soit avec le vaccin NUVAXOVID original, soit avec le vaccin NUVAXOVID monovalent BA.5, soit avec un vaccin NUVAXOVID bivalent original BA.5, en sachant que ces deux vaccins NUVAXOVID monovalents BA.5 ou bivalent n'ont pas obtenu d'AMM et n'ont pas été développés en dehors de l'étude. C'est une étude d'immunogénicité.

Cette étude montre que les vaccins adaptés, c'est-à-dire BA.5 ou bivalent, ont une supériorité pour la réponse vis-à-vis des vaccins Omicron. D'autre part, ces vaccins adaptés ont une réponse non inférieure vis-à-vis de la souche originale. Enfin, ces vaccins adaptés sont soit non inférieurs, soit supérieurs en matière de réponse pour les taux de séroconversion sur les variants Omicron ou la souche originale. En dehors de cela, la firme tout récemment a fourni un certain nombre de données qui, à ma connaissance, n'ont pas été validées par des experts indépendants, avec d'abord des données précliniques chez la souris et le macaque qui montrent la supériorité du vaccin XBB.1.5 par rapport au vaccin bivalent NUVAXOVID original ou au vaccin bivalent pour l'induction d'anticorps neutralisants sur tous les variants Omicron.

D'autre part, il est fait état également d'une autre partie de l'étude dont on avait parlé au début, qui n'est pas publiée et qui montre une supériorité du vaccin XBB.1.5 par rapport au vaccin initial pour l'induction d'anticorps neutralisants sur le variant XBB.1.5. Enfin, la firme fait état d'une publication d'un travail fait par le CDC aux États-Unis et publié tout récemment dans le MMWR, qui a évalué l'efficacité en vie réelle des vaccins XBB.1.5, les vaccins qui ont été évalués étaient les deux vaccins ARNm et le vaccin NUVAXOVID. Cette étude montre que l'efficacité des vaccins XBB.1.5 est de l'ordre de 50 % pour la prévention des COVID-19 symptomatiques. Par contre, très peu de vaccins NUVAXOVID ont été utilisés dans cette étude, une centaine, soit 1 %, ce qui ne permet pas de faire une comparaison entre les différents vaccins.

Quelle a été l'évolution des recommandations de la HAS et des autorités de santé concernant la place des vaccins NUVAXOVID ? :

- Le premier avis de la HAS a eu lieu en janvier 2022. Dans cet avis, il était dit que ce vaccin NUVAXOVID, qui utilisait une technique différente des ARNm, technique tout à fait validée dans d'autres vaccins, peut constituer un outil supplémentaire et être utilisé dans la stratégie vaccinale et que son utilisation en primo-vaccination chez les personnes non encore vaccinées de plus de 18 ans pourrait contribuer à augmenter la couverture vaccinale sur le territoire national.
- Un deuxième avis a été émis en décembre 2022 disant que le vaccin NUVAXOVID, à noter que c'était le vaccin original, peut être utilisé en primo-vaccination chez les personnes de 18 ans et plus qui ne peuvent ou ne souhaitent pas recevoir le vaccin ARNm. Dans cet avis, il a été estimé que ce vaccin peut être utilisé en rappel chez les personnes primo-vaccinées avec ce même vaccin, un vaccin ARNm ou un vaccin à vecteur adénoviral, en recommandant toutefois que l'on utilise préférentiellement les vaccins bivalents ARNm adaptés au variant Omicron XBB qui, à ce moment-là, étaient disponibles.
- En décembre 2022, il y a eu un autre avis qui faisait suite à l'extension d'indications chez les 12-17 ans. Cet avis disait que ce vaccin pouvait être utilisé également en primo-vaccination chez les 12-17 ans qui ne souhaitaient pas ou ne pouvaient pas recevoir de vaccin ARNm.
- En février 2023, la HAS a émis un avis pour la campagne de vaccination de l'automne 2023 en couplant avec la vaccination contre la grippe, estimant que l'administration des vaccins bivalents adaptés à Omicron, quels que soient les vaccins administrés auparavant, devait être utilisée d'une manière préférentielle. Cet avis disait également que l'utilisation en rappel du vaccin NUVAXOVID chez les personnes de plus de 18 ans primo-vaccinées avec un vaccin ARNm ou un vaccin avec un vecteur adénoviral pouvait être utilisée en alternative au vaccin ARN bivalent pour les personnes réticentes à ce type de vaccin et/ou qui ont une contre-indication vaccinale.
- À partir de là, les avis ne sont plus des avis de la HAS, mais des avis directement du ministère faisant suite à des avis du COVARS. Le message DGS urgent en date du 15 septembre 2023 a recommandé la mise en place d'une campagne de vaccination contre la COVID-19 chez les personnes à risque à partir du 2 octobre. Cela date la mise

à disposition des nouveaux vaccins XBB.1.5 avec un schéma simplifié à une seule dose, quel que soit le statut vaccinal antérieur, pour les personnes âgées de 5 ans et plus. Cet avis est survenu alors que le vaccin NUVAXOVID XBB.1.5 n'était pas disponible.

- Ce vaccin est devenu disponible à partir du mois de décembre, avec une AMM qui a été octroyée le 31 octobre. Le message DGS urgent disait que les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui souhaitent être vaccinés contre la COVID peuvent recevoir une dose unique, quel que soit leur statut vaccinal, du nouveau vaccin NUVAXOVID XBB.1.5. Ce vaccin n'est pas recommandé chez la femme enceinte, mais il peut être utilisé pour la campagne de vaccination en cours et offre une alternative pour les personnes qui ne souhaitent pas ou ne peuvent pas recevoir de vaccin ARNm, en disant que les rappels doivent être faits préférentiellement avec les vaccins ARNm.

J'en ai terminé et je laisse la parole à Stéphane.

M. le Pr PAUL.- Merci beaucoup Daniel. On voulait partager avec vous, Daniel et moi, les conclusions et les perspectives sur l'utilisation du vaccin NUVAXOVID. Vous avez pu voir dans cette présentation et dans le rapport que nous vous avons fourni que le vaccin NUVAXOVID initial original souche Wuhan est efficace et sûr en primo-vaccination. On ne l'a pas évoqué aujourd'hui, mais les données de tolérance de ces vaccins sont comparables à ce qui peut être observé avec les vaccins ARNm, c'est-à-dire des événements secondaires de forme assez légère, quelques cas d'hypertension artérielle et quelques cas de péricardite. De manière assez générale, par rapport à ce que l'on peut observer avec les vaccins Pfizer et Moderna, il n'y a pas de problème de tolérance particulier avec ce vaccin.

Pour le vaccin NUVAXOVID, on a des données en primo-vaccination et en rappel vaccinal, soit homologues, soit hétérologues, qui démontrent l'efficacité et la sûreté d'utilisation de ce vaccin. On a des données avec le variant XBB.1.5 un peu moins solide, mais qui démontrent également l'efficacité de ce vaccin upgradé avec la souche Omicron et sa sûreté d'utilisation en rappel, de façon comparable avec les versions monovalentes XBB.1.5 des ARNm.

On a reçu assez récemment des données précliniques obtenues avec le vaccin XBB.1.5 qui démontrent, d'une part, l'induction d'anticorps neutralisants, un peu comme tout le monde. Ces anticorps neutralisants ont la capacité de bloquer un panel de souche Omicron assez large et la longévité ou la durée de réponse est comparable, voire légèrement supérieure, à ce qui peut être observé avec les vaccins ARNm lorsqu'ils sont administrés en rappel. Ces données précliniques, chez le singe notamment, sont donc assez convaincantes.

On espère de ce vaccin-là, le fait qu'il puisse être utilisé chez des personnes pour lesquelles on a des contre-indications à la vaccination ARNm, mais également chez des personnes qui hésitent à l'utilisation des vaccins ARNm. Ce vaccin a été disponible au moment des problèmes de vaccination en Martinique et en Guadeloupe. On a observé qu'il avait été très peu utilisé. Si on regarde la couverture d'utilisation du vaccin NUVAXOVID souche Wuhan, elle est très faible. Malgré une meilleure acceptabilité sur le papier de ce type de vaccin, il a été peu utilisé lorsqu'il était disponible. Il était disponible en faible quantité, mais il a été peu utilisé.

Ce vaccin présente l'avantage d'être ouvert et utilisable à toute la population de plus de 12 ans. On a essayé de résumer le type d'avantage immunologique que pouvait avoir ce type de

vaccins, notamment le fait qu'il permet ce qu'on appelle une vaccination hétérologue, c'est-à-dire vaccination ARNm en primo-vaccination, puis rappel vaccinal avec un vaccin recombinant adjuvanté. On sait dans la littérature que ce type de schéma hétérologue est plus efficace, notamment pour maintenir un répertoire de réponses assez large et surtout que ce type de vaccination permet de réduire ce qu'on commence à appréhender de plus en plus, ce qu'on appelle les phénomènes d'*imprinting* immunologique. On a pu observer, chez des personnes qui avaient été vaccinées de façon répétée, qu'au-delà de quatre ou cinq administrations avec de l'ARNm, la réponse avait tendance à se restreindre en termes de neutralisation, c'est-à-dire qu'elle se réduisait en diversité et en efficacité. Ce type de vaccination avec un vaccin différent pourrait limiter, dans la littérature, les données. Les données démontrent, ces phénomènes d'*imprinting* immunologique lorsqu'on va adresser des campagnes de vaccination répétées. C'est un avantage qui n'a pas été prouvé en termes d'efficacité, mais juste en termes immunologiques.

L'ensemble de ces paramètres et de ces données qu'on a partagées avec vous dans le rapport et dans la présentation nous laisse penser qu'on pourrait envisager l'utilisation de ce vaccin de façon indifférenciée au vaccin ARNm, au vu de son efficacité en primo-vaccination, mais également en rappel vaccinal chez la population de plus de 12 ans, en ciblant les recommandations en vigueur, c'est-à-dire les populations à risque en priorité. Il n'y a aucune raison de penser aujourd'hui que l'on devrait restreindre l'utilisation de ce vaccin par rapport aux vaccins ARNm.

Voilà ce que nous voulions partager avec vous en termes d'expertise sur ce vaccin.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup à tous les deux, surtout d'avoir fait l'effort dans le diaporama commun, c'est toujours très bien.

Monsieur le chef de projet, est-ce que tu voulais rajouter des points ?

M. THORRINGTON.- Bonjour tout le monde. Je pense que la présentation du Professeur Floret et du Professeur Paul était très complète. Je suis là si vous avez des questions. Je n'ai pas de commentaires à ajouter pour l'instant. Je pense qu'on a reçu toutes les informations nécessaires.

M. le P^r COCHAT, Président.- OK, c'est mon avis aussi, merci. Est-ce qu'il y a des questions ou des commentaires ? Serge Kouzan.

M. le P^r KOUZAN.- Bonjour, j'ai deux questions. La première, je n'ai pas bien compris quelles sont les datas dont on dispose et les datas dont on ne dispose pas.

Et une sous-question, est-ce que c'est différent, cette typologie de données, par exemple ce qu'on génère pour adapter les vaccins de la grippe, c'est la première question. Et la deuxième question, ce phénomène d'*imprinting*, est-ce que c'est exclusif aux vaccins ARNm ou est-ce que ça peut se retrouver avec d'autres types de vaccins ? Quel serait son mécanisme putatif ?

M. le P^r FLORET.- Je vais peut-être répondre au début de la question, puis je laisserai mon collègue répondre aux problèmes d'*imprinting*. Les données dont on dispose, on a très peu de choses, encore une fois. Ce qui a été présenté pour l'AMM, ce sont des données

d'extrapolation à partir de vaccins qui sont d'ailleurs non utilisés. Ceci étant, autant l'évaluation initiale des vaccins COVID a été correcte avec des vraies études d'efficacité, autant l'évolution de ces vaccins s'est faite sur des données d'immunogénicité et d'extrapolation. Ce n'est pas spécifique à ce vaccin. C'est vrai qu'on reste un peu sur sa faim. En plus, c'est quelque chose qui a été concerté avec les autorités réglementaires et qui ne s'est pas du tout fait d'une manière en franc-tireur. Tout ce qui a été fait, cela a été fait en conformité avec l'EMA, etc.

Pour ce qui est de l'*imprinting*, je laisse la parole à Stéphane.

M. le P^r PAUL.- Effectivement, ces données d'*imprinting* sont d'abord apparues lors des campagnes de vaccination de la grippe. Ce sont les premières données qui ont été mises en évidence chez des gens qui avaient été multi-administrés avec des vaccins grippe. Elles sont un peu plus décrites désormais sur des schémas très rapprochés. Cela dépend de la durée entre chaque rappel. Plus ils sont proches, plus l'*imprinting* peut être important. Le mécanisme, lorsqu'on administre un vaccin, une forme de vaccin, on va préférentiellement induire une réponse contre quelques régions, dans le cadre du vaccin covid, de la protéine Spike, c'est-à-dire que les vaccins ARNm, par exemple, vont présenter trois ou quatre épitopes, qu'on appelle des régions reconnues dans l'antigène, qui sont très spécifiques. Plus on va administrer ce vaccin, plus on va restimuler toujours les mêmes cellules, sans élargir le spectre de reconnaissance d'autres épitopes dans certaines régions de Spike. Plus on administre le vaccin, plus on va réduire ce qu'on appelle le pool de cellules capables de répondre à une stimulation, ce qui a pour conséquence que si le virus varie un peu, le pool de cellules capables de répondre est plus suffisant pour être en mesure de répondre contre des épitopes qui sont un peu différents et qui varient dans le cadre des variants Omicron, notamment. La manière dont cela fonctionne, c'est que cette stimulation répétée va restreindre la diversité de reconnaissance liée au vaccin. C'est la première chose. Même si c'est un peu discutable dans le cadre du covid, il y a beaucoup de gens qui ont ce qu'on appelle un statut hybride, c'est-à-dire qui ont été infectés et vaccinés. En tout cas, les données chez des gens qui ont reçu au-delà de quatre injections de vaccins ARNm démontrent que le pool de cellules est bien plus faible et qu'il a tendance à s'épuiser. Plus on stimule toujours les mêmes cellules, plus elles ont tendance à mourir de leurs jolies fins, moins on a cette capacité de répondre contre des variants qui vont émerger avec quelques différences qui ne sont pas très larges, mais qui suffisent à échapper à ce phénomène d'*imprinting*. C'est la manière dont cela fonctionne d'un point de vue conduite immunologique.

M. le D^r KOUZAN.- Donc si je comprends bien, ce n'est pas spécifique à la technologie ARNm ?

M. le P^r PAUL.- Ce n'est pas du tout spécifique à la ARNm, c'est spécifique au fait qu'on administre toujours le même type de vaccin. Cela a été montré avec des vaccins quadrivalents grippe par exemple. Cela dépend du schéma d'administration. D'ailleurs c'est une question qu'on a, au sein de la CTV, lorsqu'on évoque la possibilité de vacciner des jeunes enfants contre la grippe. Se dire qu'on va administrer chaque année un vaccin grippe les jeunes enfants, on va peut-être atteindre des taux de vaccination, même si le quadrivalent change un peu, on peut qu'après un certain nombre d'administrations répétées chez des enfants, on puisse voir apparaître ces phénomènes d'*imprinting*.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Je crois d'ailleurs qu'il y avait une étude anglaise sur la grippe chez l'enfant qui montrait qu'après 10 ou 15 injections, il y avait une modification de

la réponse. Dernière question parce qu'on est un petit peu coincé par le temps, de Géric Maura.

M. MAURA.- Bonjour. Merci pour votre présentation. Je suis un petit peu gêné sur les données d'efficacité qui nous arrivent d'Afrique du Sud. Je voulais savoir si vous pensiez que la diminution d'efficacité était liée à des différences ethniques ou plus à la potentielle immunosuppression de la population VIH.

Un deuxième point plus préoccupant, la diminution significative d'efficacité en co-administrateurs avec le vaccin contre la grippe parce que les recommandations actuelles ont favorisé cette co-administration. Merci.

M. le P^r FLORET.- L'étude d'Afrique du Sud a été faite au moment où le virus qui circulait était le variant bêta, or le variant bêta a manifestement posé un problème. Je pense que c'est l'explication essentielle. En plus, dans les patients inclus dans l'étude, il y avait un pourcentage significatif de VIH dont on sait très bien que la réponse est diminuée. Cette étude montrait un taux d'efficacité qui restait au-delà de 50 %, mais c'était quasiment moins important que les quasiment 90 % qui avaient été observés dans les autres études.

M. le P^r PAUL.- Daniel, ce n'est pas propre au vaccin NUVAXOVID. Les études, qui ont été faites avec le vaccin Janssen pendant la période en Afrique du Sud, ont démontré la même chose. On sait que le variant bêta est plus difficile à neutraliser, notamment avec des vaccins Wuhan. Ce n'est pas une problématique liée à ce type de vaccin-là. On sait que pendant cette période la pandémie était très importante en Afrique du Sud. On s'attendait à avoir une réduction de l'efficacité, mais assez similaire à tous les vaccins qui ont été testés pendant cette période.

M. le P^r FLORET.- Concernant la co-administration avec les vaccins grippaux, oui, effectivement, c'est un peu toujours la même chose. On dit qu'il y a une diminution, mais on ne connaît pas la signification clinique. En définitive, le vaccin doit être administré suivant les recommandations nationales. Les recommandations nationales, c'était de faire une co-administration en sachant qu'on ne sait pas bien ce que ça veut dire une réduction de 30 % de la réponse en IgG. Ce n'est pas en anticorps neutralisant, c'est en anticorps IgG. Je crois qu'il ne faut pas avoir beaucoup d'états d'âme à avoir une co-administration.

M. le P^r PAUL.- Ce sont des données d'immunogénicité. En plus, d'une étude à l'autre, ces données d'immunogénicité peuvent être variables, donc je n'y prêterai pas plus d'attention que ça. 30 % de réduction, ce n'est pas grand-chose en termes de mesures immunologiques de ce taux-là. Par contre, on n'a pas de données d'efficacité clinique. Je pense que c'était important de le mentionner, mais ce ne sont pas des données qui sont suffisamment inquiétantes aujourd'hui pour ne pas utiliser ce vaccin en combinaison avec la grippe.

M. le P^r COCHAT, Président.- En plus, c'est à confronter avec l'avantage que ça peut avoir en termes de couverture vaccinale pour les deux maladies.

M. le P^r PAUL.- Exactement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Messieurs Daniel et Stéphane, on vous remercie beaucoup et on vous souhaite une bonne journée.

Je pense que la présentation a été assez parlante. Ce vaccin à l'avantage de ne pas être de l'ARN pour ceux qui ne veulent pas d'ARN. Il offre des résultats comparables à ceux des autres vaccins. Le Bureau propose un alignement sur l'évaluation des autres vaccins, c'est-à-dire ISP, SMR important et une ASMR II dans la stratégie vaccinale.

Est-ce que vous avez des questions ou des commentaires ? Jean-Christophe.

M. le P^r MERCIER.- Le seul commentaire, on a entendu le message, c'est que trop de vaccinations peut être nuisible.

M. le P^r COCHAT, Président.- Peut-être.

M. le P^r MERCIER.- Deuxièmement, il y a plutôt intérêt à se faire vacciner par différents vaccins, différents mécanismes plutôt que de répéter toujours le même.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est un point qui a été beaucoup discuté en TV, je m'en fais le rapporteur parce que j'y suis aussi, mais ce n'est pas démontré non plus. C'est une hypothèse. Ce n'est pas quelque chose qu'on peut inclure dans notre stratégie. Les deux choses sont vraies, c'est-à-dire qu'il y a peut-être une diminution de l'efficacité avec la répétition d'un même vaccin et il y a tout aussi peut-être une amélioration de la réponse vaccinale en utilisant des vaccins différents. On ne peut pas impacter ces éléments dans notre décision au niveau de la stratégie.

Je propose qu'on passe au vote, alignement ou pas sur les ARN, et je répète, c'était ISP, SMR important et une ASMR II.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 21 votants et vous êtes 21 voix pour l'alignement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. On peut l'adopter sur table.