



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 27 mars 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 : SHINGRIX (antigène glycoprotéine E du Virus Varicelle-Zona (VZV) (recombinant, avec adjuvant)) (CT-20276) - GLAXOSMITHKLINE

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe SHINGRIX. Désolé à ceux qui nous ont rejoints pour le retard qu'on leur a imposé. Le dossier va être présenté par la chef de projet. On a une contribution commune de trois associations : ELLyE, Renaloo et HTaPF. Ensuite, on aura l'intervention d'Anne-Claude Crémieux, présidente de la CTV, et la présence et l'intervention peut-être de Sindy du SESPEV.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Vous examinez la demande d'inscription du vaccin SHINGRIX. Il s'agit d'un vaccin recombinant avec adjuvant non vivant dans le schéma de primo-vaccination comprenant deux doses. L'indication d'AMM est la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes chez les adultes de 50 ans ou plus et chez les adultes de 18 ans ou plus présentant un risque accru de zona. Comme classiquement dans les AMM des vaccins, il est stipulé que SHINGRIX doit être administré selon les recommandations officielles. La date d'AMM initiale date de 2018 et l'extension d'indication chez les adultes de 18 ans présentant un risque accru de zona date de 2020. La demande d'inscription concerne les listes en ville et à l'hôpital. Les revendications du laboratoire sont un SMR important, une ASMR II dans l'indication de l'AMM et le laboratoire revendique également un ISP.

Jusqu'à présent, en ce qui concerne la stratégie thérapeutique, depuis 2013, le Haut Conseil de Santé Publique recommandait l'utilisation du premier vaccin disponible, à savoir ZOSTAVAX, un vaccin vivant atténué avec un schéma vaccinal en une seule dose. La CT l'a évalué en 2014 et lui a octroyé un SMR modéré du fait de l'efficacité modeste sur l'incidence du zona dans les populations recommandées, de la diminution de la protection vaccinale avec l'âge et au cours du temps et de la contre-indication de la vaccination en cas d'immunodépression. La CT lui a octroyé une ASMR IV chez les adultes âgés de 65 ans à 74 ans. Ses conclusions étaient essentiellement basées sur les résultats de deux études cliniques randomisées de phase 3 qui avaient conduit à démontrer une incidence du zona chez les sujets de plus de 60 ans à la hauteur d'environ 51 %.

En février 2024, la HAS a publié des recommandations qui vous seront présentées par Sindy. Elles préconisent la vaccination contre le vaccin chez les adultes immunocompétents de 65 ans et plus, préférentiellement avec SHINGRIX. Elles recommandent également la vaccination contre le zona avec le vaccin SHINGRIX des sujets âgés de 18 ans et plus dont le système immunitaire est défaillant. À noter que la vaccination chez les immunodéprimés fera l'objet d'une recommandation spécifique par la SPILF.

À la suite de sa demande, le laboratoire a soumis les données issues des études ayant évalué l'efficacité, à savoir quatre études réalisées chez les adultes immunocompétents, dont deux études de suivi avec plus de 15 000 sujets de 50 ans ou plus et environ 14 000 sujets de 70 ans ou plus, ainsi que cinq études réalisées chez des adultes immunodéprimés, dont une étude de phase III ayant évalué l'efficacité avec environ 1 800 sujets de 18 ans ou plus ayant reçu une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques, et quatre études d'immunogénicité, dont des sujets infectés par le VIH, des sujets ayant une tumeur solide recevant une chimiothérapie, ou des sujets atteints d'une hémopathie maligne ou des sujets transplantés

rénaux.

Les résultats en termes d'efficacité ont démontré une efficacité vaccinale à hauteur de 97 % chez les patients immunocompétents de 50 ans ou plus, une efficacité vaccinale à hauteur de 91 % chez les sujets immunocompétents de 70 ans ou plus, et une efficacité vaccinale à hauteur de 68 % chez les patients immunodéprimés ayant subi une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques. Nous pourrions revenir plus en détail sur ces données si vous le souhaitez.

En complément, les recommandations de la HAS ont pris en compte d'autres études disponibles, notamment des méta-analyses et des revues systématiques, dont la méta-analyse de Mbinta réalisée en 2022 ayant pris en compte 22 études, et la méta-analyse en réseau Tricco réalisée en 2018 ayant pris en compte 27 études, dont les deux études citées précédemment qui avaient évalué l'efficacité chez les adultes immunocompétents. Cette comparaison indirecte a suggéré une efficacité vaccinale de SHINGRIX par rapport à ZOSTAVAX d'environ 85 %.

En ce qui concerne la tolérance, les recommandations de la HAS précisent qu'il n'y a pas eu plus d'effets indésirables locaux pour SHINGRIX par rapport à ZOSTAVAX et qu'il n'y a pas eu de différence en ce qui concerne les événements indésirables graves. Cependant, des EI post-zostériennes ont été observés, notamment deux cas de Guillain-Barré qui n'ont pas fait l'objet d'une modification du rapport bénéfice-risque de l'AMM.

Comme précisé, nous avons sollicité la Professeur Anne-Claude Crémieux, présidente de la Commission technique des vaccinations, qui est présente pour répondre à vos questions plus spécifiquement sur les recommandations ainsi qu'une chef de projet du Service évaluation des vaccins. Elle va vous donner une rapide explication des recommandations et sera disponible également pour vos questions.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Je vais présenter les recommandations vaccinales contre le zona qui ont été publiées le mois dernier. À titre informatif, ce sont les données que l'on a analysées lors de l'évaluation du dossier SHINGRIX. Nous avons pris toutes les données concernant le zona, notamment une étude effectuée par Santé Publique France, le contexte épidémiologique que la chef de projet a présenté précédemment, les recommandations internationales et l'analyse des études disponibles en fonction de l'immunogénicité, de l'efficacité vaccinale et de la tolérance, pour conclure et proposer des recommandations vaccinales.

La première recommandation vaccinale, c'est un objectif de simplification de la couverture vaccinale et de la communication auprès du grand public afin d'améliorer la couverture vaccinale. Après son évaluation, la HAS préconise la vaccination contre les zones des adultes immunocompétents de 65 ans et plus pour améliorer la couverture vaccinale. Il faut rappeler que la couverture vaccinale avec ZOSTAVAX est d'environ 1,3 %. L'objectif est d'élargir l'accès aux personnes à risque. Pour la vaccination SHINGRIX, les données du réseau Sentinelle, l'âge moyen de surveillance du zona est de 65 ans. Ce sont les principales raisons pour lesquelles la HAS a préconisé la vaccination à partir de 65 ans chez les immunocompétents.

Pourquoi, préférentiellement avec les vaccins SHINGRIX ? Je vais présenter des données issues de la méta-analyse Mbinta qui a évalué l'efficacité en vie des vaccins contre le zona, les vaccins ZOSTAVAX et SHINGRIX. Pour le vaccin ZOSTAVAX, il y a plusieurs études dans cette méta-analyse. Par rapport à SHINGRIX, on voit que l'efficacité vaccinale du vaccin ZOSTAVAX était inférieure à l'efficacité vaccinale de SHINGRIX. L'efficacité de ZOSTAVAX est de 46 % et SHINGRIX est de 79 %.

Ensuite, on a aussi pris en compte une méta-analyse en réseau qui a effectué une comparaison indirecte des deux vaccins SHINGRIX et ZOSTAVAX. L'efficacité vaccinale contre le zona a confirmé que SHINGRIX était supérieure à ZOSTAVAX, 85 %. Par rapport au placebo, l'efficacité vaccinale de SHINGRIX était de 94 %. L'efficacité vaccinale de SHINGRIX contre l'indolence du zona ophtalmique était de 88 % et contre les douleurs post-zostériennes étaient de 87 %. À noter qu'il n'y avait pas de données suffisantes pour effectuer une analyse ponctuelle de la méta-analyse en réseau pour comparer SHINGRIX et ZOSTAVAX.

La deuxième recommandation, c'est la vaccination contre le zona avec SHINGRIX des personnes de 18 ans et plus dont le système immunitaire est intègre. C'est la même recommandation présentée par la chef de projet. Je veux juste préciser qu'il y a uniquement deux études qui évaluent l'efficacité vaccinale d'abord chez les personnes présentant une hémopathie maligne ou une greffe autologue des cellules souches hématopoïétiques. L'efficacité vaccinale a été évaluée jusqu'à 13 mois post-vaccination. On n'a pas de données après un an ou 24 mois post-vaccination.

Ensuite, une étude rétrospective évaluant le risque de zona chez les personnes atteintes d'une maladie inflammatoire de l'intestin chez les personnes de 60 ans qui ont été vaccinées avec le vaccin SHINGRIX. Le risque était inférieur par rapport à ceux qui n'ont pas été vaccinés avec le vaccin, avec un hazard ratio de 0,39. C'est un bon profit de la tolérance. On a pris les données des revues systématiques et la méta-analyse. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre SHINGRIX ou ZOSTAVAX ou SHINGRIX et placebo.

Le schéma de primo-vaccination par SHINGRIX consiste en l'administration de deux doses avec un intervalle de 2 mois entre chaque dose. L'intervalle peut être compris entre deux et six mois. Il n'est cependant pas nécessaire de recommencer la série vaccinale s'il y a un dépassement du délai de six mois. On s'est basé notamment sur les schémas vaccinaux de l'AMM. On a aussi effectué aussi un groupe de travail avec des experts pour discuter des questions qui n'étaient pas claires après la revue de la littérature.

La 3^e recommande, aux personnes ciblées par cette recommandation ayant des antécédents de zona ou de vaccination par ZOSTAVAX, un schéma complet avec le vaccin SHINGRIX après un délai d'un mois et un an. Lors de ce groupe de travail avec les experts, on s'est basé sur le fait que si après vaccination, il y a eu une sorte de boost immunitaire post-vaccination. On a le même raisonnement chez les adultes immunocompétents qui ont eu un antécédent de zona.

Ensuite, dans la révision systématique de Mbinta, on a vu l'efficacité vaccinale du vaccin ZOSTAVAX à un an post-vaccination d'environ 60 %. L'intérêt de vacciner un an après une vaccination avec ZOSTAVAX, c'est d'induire une augmentation des réponses immunitaires

chez les personnes qui ont déjà reçu une vaccination.

Dans des situations particulières (induction prochaine d'une immunosuppression ou des épisodes de zona à répétition), le vaccin SHINGRIX peut être administré dès la guérison du zona. Cette recommandation a aussi été discutée lors du groupe de travail. On s'est basé sur les recommandations internationales pour compléter les données issues de la revue de la littérature.

La HAS recommande la vaccination avec le vaccin Shingrix avant d'initier une thérapie immunosuppressive. Il est recommandé de l'administrer le plus en amont possible, pour que la vaccination soit terminée idéalement 14 jours avant l'initiation du traitement. Dans cette situation, l'intervalle entre les deux doses de vaccin peut être réduit à un mois. On s'est basé sur le schéma vaccinal établi par l'AMM, l'avis d'experts du GT et sur les recommandations internationales.

Il est possible d'administrer le vaccin SHINGRIX de façon simultanée avec un vaccin inactivé contre la grippe, un vaccin contre les pneumocoques, le vaccin dTpa et dTcaP et avec un vaccin ARN contre la Covid-19. On s'est basé sur cinq études cliniques qui ont évalué l'immunogénicité, notamment le critère de non-infériorité et le profil de tolérance lors de la co-administration de ces deux vaccins.

À ce jour, aucune étude ou aucune donnée ne montre la nécessité d'une dose de rappel. La nécessité d'une dose de rappel avec SHINGRIX n'est pas actuellement connue. On attend pour voir, à l'avenir, s'il y avait des données concernant cette nécessité.

En raison de l'absence de données cliniques sur le profil d'innocuité du vaccin Shingrix chez les femmes allaitantes, son administration devra être évaluée au cas par cas dans le cadre d'une décision médicale partagée avec l'équipe soignante. On s'est basé sur les avis d'experts et l'AMM.

La HAS recommande que soient développés des supports d'information adaptés aux différents publics. Les recommandations sont déjà publiées sur le site de la HAS. Merci beaucoup pour votre attention.

M. le P^r COCKAT, Président. - Merci Sindy. Les associations, Jean-Pierre.

M. le P^r THIERRY. - Elles sont trois : ELLyE (Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir), Renaloo et HTaPF France. Les trois représentent 9 600 adhérents, 1 000 pour ELLyE, 8 200 pour Renaloo et 100 pour HTaPF. Elles ont créé un focus group de 10 patients immunodéprimés ayant eu au moins un zona, quatre d'ELLYE, trois souffrant d'hypertension pulmonaire et trois de Renaloo. Un questionnaire a été envoyé à des gens souffrant d'hémopathie maligne et 51 questionnaires ont été exploités.

Ils ont une surreprésentation, notamment dans les répondants aux questionnaires, de gens qui ont fait un zona puisque c'est un sur deux, alors que 20 % des personnes qui ont eu la varicelle auront un zona dans leur vie. Ils rappellent que 1 % des malades qui ont fait des zones multiples sont principalement des patients immunodéprimés. Sur les 10 patients présents au focus group, deux ont eu plusieurs zones.

Commission de Transparence

Examen Inscription : SHINGRIX (antigène glycoprotéine E du Virus Varicelle-Zona (VZV) (recombinant, avec adjuvant)) (CT-20276) - GLAXOSMITHKLINE

Sur l'impact, la douleur dure très longtemps avec un impact fonctionnel, trois mois pour supprimer la douleur, six mois pour retrouver une marche normale. Les complications sont citées avec des algies post-zostériennes, des surinfections couplées à l'immunosuppression. La plupart des patients connaissent l'existence du zona, mais 18 % ont assez peu d'informations. Quelquefois, l'information est lacunaire. Dans le verbatim : « Personne ne leur avait parlé de ça. On ne connaît pas les risques et les effets secondaires. Ce n'est pas très clair dans l'esprit des gens ».

Sur les thérapies disponibles, ils citent le ZOSTAVAX en rappelant qu'il n'est pas recommandé pour les patients immunodéprimés. Néanmoins, 3 des 51 patients immunodéprimés déclarent avoir été vaccinés. Quant au traitement antiviral, le VALACICLOVIR est proposé également aux patients, des effets secondaires sont cités.

Dans les attentes du nouveau vaccin, il y a la diminution du risque d'avoir un ou plusieurs zonas. Il y a l'arrêt du traitement prophylactique à base de VALACICLOVIR. Ils expriment aussi, au niveau du focus groupe et dans les questionnaires, des formes d'hésitation vaccinale. Sont citées la lassitude des patients immunodéprimés par rapport à la vaccination, la nécessité d'avoir une information loyale sur les contre-indications. Il y a aussi une fatigue. Il ne faudrait pas avoir trop de doses de rappel.

Ce vaccin correspond aux attentes des patients immunodéprimés puisque le zona représente un risque important et qu'aucun autre vaccin n'est aujourd'hui recommandé. Ils concluent en demandant que la prise en charge, éventuellement en dehors des ALD pour certains patients immunodéprimés, soit garantie compte tenu du prix envisagé pour ce vaccin.

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci Jean-Pierre. Est-ce qu'il y a des questions ou des commentaires ?

M^{me} CRÉMIEUX. - La présentation a été très complète et très claire, j'espère, pour vous. On est prêt à répondre à vos questions. C'est un vaccin qui n'a pas vraiment posé de problème lorsqu'il est passé en CTV. Vous avez vu, les données d'efficacité sont claires, les données de tolérance aussi. Il y a un avantage évident, qui est la possibilité d'administrer ce vaccin aux personnes immunodéprimées, car il ne s'agit pas, à la différence du vaccin précédent, d'un vaccin vivant. La seule discussion en CTV a été de définir l'âge pour les personnes immunocompétentes. Vous avez vu que nous avons choisi la tranche d'âge de 65 ans. On essaie de garder cette ligne, de simplifier le calendrier vaccinal en mettant à 65 ans l'ensemble des vaccins. Cela est lié au fait qu'il faut protéger les personnes qui ont une diminution de l'immunité cellulaire en raison d'une immunosénescence. On essaie de garder cette logique. Pourquoi ? Parce que la couverture vaccinale de ces vaccins chez les personnes âgées, qui ont besoin d'être protégées par le zona, le pneumocoque, la grippe ou le Covid et probablement le VRS, est mauvaise. En groupant ces vaccins à une tranche d'âge spécifique, on espère augmenter la couverture vaccinale, d'autant qu'on va bénéficier, bientôt, on l'espère, grâce au carnet de vaccination informatisé, de rappel. Avoir un âge où il faut faire ces vaccins, cela peut se simplifier toute la procédure d'alerte et de rappel.

Comme vous l'avez vu, la CTV s'est prononcée à l'immense majorité pour mettre 65 ans, bien que le vaccin ait reçu son autorisation de mise sur le marché chez les personnes

immunocompétentes dès 50 ans. On a considéré que le risque était supérieur à 65 ans. Pour cette logique-là, essayer d'augmenter une couverture vaccinale qui aujourd'hui est à 1,5 %, il y avait un bénéfice, si je puis dire, en termes de santé publique à choisir l'âge limite de 65 ans. Pour les immunodéprimés, nous avons suivi l'AMM, c'est-à-dire 18 ans, puisque, les hématologues présents ici le savent, le risque existe et il est fonction d'immunodépression, moins que l'âge, même si, en termes de douleurs post-zostériennes et de mortalité, on retrouve l'impact de l'âge, y compris chez les personnes immunodéprimées. En termes de fréquence du zona, c'est vrai que c'est lié à l'immunodépression.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci Anne-Claude. Étienne.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Ma question concerne les immunodéprimés qui sont, comme le témoigne la contribution des associations de patients, très intéressés par ce nouveau vaccin. Je vois que les patients inclus notamment dans les études ZOSTER-002 post-greffe de cellules souches hématopoïétiques, ne pouvaient pas être inclus s'ils avaient une prophylaxie par VALACICLOVIR, ce qui m'a grandement étonné puisque c'est fortement recommandé par toutes les guidelines, de faire une prophylaxie par VALACICLOVIR. Je ne sais pas comment ils ont pu inclure des patients. Ma question est sur la place vis-à-vis de cette prophylaxie, notamment chez les patients atteints d'hémapathie lymphoïde ou post-greffe. Est-ce qu'on va recommander d'arrêter la prophylaxie des lors qu'on est vacciné ? Est-ce qu'il y a des données d'efficacité vis-à-vis d'une prophylaxie ? On voit souvent des zonas survenir au moment où l'on arrête la prophylaxie. Je serais très intéressé de savoir si cela fait mieux que la prophylaxie ou si cela doit être fait en add-on. Pour juger le bénéfice de ce vaccin dans cette population, dans les comparateurs, la prophylaxie est un élément important qui me semble doit être discuté.

M. le P^r COCHAT, Président.- Claude.

M^{me} CRÉMIEUX.- La chef de projet confirmera, je ne suis pas sûre qu'on ait la réponse dans ces études. La réponse est clinique. À mon sens, le VALACICLOVIR, nos collègues hématologues le savent mieux que moi, il y a aussi l'indication de prévenir les poussées d'herpès. Je ne suis pas sûr qu'on va arrêter le VALACICLOVIR, mais qui peut le plus qu'il peut le moins, car la protection existe. Le problème chez les immunodéprimés, c'est plus la durée de cette protection. Elle est inférieure à celle des immunocompétents. Aujourd'hui, on n'est pas capable de la chiffrer. Il est évident que ce qui apparaît comme une stratégie intéressante, c'est d'avoir la vaccination avant l'immunodépression qui, encore une fois, mes collègues le savent mieux que moi, est très variable selon le traitement, la dose de médicaments chez les greffés d'organes, ce seront des adaptations. De ce que j'ai compris de nos collègues qui occupent de patients immunodéprimés, ils considèrent que c'est un vrai apport, même si ce n'est pas une substitut.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Juste une parenthèse, Étienne, du côté greffe d'organes, on a eu cette discussion au bureau et je me suis renseigné entre-temps. Ne sont mis sous antivirale que ceux qui, vis-à-vis du CMV, ont un *mismatch* défavorable. Les CMV moins-moins, par exemple, ne sont pas mis sous VALACICLOVIR.

M^{me} CRÉMIEUX.- A Saint-Louis, en maladie infectieuse, pratiquement tous les patients

immunodéprimés sont sous VALACICLOVIR à dose prophylactique, à deux comprimés par jour en infectieux. Il y a un effet variation selon les équipes, mais c'est quand même un traitement extrêmement bien toléré au long cours, d'une excellente tolérance et qui évite un certain nombre d'infections, dont les infections virales et l'herpès qui sont aussi un vrai problème. La chef de projet l'a bien dit, les études n'étaient pas faites pour cela. La CTV ne s'est pas prononcée là-dessus, elle s'est prononcée sur l'apport évident de ce vaccin pour la population immunodéprimée. Il y aura des adaptations. Le VALACICLOVIR est un médicament extrêmement bien toléré qui n'a pas d'interaction. C'est vrai qu'on est dans une situation qui est plutôt favorable.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe Lega.

M. le P^r LEGA.- Bonjour à tous. Je voulais poser la question du nombre de patients à traiter pour ce vaccin qui est très efficace hors patients fortement immunodéprimés, lui-même lié aux risques individuels des patients. Je vois par exemple dans les populations âgées sans autres immunodépressions, on a des taux d'incidence pour 100 patients/année de l'ordre de 1 %. Le vaccin annule ce risque, donc ça fait un nombre de patients à traiter de l'ordre de 100. Est-ce que c'est quelque chose que vous discutez ? Quand les associations de patients disent « on ne parle pas de ce risque », ce sont des risques qui restent faibles. Je traite beaucoup de patients par de petites molécules pour des maladies auto-immunes et on observe un taux de zona de l'ordre de 1 %. C'est vrai qu'on ne leur en parle pas spontanément parce que ça n'occupe qu'une toute petite partie de patients. Chez les patients qui ont reçu une greffe de moelle autologue, on a un risque qui passe de 10 à 3 %. On a de grosses difficultés pour classer ces stratégies vaccinales par rapport à un traitement antiviral puisqu'on n'annule pas le risque. Il y en a quand même 3 % chez les patients vaccinés. Comment valoriser cette molécule ? Parce qu'on ne sait pas ce qui se passerait si les patients étaient sous VALACICLOVIR et manifestement, on ne peut pas l'arrêter. 3 % annuels, je pense que c'est peut-être déraisonnable. Nos collègues hématologues pourraient se prononcer. Pour faire simple, est-ce que vous discutez du nombre de patients à traiter, donc du bénéfice absolu de cette thérapeutique ?

M^{me} CRÉMIEUX.- Il y a eu des études dites médico-économiques à l'étranger. Il est vrai que sur ce vaccin, nous ne disposons pas d'une étude française. J'ai deux types de réponses. Ça s'est beaucoup discuté pour l'âge chez les patients immunocompétents. Là, on s'est plutôt basé sur les études étrangères, notamment les Anglais qui ont compris la même chose que nous, c'est-à-dire qu'il faut vacciner à partir de 65 ans, pas 50 ans puisque le risque augmente avec l'âge. Derrière, il y a aussi cette idée que plus les patients sont âgés, plus il est intéressant de les vacciner. Au cours d'une vie, 20 % des patients de 80 ans font un zona. C'est une vraie morbidité. En termes de mortalité pendant l'hospitalisation, ce sont aussi les patients de 80 ans qui sont les plus atteints. Ça augmente avec l'âge et ça a joué aussi dans le fait qu'on n'est pas descendu à moins de 65 ans, mais des données précises françaises, on n'en a pas.

Je rajoute que la prophylaxie par le VALACICLOVIR n'est pas à 100 % efficace. Très sincèrement, on voit des patients qui font des infections virales herpès virus sous prophylaxie. Je ne pense pas que ce soit vécu par les équipes qui prennent en charge ces patients comme inutile. La première fois que cela a été examiné par le Haut Conseil de Santé Publique, ce qui a été examiné, c'est le premier vaccin, le vaccin virus atténué, le ZOSTAVAX, qui avait une

efficacité moindre de 50 %. À ce moment-là, le problème s'est posé, c'est vrai. D'ailleurs, l'avis a été de dire que le traitement existait. À ces niveaux d'efficacité, à ma connaissance, aucun pays n'a considéré qu'il y avait une alternative suffisamment intéressante à ce jour pour obtenir les mêmes résultats, y compris la prise à long terme de VALACICLOVIR. Je parle des patients immunocompétents chez lesquels la prise à long terme de VALACICLOVIR n'est pas une habitude, mais aussi des patients immunodéprimés.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- Ma remarque est toujours par rapport au VALACICLOVIR. Un certain nombre d'entre nous ont peut-être plus de 65 ans dans cette salle. Est-ce qu'il est préférable de se faire vacciner ou de prendre le VALACICLOVIR en cas de zona parce que le VALACICLOVIR prévient les douleurs post-zostériennes chez les patients immunocompétents ? Quand j'arriverai à cette tranche d'âge, je pense que je préférerais prendre le VALACICLOVIR si j'ai un zona parce que je sais que ça va être efficace sur les douleurs post-zostériennes, plutôt qu'un putatif zona que je pourrais avoir par la vaccination.

M^{me} CRÉMIEUX.- Je confirme que pour la population immunocompétente qui n'est pas du tout sous VALACICLOVIR a deux comprimés par jour, avec les résultats d'efficacité vaccinale de 90 %, je pense qu'il n'y a pas de sujet. Je ne crois pas que les gens aient envie de prendre un traitement tous les jours ou je n'ai pas très bien compris votre remarque.

M. le D^r TRINH-DUC.- Au moment du zona.

M^{me} CRÉMIEUX.- On est sur un autre sujet. Je suis dans la prévention. C'est un autre problème que vous soulevez. Est-ce que le traitement par VALACICLOVIR prévient les douleurs post-zostériennes ? La réponse est que c'est très imparfait. Tous les patients qui aujourd'hui font un zona sont sous VALACICLOVIR. Pour le coup, la prévention des douleurs post-zostériennes quand on fait un zona, c'est trop tard, c'est presque trop tard. Non, cela ne remplace pas du tout la vaccination, je suis formelle. Je vous encourage à vous faire vacciner quand vous aurez l'âge nécessaire, si je puis dire, ou malheureusement l'âge suffisant.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis désolé, le temps passe. Une dernière question de François Lacoïn.

M. le D^r LACOÏN.- Une remarque et une question. La remarque, j'entends bien votre souci de le faire à 65 ans pour une simplification du schéma. Dans la vraie vie, on s'aperçoit que dans nos cabinets de médecine générale, il est difficile de vacciner les gens. Il y a très peu de patients qui sont vaccinés et les rappels systématiques à 65 ans, c'est difficile. C'est dommage que la recommandation de la HAS ne suggère pas des moyens pour faciliter cette prévention à 65 ans dans le cadre d'une consultation systématique de prévention et de vaccination à cet âge-là qu'il faudrait instaurer. C'était ma remarque, un peu en dehors, mais qui est quand même importante.

Le deuxième point est sur l'âge sur lequel je me suis interrogé. Vous avez dit que vous n'aviez pas de données françaises sur les chiffres. À 65 ans, est-ce qu'on a une inflexion du risque de zona et du nombre de zona ? Quelle est la courbe réellement en fonction de l'âge ? Chez les

patients qui font un zona, quelle est la courbe des complications, en particulier les douleurs post-zostériennes, en fonction de l'âge ? On sait que chez les personnes très âgées, il y a plus de douleurs post-zostériennes. Quand est-ce que cela commence ? Avec quel niveau d'infléchissement ? Quelle est l'allure de la courbe ?

M^{me} CRÉMIEUX.- Nous avons les courbes. Elles ont été présentées, vous avez tout à fait raison, par Santé Publique France qui a fait un travail de grande qualité sur l'impact du zona et en fonction de l'âge. Je ne sais pas si la chef de projet les a sur son ordinateur. On aurait pu vous les présenter parce qu'elles sont très intéressantes et évidemment, cela a joué. Le zona et les douleurs post-zostériennes augmentent avec l'âge. Je ne sais pas si on va les trouver parce que ce serait intéressant que vous les visualisiez. C'est une première chose.

Je voulais vous répondre sur un deuxième aspect. En ce qui concerne la médecine générale, au contraire, on va dans votre sens. Attention, ce n'est pas un rattrapage, c'est essentiel de comprendre cela. Ce ne sont pas des vaccins de rattrapage. Ce sont des vaccins destinés aux personnes de plus de 65 ans, spécifiquement en raison du fait que comme elles ont une immunité qui diminue, elles sont sensibles – on l'a vu avec le Covid, cela a été extrêmement massif – aux infections virales respiratoires et au zona, qui est aussi une infection virale. C'est bien cela que l'on cherche à amplifier.

Quant à la façon d'augmenter la couverture vaccinale, on y est aussi très attaché. Nous discutons, le mois prochain en CTV, avec les personnes en charge du calendrier vaccinal sous forme d'application – parce que c'est cela qui va se passer à la fin de l'année – des rappels systématiques, ce qu'on a connu pendant le covid, des rappels systématiques quand on doit se faire vacciner, quand on doit se faire vacciner de façon personnelle. On y croit énormément, ce n'est plus de la croyance, c'est de la démonstration scientifique. Il y a eu des démonstrations qui ont montré, notamment pour certains vaccins, en particulier chez les adolescents, il n'est pas facile de les avoir, encore moins que les personnes de 65 ans parce que les personnes de 65 ans fréquentent les cabinets pour plein de raisons, alors que les ados, on ne les voit pas. Arriver à les capter directement en les sensibilisant pour qu'ils viennent à la vaccination, ce sont des choses sur lesquelles on est extrêmement mobilisé. On espère que le travail qu'on fait à la CTV, plus le travail de la DGS, plus le travail de Santé Publique France, finiront par augmenter la couverture vaccinale.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci, on va arrêter la discussion. Je suis désolé pour les autres personnes qui avaient levé la main. On va passer au vote. Deux points pour mémoire, le périmètre. On vote dans le périmètre de la recommandation, donc on ne fera pas de vote en miroir pour les âges non concernés par la recommandation et concernés par l'AMM parce qu'on vote dans le cadre de la recommandation.

En deuxième point, je vous rappelle que ZOSTAVAX avait été évalué avec un SMR modéré et une ASMR IV. Le Bureau était partant de faire un SMR important, un ISP et de trancher entre une ASMR II ou III. Personnellement, je suis très favorable à une ASMR II compte tenu de l'efficacité vaccinale par rapport à ZOSTAVAX qui a été démontré par une méta-analyse certes, mais quasiment deux fois plus importante qu'avec ZOSTAVAX et avec l'intérêt absolument majeur que ce vaccin a chez les immunodéprimés, qui était une contre-indication de ZOSTAVAX, l'immunodépression. Même si, comme Jean-Pierre l'a dit, il y a eu quelques

patients immunodéprimés qui l'ont reçu, mais en principe, c'est une contre-indication absolue.

M. le P^r LEGA.- Il y a deux effets complètement différents. Je ne parle pas de l'effet relatif, quoique, il y a des effets absolus avec le nombre de patients à traiter. Est-ce qu'on ne pourrait pas différencier les deux indications d'immunodéprimés dans ce que l'on connaît pour l'instant, qui est surtout l'autogreffe et la population générale pour prévenir le zona ? Le nombre de sujets nécessaires est encore plus important pour les douleurs post-zostériennes. On est loin de la panacée. Il faut soumettre énormément de patients pour un effet. Les taux d'événements indésirables au moment de la vaccination étaient fréquents, par exemple des manifestations gastro-intestinales. Quand on a un patient de 60 ans et plus, on peut lui dire « c'est extrêmement important de vous vaccinez » alors qu'habituellement, ce qui se passera pour ce patient, c'est qu'il ne fasse pas de zona, à court terme, à cinq ans ou même sur l'ensemble de sa vie. Il y a deux effets traitements qui sont complètement différents.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est 65 ans déjà, ça change un petit peu. D'autre part, on doit voter dans le cadre de la recommandation de la CTV. On n'a pas à revenir sur les éléments du choix fait par la CTV. Ce n'est pas du tout dans notre mission.

M. DIATTA.- Je pense que la population principale de ce vaccin, ce sont les sujets de 65 ans et plus. Dissocier les deux populations, sachant que les immunodéprimés, c'est vraiment une population particulière qui a été rajoutée, mais la population la plus importante, ce sont les plus de 65 ans.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je pense que tous les immunodéprimés vont être vaccinés à 100 %.

M. le P^r LEGA.- Dans l'artérite à cellules géantes, une maladie fréquente, il n'y a pas de surrisque dans cette maladie de zonas. On attend les recommandations chez les immunodéprimés, mais ce n'est pas si évident que ça.

M. DIATTA.- Est-ce que c'est vraiment nécessaire de les sortir de la population générale ? Je pense qu'il faut regrouper puisque c'est plus un avantage par rapport à ZOSTAVAX qui avait une contre-indication. La population générale intègre les immunodéprimés qui peuvent avoir plus de 65 ans.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, je pense qu'il faut que l'on reste dans le global.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 22 votants. Pour l'ISP, il y a 22 voix favorables. Pour le niveau de SMR, 22 voix pour un SMR important. Pour le niveau d'ASMR, 15 voix pour le niveau III, 3 voix pour le niveau IV et 4 voix pour le niveau II.

M. le P^r COCHAT, Président.- Très bien. Donc, ISP, SMR important, ASMR III dans la stratégie incluant ZOSTAVAX.

Une chef de projet, pour la HAS.- Souhaitez-vous adopter sur table ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui.

M. le D^r NIAUDET.- Pierre, est-ce que je peux poser une question ? Pour les personnes de 65 ans et plus qui, auparavant, avaient reçu ZOSTAVAX, qu'est-ce qui est recommandé ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Dans les recommandations de la CTV, il est recommandé de le refaire.

M. le D^r NIAUDET.- Donc de refaire avec ce nouveau vaccin ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, absolument.

Une chef de projet, pour la HAS.- Deux doses.

M. le D^r NIAUDET.- C'est bien précisé dans les recommandations ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, c'est précisé, absolument, un an après.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Une petite remarque. Je me demandais dans quelle mesure, dans les comparateurs cliniquement pertinents, on ne mentionne pas la prophylaxie au moins pour les immunodéprimés par la VALACICLOVIR.

M. DIATTA.- En réalité, la prophylaxie par la VALACICLOVIR est une pratique qui n'est pas validée par l'AMM. C'est un usage courant, mais la VALACICLOVIR n'a pas encore l'AMM en prophylaxie du zona. En revanche, il a l'AMM en prophylaxie du CMV et en prophylaxie des infections à l'herpès simplex virus. Il est vrai, compte tenu de son activité sur ces trois virus, qu'il est d'usage de l'utiliser en prophylaxie.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- L'absence d'AMM n'empêche pas un comparateur cliniquement pertinent.

M. DIATTA.- C'est difficile de le prendre comme comparateur par rapport à un vaccin pour un traitement curatif et qui est utilisé aussi en prophylaxie.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- C'est quand même à visée prophylactique pour éviter la survenue d'épisodes de zona. Je pense que ça peut être mentionné. C'est quand même dans les recommandations par toutes les sociétés.

M. DIATTA.- On peut le mentionner. D'ailleurs, en pratique, d'une manière générale, on le donne depuis peu de temps chez les patients séropositifs.

M. le P^r COCHAT, Président.- On peut très bien le mentionner en précisant que c'est hors AMM, mais recommandé par les sociétés savantes. Ce n'est pas choquant. Merci.