



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 juillet 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.

Examen - Inscription - AREXVY (60 ans VRS) - (CT-20842)

Examen - Inscription - ABRYVO (60 ans VRS) - (CT-20936)

(Le Dr Claire ROUBAUD BAUDRON rejoint la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Claire. Nous allons voir ensemble AREXVY qui va nous être présentée par la cheffe de projet. Ensuite, on aura deux contributions d'association de patients. L'association Asthme & Allergies et l'association Santé respiratoire France. Ensuite, on aura l'intervention combinée de toi et d'un chef de projet du côté SESPRIV.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On examine deux vaccins qui sont deux vaccins du virus respiratoire syncytial. ABRYVO, qui est le même vaccin que chez la femme enceinte, un vaccin bivalent recombinant, et AREXVY qui est uniquement indiqué chez l'adulte et qui est un vaccin recombinant adjuvanté. Ils ont tous les deux l'indication pour l'immunisation active des personnes âgées de plus de 60 ans contre les maladies des voies respiratoires inférieures dues au VRS. ABRYVO a reçu une AMM en août dernier et AREXVY en juin 2023.

[...]. GSK pour le produit AREXVY revendique un SMR important, une ASMR III et un ISP.

Le contexte, c'est la même saisine de la DGS que pour les femmes enceintes. Il a été demandé à la HAS d'évaluer la pertinence d'intégrer ces deux vaccins dans la stratégie de prévention des infections par le VRS chez le sujet âgé pouvant être un risque de forme grave. Les recommandations ont été émises par le collège de la HAS jeudi dernier et ne sont pas encore publiées, mais ça devrait l'être peut-être dans la semaine. Je passe la parole à Claire Roubaud qui était rapporteure sur ce dossier.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Les associations d'abord.

M. Le Dr THIERRY, membre de la CT.- Bonjour, la première association, c'est l'association Santé respiratoire France qui n'est pas agréée et qui revendique près de 5 000 adhérents. Elle écrit que le VRS est responsable dans la population de plus de 60 ans, personnes âgées adultes à risque, de 280 000 infections respiratoires aiguës, 25 000 hospitalisations et 1 800 décès à l'hôpital. Elle compare cette mortalité à celle de la grippe, avec un impact élevé au plan individuel, personnel, collectif. Elle nous mentionne des coûts évitables pour la société, au passage.

Elle attend le vaccin avec impatience, mais en signalant que le VRS reste abstrait pour le grand public. Comme l'association, elle demande une pédagogie importante, une information autour du VRS qui reste aujourd'hui abstrait pour le grand public. Pour elle, l'arrivée de cette solution de prévention est primordiale.

La deuxième association, qui n'est pas agréée également, c'est Asthme & Allergies. Elle revendique à peu près un millier d'adhérents, elle répercute des témoignages notamment de patients asthmatiques ayant été infectés par le VRS, via le numéro vert de l'association, avec

souvent contamination par les petits enfants, avec un impact important et une extrême fatigue qui perdure. Ils disent avoir été très secoués et qu'ils mettent beaucoup de temps à guérir.

Ils demandent aussi l'accès au vaccin, mais ils ont peur qu'il y ait un manque de connaissance et une ignorance du fait que le VRS touche aussi les adultes, puisqu'il est associé aujourd'hui essentiellement à la bronchiolite des petits enfants. Ils attendent avec impatience le vaccin pour résumer. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci Jean-Pierre. Claire, c'est à toi.

M^{me} ROUBAUD BAUDRON.- Je crois que c'est le chef de projet qui commence la présentation.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, cela a été déjà développé par la HAS. C'est le chef de projet. Juste pour rappeler les objectifs des travaux conduits par la HAS qui visent à évaluer la pertinence d'intégrer la vaccination par le vaccin AREXVY ou ABRYSVO dans la stratégie de prévention des infections par le VRS, c'est le sujet âgé entre 60 et 64 ans avec des facteurs de risque de complications graves, et les sujets de 65 ans et plus avec ou sans comorbidité.

Les questions d'évaluation qui ont été identifiées à la phase de cadrage ont trait particulièrement à la population qui a été identifiée. C'était les adultes de 60 et 64 ans avec comorbidité et 65 ans et plus. Les critères de jugement principaux portaient sur l'immunogénicité, l'efficacité vaccinale, notamment contre les infections des voies respiratoires inférieures ou des complications liées aux infections à VRS nécessitant une consultation médicale ambulatoire ou un passage aux urgences ou une hospitalisation, une efficacité vaccinale contre les décès et sur la réduction de la transmission du VRS, également sur la persistance de l'efficacité vaccinale, enfin les effets indésirables.

M^{me} ROUBAUD BAUDRON. Je suis gynécologue au CHU de Bordeaux, j'étais un des trois rapporteurs pour ce vaccin avec également Olivier Epaulard, infectiologue, et Louise Rossignol, médecin généraliste. Le VRS, pour rappel, est un virus ubiquitaire, seul l'homme est hôte. C'est un virus ARN simple brin et son génome code pour différentes protéines, la protéine d'enveloppe S pour la fusion et G pour l'attachement du virus aux cellules respiratoires. Il y a deux sous-types, A et B, avec une co-circulation et une prédominance d'un des sous-types en fonction des saisons. La voie de transmission interhumaine peut être directe par aérosolisation, ou indirecte par contact.

Le VRS touche l'ensemble de la population du nouveau-né jusqu'à l'adulte très âgé. Le VRS est responsable d'infections respiratoires aiguës qui peuvent aller jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë. Au-delà de cette atteinte respiratoire, le VRS peut être responsable, en particulier dans la population âgée dont je m'occupe, de déclin fonctionnel, de perte d'autonomie et de diminution de la qualité de vie. Il peut également être le trigger de décompensation de pathologies chroniques, en particulier cardiaques et respiratoires. Elles peuvent amener au décès du patient ou à un déclin fonctionnel durable, une perte d'autonomie. Les infections naturelles n'induisent pas d'immunité durable et on peut être réinfecté par le VRS tout au long de sa vie.

Pour ce qui est des infections respiratoires aiguës, dans leur définition, il n'y a pas de définition spécifique au VRS. Il faut bien être conscient que les infections respiratoires aiguës peuvent être dues à plusieurs virus. Il se trouve que la grippe, le SARS-CoV-2 et le VRS circulent de manière concomitante et participent au fardeau que cela peut représenter sur notre système de santé.

En Europe, la définition de ces infections respiratoires aiguës repose sur trois critères : des critères cliniques, des critères de laboratoire qui permettent de déterminer quel est le virus responsable, mais également des critères épidémiologiques. L'infection respiratoire aiguë sévère reprend cette définition associée avec de la fièvre, mais également de la toux et une hospitalisation.

En France, nous avons le réseau Sentinelles qui, jusqu'en 2001, rapportait les syndromes grippaux. Cette définition a été élargie et remplacée avec le Covid-19 à celle d'infection respiratoire aiguë. Elle est caractérisée par l'apparition brutale d'une fièvre et de signes respiratoires. Des prélèvements sont réalisés dans le cadre de la surveillance virologique Sentinelles.

Les facteurs de gravité associés à cette infection à VRS sont l'âge, l'immunodépression caractérisée par la présence de cancers et de greffes ou de traitements immunosuppresseurs, mais un autre facteur de risque très important est la présence de pathologies chroniques, en particulier pulmonaires, asthmes et BPCO, mais également cardiaque avec l'insuffisance cardiaque.

Il n'y a pas de traitement curatif ou de traitement antiviral. Il repose sur un traitement symptomatique qui peut aller jusqu'à l'assistance ventilatoire mécanique sur les formes graves en réanimation.

Le VRS, comme on l'a dit, circule de manière concomitante avec la grippe et la Covid avec une incidence inférieure à celle de la grippe et de la Covid dans la saison 2023-2024. Elle s'est étendue de la deuxième semaine d'octobre jusqu'à janvier, avec un pic en décembre. Vous avez également les chiffres d'incidence grâce au réseau Sentinelles de 448 cas pour 100 000 habitants, versus 938 et 2 139 pour les virus SARS-CoV-2 et grippe.

Nous avons quelques chiffres d'hospitalisation liés aux infections à VRS. Dans le bulletin Santé publique France qui concernait les cas graves en réanimation, le VRS représentait 8 % des cas versus 41 % pour le Covid-19 et 52 % pour la grippe. Ils concernaient principalement des patients âgés avec comorbidités. Loubet et al ont publié, grâce aux données PMSI, des données sur neuf saisons épidémiques consécutives entre 2012 et 2021, ce qui a permis d'inclure 12 987 patients hospitalisés pour VRS. La moyenne d'âge était de 74 ans avec plus de la moitié qui avait plus de 75 ans et une grande partie de ces patients avaient une comorbidité.

Je vous présenterai plus tard les données hospitalières relatives à PMSI fournies par SPF à la demande de la HAS. Ce qui est intéressant de noter, qui ne figure pas là, c'est que les durées moyennes de séjour dans les différentes données de la littérature s'étendent entre neuf et sept jours, donc des DMS importantes.

On a regardé précisément les données du Royaume-Uni, car leur population est assez comparable à celle de la France, dans deux études, celle de Sharp et Fleming. On voit que l'incidence des hospitalisations est particulièrement importante, 251 pour 100 000 pour les patients de plus de 75 ans. Sur les 17 799 hospitalisations des plus de 18 ans, 79 % concernaient des patients de plus de 65 ans. Ce sont des patients très âgés qui sont hospitalisés.

En ce qui concerne la mortalité, les études que je viens de vous nommer retrouvaient une mortalité autour de 7,3 % au global, mais 8,1 % pour les patients de plus de 60 ans. Une autre étude qui était rétrospective à l'AP-HP concernait les patients hospitalisés pour VRS. L'âge médian était de 75 ans. La mortalité intrahospitalière était autour de 6,6 % pour tous les services confondus et 12,8 % dans les soins intensifs. La plupart avaient également des comorbidités. L'étude de Recto et al s'est concentrée sur les patients de plus de 75 ans. On retrouvait globalement une mortalité à VRS autour de 10 %, qui était comparable à la mortalité des patients hospitalisés pour grippe. Au Royaume-Uni, sur les 8 482 décès chez les plus de 18 ans, 93 % avaient plus de 65 ans. La revue de la littérature chez les patients de plus de 75 ans rapporte une mortalité autour de 10 %.

Santé publique France a réalisé une étude à partir des données de PMSI à la demande de la CTV en étudiant ce dossier. L'étude s'est étendue entre 2015 et 2023. Vous avez ici la distribution du nombre d'hospitalisations à gauche dans tous types de services confondus et à droite précisément dans les soins critiques. Ce que l'on voit, c'est que les hospitalisations concernent principalement les patients de plus de 60 ans, puisque c'est 84 % des hospitalisations. Mais quand on regarde dans les pourcentages, c'est principalement les patients de plus de 70, 75 ans.

Lorsqu'on regarde le nombre d'hospitalisations au cours du temps, il y avait une moyenne entre 2015 et 2020 autour de 2 700 hospitalisations par an. Vous voyez que dans la saison 2022-2023, ce nombre d'hospitalisations a explosé puisqu'il est à 11 936. Pour expliquer ce chiffre, cela peut être dû à une saison particulièrement importante du VRS, mais surtout à l'utilisation plus soignée de PCR à la recherche de ce virus qui n'était pas courant précédemment. Lorsqu'on regarde les décès, on voit que si on prend par classe d'âge, les décès concernent principalement les patients de plus de 70 ans. Quand on regarde les plus de 80 ans, 629 sont décédés sur 5 816 hospitalisés, ce qui représente un taux de mortalité de 10 %, et qui confirme les données de la littérature. Il faut prendre ces chiffres avec précaution parce qu'il y a probablement une sous-estimation du nombre d'hospitalisations liées au VRS par la sous-utilisation des méthodes diagnostiques.

En ce qui concerne les recommandations internationales, elles peuvent être différentes en fonction des pays. Certains ont choisi de prendre comme indication les plus de 60 ans avec facteur de risque de formes graves, ce qui est le cas de l'Autriche, de la Pologne. Je reviendrai sur les États-Unis qui viennent tout récemment de modifier ses critères de vaccination. Le Royaume-Uni a pris comme critère le simple fait d'avoir plus de 75 ans. D'autres pays ont fait le choix, comme la Suède, de prendre le cut off de 75 ans, quelles que soient les comorbidités, plus les patients de plus de 60 ans avec des facteurs de risque de formes graves.

Pour ce qui est des États-Unis, ils avaient une indication assez large de plus de 60 ans. Une communication récente du CDC au vu des données de vraie vie et d'efficacité vaccinale, on en parlera un peu plus tard, a décidé de manière certaine de recommander la vaccination des plus de 75 ans et des patients de plus de 60 ans à risque de formes graves.

Je laisse la parole au chef de projet pour vous présenter les résultats.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci Claire. Au niveau des résultats, nous allons présenter ici d'abord le résultat d'efficacité vaccinale pour le vaccin GSK. L'efficacité vaccinale était évaluée dans l'étude RSV OA=ADJ-006, qui est une étude multicentrique de phase III, randomisée avec un ratio d'allocation à 1, contrôlée, en aveugle. Les objectifs étaient de démontrer l'efficacité vaccinale d'une dose unique de vaccin AREXVY versus le placebo chez les adultes de 60 ans et plus sur la survenue de maladies des voies respiratoires inférieures abrégé ici en MVRI et d'évaluer, en deuxième objectif, l'efficacité d'un rappel annuel avec le vaccin AREXVY.

Au niveau des critères de jugement, dans cette étude, le critère de jugement principal était le nombre de sujets présentant une MVRI associée au VRS confirmée par RT-PCR en première saison après une dose unique de AREXVY. Il y avait trois critères de jugement secondaires dont le nombre de sujets avec une MVRI associée au VRS sur différentes saisons et par sous-groupe. Le deuxième critère de jugement secondaire était une MVRI sévère, mais ne nécessitant pas systématiquement une hospitalisation associée au VRS évaluée sur différentes saisons. Enfin, le dernier critère secondaire, c'est le nombre de sujets présentant une IRA associée au VRS sur différentes saisons.

Les deux critères exploratoires dans cette étude étaient l'évaluation de l'efficacité vaccinale sur la réduction des hospitalisations et sur la prévention des complications respiratoires.

Au niveau des résultats concernant le critère de jugement principal, et selon les différentes analyses qui nous ont été transmises par le laboratoire en analyse principale, il y a plus de 24 000 sujets qui ont été inclus en première saison. Si on additionne ici la saison 1 et 2, c'est près de 25 000 avec un nombre d'événements identifiés variant de 47 à 69. Parmi les 47 événements, 7 étaient dans le groupe vaccin et 40 dans le groupe placebo correspondant à une efficacité vaccinale de 83 %. Pour la saison 2, parmi les 169 événements, 30 étaient dans le groupe vaccin et 139 dans le groupe placebo correspondant à une efficacité vaccinale de 67 %.

On regarde maintenant la dernière colonne qui correspond au groupe ayant reçu deux doses de vaccin sur deux saisons, l'efficacité vaccinale qui a été évaluée à 67 %, complètement équivalente à celle retrouvée pour la dose unique dans la troisième colonne unique sur deux saisons.

Concernant les critères de jugement secondaire, ce qu'il faut retenir ici, c'est que quand les analyses ont été effectivement réalisées par ce groupe, l'évaluation de l'efficacité vaccinale ne variait pas par rapport aux critères de jugement principal. Néanmoins, pour la population qui nous intéresse ici, pour ceux âgés de 65 ans en plus, on peut retenir que l'évaluation de

l'efficacité vaccinale était de 83 %, mais qu'elle n'a pas été évaluée dans les tranches d'âge les plus extrêmes, notamment chez les 80 ans et plus.

Concernant les comorbidités d'intérêts, les personnes présentant moins de comorbidités, l'efficacité vaccinale a été évaluée à 95 %, mais les effectifs étaient très faibles avec une seule maladie des voies respiratoires répertoriées dans le groupe vaccin contre 18 dans le groupe placebo.

Au niveau des critères de jugement exploratoire, l'efficacité vaccinale en prévention des hospitalisations n'a pas été évaluée faute d'effectifs. Concernant la prévention des complications respiratoires, elle varie entre 49 et 89 %.

Ici, on vous présente un résumé des évaluations d'efficacité vaccinale qui ont été effectuées dans cette étude. Chez les adultes âgés de 60 et 64 ans, l'efficacité vaccinale n'a pas été évaluée. Elle a été évaluée uniquement chez les 65 ans et plus avec certaines limites que l'on va vous présenter plus tard. En ce qui concerne les critères de jugement, l'efficacité vaccinale contre les infections respiratoires inférieures sévères, ou des complications liées aux infections à VRS avec consultation médicale a été évaluée avec une certaine limite qui va être discutée tout à l'heure.

Quant aux hospitalisations, cela n'a pas été évalué ni contre le décès.

En conclusion, pour le vaccin AREXVY, seule l'évaluation de l'efficacité vaccinale contre les MVRI dues au VRS non sévère et ne nécessitant pas d'hospitalisation a été effectuée avec les limites, notamment l'exclusion de personnes immunodéprimées ou maladies chroniques sévères. Il y a eu également une sous-représentation des populations avec comorbidités et susceptibles de développer des formes sévères. On peut noter également que la définition des cas utilisée dans l'essai clinique était différente des définitions des cas d'infections à VRS telles qu'utilisées en Europe, par le CDC et par l'OMS. On peut noter également que l'estimation des efficacités vaccinales s'est faite sur un nombre d'évènements faibles malgré le recrutement de plus de 20 000 participants. Cela s'explique notamment parce que les études ont été conduites pendant la période Covid avec moins de circulation du VRS. Les estimations des essais vaccins étaient peu précises avec des intervalles de confiance assez larges. L'efficacité vaccinale après une dose de rappel n'était pas différente des estimations d'efficacité après une dose unique de vaccin.

Enfin, sur les efficacités disponibles sur les critères de jugement secondaire, il n'y avait pas de différence avec l'efficacité vaccinale sur le critère de jugement principal, mais encore une fois, avec une incertitude sur l'effectif qui était faible.

En ce qui concerne le vaccin ABRYVVO, l'efficacité vaccinale a été étudiée à partir de l'étude RENOIR qui est une étude de phase III, multicentrique, randomisée en double aveugle et groupes parallèles. L'objectif était de démontrer l'efficacité, la supériorité de la vaccination après une dose unique du vaccin ABRYVVO versus un placebo chez les adultes âgés de 60 ans et plus sur l'incidence des infections des voies respiratoires inférieures dues aux VRS appelées IVRI-VRS et confirmée par RT-PCR.

Au niveau des critères de jugement, deux critères de jugement principaux dans cette étude. Le nombre total d'abord d'IVRI-VRS avec au moins deux symptômes. Sept mois après le début de l'étude, un deuxième critère de jugement a été ajouté dont le nombre de première IVRI avec au moins trois symptômes. Dans cette étude aussi, deux critères de jugement secondaire. Le nombre d'IVRI sévères, qui ne veut pas forcément dire hospitalisation avec soit deux ou trois symptômes. Des analyses en sous-groupes ont été effectuées sur les deux critères de jugement principaux par type de VRS A ou B, selon le sexe, selon l'âge à la vaccination et les facteurs de risque.

En ce qui concerne l'efficacité vaccinale, l'analyse principale a été évaluée sur près de 32 000 participants. Le nombre d'événements était également faible ici, 44 événements uniquement dont 11 parmi les groupes vaccinés. L'efficacité vaccinale a été estimée à 80 % sur les deux symptômes et sur les trois symptômes à 86 %. Pour l'analyse en saison deux, l'efficacité vaccinale sur les critères de symptômes variait de 49 à 79 % pour les trois symptômes.

En ce qui concerne l'efficacité vaccinale sur les critères de jugement secondaire, on voit ici que sur les hospitalisations, cela n'a pas pu être évalué, faute d'effectifs suffisants. Sur l'efficacité en prévention des IRA à VRS, elle était estimée à 62 %.

Concernant maintenant la population qui nous intéresse, les 65 ans et plus, l'efficacité vaccinale était évaluée à 83 %. Quand on regarde plus finement sur les classes d'âge, on voit que l'efficacité vaccinale est difficilement évaluable parce que la borne inférieure des intervalles de confiance était négative. Par ailleurs, le même constat est fait pour l'efficacité vaccinale sur les trois symptômes.

Ici, c'est exactement la même diapositive que pour le vaccin AREXVY, pour dire que l'efficacité vaccinale a été évaluée uniquement chez les adultes de 65 ans et plus avec comorbidité. Pour les critères de jugement qui ont été évalués lors de la note de cadrage, l'efficacité vaccinale a été évaluée uniquement contre les infections des voies respiratoires inférieures sévères ou des complications liées au VRS nécessitant une consultation ambulatoire, mais qui comporte également quelques limites.

En conclusion, pour le vaccin ABRYVVO, les seules évaluations disponibles étaient faites sur les infections des voies respiratoires inférieures du VRS suivies dans les services de soins de ville et ne nécessitant pas systématiquement de recours à ces services. Les limites ici, c'est l'exclusion des personnes immunodéprimées ou recevant des traitements systémiques chroniques avec une thérapie immunosuppressive. Il y avait une sous-représentation des populations avec comorbidité susceptible de développer des formes sévères.

Par ailleurs, les définitions des cas utilisés dans les essais cliniques étaient également différentes de celles utilisées par le CDC et l'OMS. On a également ici un nombre d'événements faibles, malgré le recrutement de plus de 32 000 participants. Ce qui en découle, c'est que les évaluations de l'efficacité vaccinale étaient précises avec des intervalles de confiance large. On n'avait pas de résultat sur l'efficacité vaccinale sur la dose de rappel pour ABRYVVO.

Comme l'avait dit Claire au début, la semaine dernière, à la réunion de la CIP quelques diapositives ont été projetées par rapport à l'efficacité vaccinale en vie réelle aux États-Unis qui montraient des efficacités vaccinales élevées contre les hospitalisations notamment. Les résultats n'ont pas encore été publiés, c'est en cours.

Pour l'immunogénicité, rapidement, il faut d'abord rappeler qu'à ce jour, aucun corrélat de protection n'est établi pour la prévention des infections par le VRS. Le critère principal d'immunogénicité était les titres d'anticorps neutralisants, que ce soit pour le vaccin AREXVY ou ABRYVVO. Après vaccination, on a une réponse anticorps qui diminue dans le temps, tout en restant supérieure à ceux mesurés avant la vaccination. Cela a été mesuré jusqu'à 19 mois après la primo-vaccination, pour ABRYVVO notamment.

Les données de sécurité et de tolérance pour les deux vaccins sont en faveur d'une sécurité de l'emploi. Cependant, il faut noter qu'en Europe, il y a un suivi en cours dans le cadre du rapport périodique actualisé de pharmacovigilance concernant la survenue de syndrome de Guillain-Barré pour le vaccin AREXVY. Ce même syndrome de Guillain-Barré a été rapporté comme un événement indésirable dans le RCP de vaccin ABRYVVO également.

Aux États-Unis, les deux laboratoires mèneront également des études afin d'évaluer le risque de survenue de ce syndrome de Guillain-Barré et également de fibrillation auriculaire, ce conformément aux exigences et aux engagements de la FDA en matière de post-commercialisation.

Pour la pharmacovigilance, les données qui ont été fournies à ce jour par l'ANSM à la date du 7 juin indiquent aucun signal de sécurité détecté, que ce soit au niveau français, européen ou aux États-Unis, pour les deux vaccins.

Au terme de ses analyses et de son évaluation, la HAS recommande ainsi la vaccination saisonnière des sujets âgés de 75 ans et plus contre le VRS afin de réduire le nombre d'infections aiguës des voies respiratoires basses liées au VRS. La HAS considère que les deux vaccins, AREXVY et ABRYVVO, peuvent être utilisés dans le cadre de cette recommandation. De plus, la HAS recommande la vaccination chez les sujets âgés de 65 ans et plus, présentant des pathologies respiratoires chroniques, et particulièrement le BPCO, ou cardiaque, et particulièrement l'insuffisance cardiaque, susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS. Néanmoins, la HAS ne se prononce pas à ce stade sur la pertinence et la nécessité d'une vaccination itérative après la primo-vaccination.

La HAS précise également que la recommandation peut être réévaluée au regard notamment des données définitives à venir sur des essais cliniques, notamment des résultats consolidés et des résultats qui intègrent les nouvelles saisons, et des données d'efficacité vaccinale en vie réelle qui commencent à arriver, notamment aux États-Unis, sur les hospitalisations, mais également sur le décès dû au VRS. Enfin, la recommandation peut être réévaluée au regard des données de pharmacovigilance à venir. Ces informations permettront effectivement d'évaluer le bénéfice de la vaccination à l'échelle populationnelle et son impact sur le fardeau lié aux infections à VRS. Elles serviront également à apprécier la pertinence de l'administration d'une dose de rappel. Enfin, la HAS rappelle l'importance de l'adoption des gestes barrières

et de la vaccination contre la grippe et contre la Covid-19 comme mesure de prévention des infections respiratoires.

Je vous remercie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. La cheffe de projet, veut-elle rajouter quelque chose?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Peut-être dans la discussion.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Clara ?

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Je suis désolée, je vais faire un peu de bruit à gratter, mais si je résume ces deux essais, on n'a pas la bonne population, puisqu'on a relativement peu de patients à risque et excluants des personnes immunodéprimées ou malades chroniques. On a un critère de jugement qui est plutôt très intermédiaire et peu pertinent, puisqu'on n'a pas de données ni sur la mortalité ni sur les hospitalisations. On a une taille d'effet, quand on l'exprime non pas en réduction du risque relatif, mais en différence du risque, qui est infinitésimal, qui est vraiment extrêmement faible. Je trouve qu'on est franchement en difficulté pour évaluer le dossier. Il n'y a pas la bonne population, pas le bon critère et une taille d'effet extrêmement faible. Ai-je bien résumé ou ai-je raté quelque chose ?

M^{me} ROUBAUD BAUDRON.- Si je peux me permettre d'intervenir, je ne sais pas si j'ai le droit.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, bien sûr.

M^{me} ROUBAUD BAUDRON.- C'est assez comparable aux données qu'on avait au moment où on évaluait les vaccins contre la Covid. C'est-à-dire que ce ne sont pas les patients très âgés comorbides qui sont inclus dans l'essai. Pour autant, on voit une efficacité vaccinale sur la survenue de l'infection. Par exemple de la Covid-19, on a vu que l'efficacité vaccinale était encore plus importante alors qu'il s'agissait de patients âgés et sur des critères type hospitalisation et forme grave.

Les données de la CIP qui nous ont été fournies la semaine dernière, en vraie vie, entre octobre 2023 et 2024, retrouvent une efficacité vaccinale sur les critères de consultation aux urgences, d'hospitalisation ou de soins intensifs chez les plus de 60 ans à 80 %. On est sur des critères qu'on n'avait pas et qui sont en vraie vie. Cette efficacité vaccinale est retrouvée avec des chiffres entre 78 et 80 % chez les patients de plus de 75 ans.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Je me permets, mais c'est important, quand on donne l'efficacité vaccinale, de parler en valeur absolue et en valeur relative.

M^{me} ROUBAUD BAUDRON.- On peut projeter les diapositives, je peux vous les donner. Pour ce qui était de l'efficacité vaccinale chez les plus de 60 ans pour les consultations aux urgences, l'efficacité vaccinale était à 79 %, l'intervalle étant entre 59 et 89 %. Pour ce qui était des hospitalisations, c'était 81 %, entre 66 et 90 %, et quand on regardait les plus de 75 ans, c'était entre 79 % d'efficacité vaccinale, avec des bornes entre 68 et 86 % pour les hospitalisations.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je voudrais insister sur le fait qu'il y a quelque chose de bizarre dans le vaccin. Tu as bien parlé des mesures d'effet qui sont extrêmement particulières. Vous avez des risques absolus qui sont inversés. Je n'ai jamais vu cela. Ce n'est pas dans le document du SEM, mais vous avez des courbes qui sont des cas cumulés. Habituellement, on a plutôt des incidences cumulatives, ce qui concourt à un embellissement des données.

Il faudrait que l'on réfléchisse au sein du SEM et à la Commission de transparence de produire des documents, même s'ils sont meilleurs que ce qui est produit dans les essais, qui soient au plus proche de la mesure absolue d'effet qui est la plus pertinente pour nos patients et du système de santé. C'était ma première remarque.

La deuxième, c'est qu'il y a une note de cadrage, si j'ai bien compris, qui n'a pas été respectée par l'industriel. Que fait-on d'une discordance entre des critères de jugement qui ne sont pas adaptés à l'évaluation du médicament ?

Je viens immédiatement sur le troisième, pour vous dire que, toujours dans l'embellissement des données, les données de vie réelle sont données qui sont observationnelles. Cela vient asseoir une efficacité qui est prouvée sur un essai de phase III. Cela ne vient pas apporter une preuve, alors que la preuve n'existe pas. Il faut vraiment qu'on parle d'études observationnelles et pas de données de vie réelle qui apporteraient la démonstration, puisque vous pouvez toujours avoir des dés-indications dans ces populations. Les patients vaccinés sont évidemment très différents de ceux qui ne peuvent pas être vaccinés ou qui refusent la vaccination. Il y a toujours un risque de confusion résiduelle qui ne peut jamais être mesuré ou plutôt ajusté par les modèles.

Je ne sais pas ce que vous pensez de ces trois points. Un, les documents qu'on nous fournit, les essais du *New England*, éventuellement la retranscription qu'on fait dans le SEM. Deux, que fait-on de cette note de cadrage, si j'ai bien compris, c'est le terme exact. Trois, comment être au plus proche des données produites sur les données observationnelles, alors qu'il n'y a é.

M^{me} ROUBAUD BAUDRON.- « Pas de preuve par la phase III », je vais laisser le chef de projet répondre pour les deux premières questions, mais il y a tout de même une efficacité vaccinale sur la survenue de l'infection.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Oui, c'est ça, mais ce n'est pas pertinent. C'est-à-dire qu'avoir un patient qui a deux symptômes et qui a une PCR positive, ce n'est pas ce qu'on cherche à prévenir. Ce sont les hospitalisations, les complications. C'est justement les événements qui n'ont pas été enregistrés par l'industriel. D'ailleurs, le chef de projet a commis un petit excès de langage peut-être. Ce n'est pas parce qu'il n'y avait pas assez de population incluse, il y avait 34 000 patients. C'est parce qu'il n'y avait pas d'évènement.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est bien ça.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Si j'imagine un essai à 34 000 patients, c'est-à-dire que l'efficacité absolue est extrêmement faible. On n'a pas d'essai à 34 000. Habituellement, on a

des essais à 100, 200 ou 300 patients parce qu'évidemment, les tailles d'effets sont importantes. Là, les tailles d'effets sont extrêmement petites.

Un chef de projet pour la HAS.- Juste sur les critères qui ont été identifiés dans la note de cadrage, effectivement, tous les critères n'ont pas été retrouvés dans l'essai clinique. Mais il y a des critères notamment, comme dit Claire, sur les infections, mais aussi sur des critères d'efficacité, sur des infections jugées sévères, notamment dans les essais cliniques par l'investigateur.

Effectivement, tous les critères ne sont pas des critères d'hospitalisation proprement dits, mais les critères de jugement dits sévères dans ces essais, comme ça a été dit chez le nourrisson auparavant, ce sont des critères qui sont associés, qui peuvent amener à une hospitalisation. On peut se poser la question de la pertinence des critères, mais on a tout de même quelques critères qui nous font penser que l'efficacité vaccinale est évaluée sur des critères. On ne peut pas dire qu'on n'a pas évalué du tout sur des critères pertinents, même si on aurait voulu avoir sur les DTC également et sur les hospitalisations proprement dites.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Ce sont des critères secondaires, on est d'accord.

Un chef de projet pour la HAS.- Tout à fait.

M^{me} ROUBAUD BAUDRON.- En tant que clinicienne, je reviens sur le fait que chez la personne âgée, le fait de montrer une efficacité vaccinale sur la survenue de l'infection, bien sûr, vous avez raison de dire que le nombre de patients inclus était suffisant, mais ce n'était pas les bons. A priori, ils étaient inclus, vu le peu de taux d'hospitalisation. On peut faire l'hypothèse que le fait de diminuer le nombre d'infections va diminuer le nombre d'hospitalisations dans la population à risque de faire des formes graves qui n'étaient pas...

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est une hypothèse, c'est une extrapolation.

M^{me} ROUBAUD BAUDRON.- Exactement, mais qui est importante à réaliser.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Claire, au début, tu nous disais si je me rappelle bien, que chez les plus de 75 ans, la mortalité était de 10 % pour les patients hospitalisés. C'est vrai qu'on aurait voulu un impact sur ce chiffre. C'est ce qui aurait été extrêmement déterminant.

Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir là-dessus. D'abord, la présentation des résultats. Dans ce tableau, vous dites résultats exprimés en réduction du risque relatif. Je ne crois pas, parce que vous donnez des risques. 0,13 %, c'est 22, divisé par 16,306 et 0,36 %, c'est 58, divisé par 16,308. Bref. Vous avez présenté des résultats par sous-groupe. Je voulais savoir s'il y avait eu des tests d'interaction qui avaient été faits pour quantifier le fait qu'effectivement, il y a un effet qui diffère selon l'âge. Et je voulais savoir comment vous aviez choisi la recommandation des plus de 75 ans, alors que dans les données, manifestement, la majorité a moins de 65 ans. Est-ce basé sur un test d'interaction, ou est-ce juste basé sur les connaissances ou l'envie que vous avez sur les connaissances épidémiologiques, par exemple ? Parce que là, sur ce tableau, je n'arrive même pas à voir combien il y en avait qui

avaient plus de 75 ans dans cette étude, et si la randomisation était stratifiée sur ce facteur ? Ces informations je ne les ai pas.

Un chef de projet pour la HAS.- Non, la randomisation n'a pas été stratifiée sur ce facteur à ma connaissance. Du coup, il me semble que ce n'est pas basé sur les tests d'interactions.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y en avait combien des plus de 75 ans dans l'étude ?

Un chef de projet pour la HAS.- Très peu. Je n'ai pas le chiffre là.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Comment a été choisie la recommandation HAS ? C'est indépendant de ces données ?

M^{me} ROUBAUD BAUDRON.- Les patients de plus de 80 ans représentaient 2 % dans les essais de phase III. Les recommandations sont basées sur 75 ans au vu plutôt de l'épidémiologie, du taux de mortalité de 10 % en hospitalisation, et considérant que c'était la population qui était plus à risque de faire des formes graves.

Un chef de projet pour la HAS.- Tu peux remonter sur la même diapositive, mais pour AREXVY. Par exemple, ici, encore une fois, le nombre de cas est vraiment très...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, vous parlez des cas d'infection, mais vous ne parlez pas du nombre de malades. On ne sait pas. On nous demande de prendre des décisions sur une population qui n'est pas du tout décrite, ni représentée, ni quantifiée.

Un chef de projet pour la HAS.- Peu représentée dans les études, mais comme l'a dit Claire, c'est basé aussi sur l'épidémiologie qui montre que c'est surtout chez ces populations que le risque est élevé.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Le dernier commentaire que je voulais faire, c'était par rapport aux recommandations d'hygiène, le lavage des mains, le port des masques. N'est-on pas certain que porter un masque aboutirait au même résultat ? A-t-on des données chiffrées là-dessus, par exemple, sur l'efficacité des masques dans cette situation ?

Un chef de projet pour la HAS.- Pas à ma connaissance.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il n'y avait pas de comparaison pour la Covid, déjà. Par rapport au raisonnement qu'il y a eu en CTV, je confirme ce que dit Claire, c'est vraiment l'épidémiologie de l'infection qui a fait cibler les plus de 65 ans, et pas spécifiquement la stratification des études.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce qui est dommage, c'est qu'on nous demande de regarder les données.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais je précise comment a été fait le raisonnement. L'angle d'attaque n'est pas du tout même. La CTV a d'abord défini la population à risque et, à partir de là, a appliqué les données peu robustes que nous avons sur le vaccin. S'il y avait une population à cibler, et là tout le monde était d'accord, c'était les plus de 75 ans.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils sont tout de même en attente d'une ASMR II. C'est bien ce que j'ai compris, non ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais c'est les demandes du laboratoire.

M. DIATTA, pour la HAS.- Pour confirmer ce que dit Pierre, c'est que c'est le même raisonnement qui avait prévalu lors de l'évaluation des médicaments contre la Covid-19. Les essais cliniques, effectivement, n'avaient pas inclus des patients très âgés. Mais en termes de santé publique, on avait décidé de prioriser d'abord les populations à très haut risque, puisque l'épidémiologie était beaucoup plus sévère dans ces populations, et par la suite, d'élargir aux autres populations pour lesquelles on disposait de données. On est d'accord avec vous qu'effectivement dans la population, mais c'est une stratégie générale qu'on a souvent pour les vaccins. C'est vrai que c'est dommage, les populations à haut risque, y compris les anticorps, on les a rarement dans les essais cliniques. On fait souvent des extrapolations à partir des populations des essais cliniques.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- A situation exceptionnelle, cas exceptionnel, mais là, est-on dans une situation exceptionnelle ? Peut-on vraiment comparer ces infections à VRS ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- La situation exceptionnelle, c'est qu'on ne savait pas. Le VRS n'est pas nouveau, mais son identification dans cette population est relativement récente. Les études qu'a signalées Claire au départ, ce sont des études récentes. La part du VRS dans les infections respiratoires des personnes âgées a été probablement sous-estimée, c'est sûr. Ce n'est pas nouveau, mais c'est nouvellement identifié. Le problème est là et si on peut avoir un impact sur cette cause de mortalité, c'est tout de même important.

M^{me} ROUBAUD BAUDRON.- Si je peux me permettre, sur le poids sur le système de santé, que ce soit la Covid, la grippe ou le VRS, ces trois pathologies surviennent en même temps.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Peut-être que porter un masque aboutit au même résultat.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Aucune étude le montre. On s'était déjà posé la question à plusieurs reprises pour la Covid et on n'avait pas d'études, sauf si les gens du SESPEV me contredisent, mais je pense que c'est une discussion qu'on avait déjà eue.

Un chef de projet pour la HAS.- Tout à fait. On n'a pas d'études. On peut le penser, mais il n'y a pas d'études.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est dans les recommandations aussi.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais ça vient en complément. Ce n'est pas à la place de. C'est l'un et l'autre. Jean-Christophe Mercier.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je voulais partager la frustration avec mes autres collègues de la commission de transparence, c'est-à-dire qu'on nous a présenté des éléments qui sont des recommandations, comme si déjà la messe était dite, alors qu'il n'y a pas eu d'évaluation, scientifique, j'allais dire, des publications qui ont été fournies.

La deuxième question que je voulais vous poser, tout à fait à la fin de l'exposé de notre ami chef de projet, vous nous avez dit que la recommandation a été de faire une vaccination : « La HAS ne se prononce pas à ce stade sur la pertinence et la nécessité d'une vaccination itérative. » Quand on sait que chaque saison est une nouvelle aventure, il conviendrait tout de même qu'on revaccine, si tant est que ce vaccin ait une efficacité. Quelque part, je n'arrive pas à comprendre cette recommandation HAS de mettre en doute la pertinence de la revaccination. Là, je ne comprends plus rien.

Enfin dernier commentaire, on nous aurait donné ces recommandations vaccinales qui datent du 27 juin, on les aurait reçues, on aurait pu y réfléchir ce week-end, alors qu'on les a pas reçues.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne réponds pas sur ce point, mais sur ce que tu as dit avant, c'est une donnée que l'on avait.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je suis étonné de savoir qu'on nous demande un avis sur un avis qui a déjà été estampillé à la fois de la CTV et du Collège.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais avec une vision différente, une approche différente qui est beaucoup plus épidémiologique. On raisonne sur l'efficacité vaccinale, et l'efficacité vaccinale est clairement meilleure ni moins bonne que pour la grippe, par exemple, dans ce cas.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Oui, mais le nombre de patients qui ont bénéficié de ce vaccin, d'abord, ce n'est pas la bonne population et, deuxièmement, les chiffres sont très petits.

M^{me} MASIAS, pour la HAS.- La recommandation de la CTV n'embarque pas votre position. Vous avez tout de même un statut sur le SMR et l'ASMR.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On est lié à la recommandation de la CTV uniquement en termes de stratégie et de périmètre, mais pour le reste, pas du tout.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Pour l'instant, le SMR ne me paraît pas d'une haute altitude.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je me pose une question de rapport bénéfices-risques. Quand on regarde les chiffres, on voit qu'on évite des infections pas forcément graves de quelques petites dizaines de patients quand on vaccine 30 000 personnes. C'est à mettre en balance au nombre de Guillain-Barré. Je voulais savoir quel est le chiffre exact, quel est le nombre de patients qui ont développé un Guillain-Barré ?

Un chef de projet pour la HAS.- Dans les études, que ce soit pour AREXVY et ABRYSVO, pour les deux études, il y a un patient, un patient dans AREXVY et un patient à ABRYSVO. Je passe la parole à un autre chef de projet qui peut compléter.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, c'était plus sur la discussion précédente sur la prise en compte des données. Je voulais juste repréciser le périmètre des recommandations de la CTV. Je comprends tout à fait les débats. Effectivement, si on devait raisonner sur le processus d'élaboration d'une recommandation, on est sur un niveau de preuve qui n'est pas très élevé, étant donné l'ensemble des limites que vous avez soulevées, en termes de population, en termes de choix, de critères de jugement, d'imprécisions. Il faut savoir que pour l'élaboration d'une recommandation, d'autres dimensions viennent se greffer sur le processus. Ce sont des dimensions, notamment en termes de besoins. Il y a une attente très forte sur ces vaccins. Il y a un fardeau qui est peut-être sous-estimé, mais qui est assez important sur le système de soins. Ce sont plutôt ces dimensions qui ont pesé et qui, *in fine*, ont poussé vers une recommandation.

Au niveau de la HAS, on ne gratte pas nos recommandations, mais vous l'avez compris, on est sur une recommandation qui n'est pas très forte, puisqu'il y a tout de même cette opportunité de rouvrir les dossiers en se basant sur des données qui sont attendues, puisque les essais cliniques ne sont pas encore terminés. D'où cette absence de positionnement sur la dose de rappel, puisqu'on attend les données des essais cliniques sur l'efficacité des doses de rappel.

Je tenais à rappeler qu'en termes de niveau de preuve, on est plutôt sur un niveau faible ou intermédiaire, mais que d'autres dimensions avaient été prises en compte par la CTV et par le Collège pour aboutir à ces recommandations, notamment comme cela a été évoqué, sur le critère d'âge où le choix s'est fait principalement sur le fardeau de la maladie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Dominique Trégoures.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Je voulais savoir, sachant que ces personnes âgées sont vaccinées aussi contre la grippe et contre le Covid, n'y a-t-il pas une diminution de la réponse immunitaire si les vaccins sont faits de façon trop rapprochée ?

Un chef de projet pour la HAS.- Les seules données qu'on a pour les co-administrations, actuellement, ce sont les co-administrations avec la grippe. Il semble qu'il n'y a pas de diminution. Pour le Covid, on n'a pas de données.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Il me semblait qu'il y avait une recommandation d'un délai de 15 jours entre les deux vaccinations. Vous n'avez pas là-dessus d'informations ?

M^{me} ROUBAUD BAUDRON.- Non.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Non, on recommande même une vaccination dans un seul *shot*, vaccinations combinées.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Albert Trinh Duc.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Oui, Madame Roubaud, une question pour vous. Vous êtes clinicienne. Depuis le Covid, on fait des PCR en général triplex à tour de bras, en tout cas chez nous. Cet hiver, il y a eu effectivement un peu de VRS, mais ça reste très à la marge. On n'a gardé qu'un peu de Covid. Vous en avez, vous, au niveau du service de gériatrie

de Bordeaux des VRS ? Vous faites systématiquement la PCR triplex, vous aussi ? Quelle est votre expérience dans la vraie vie de votre hiver passé ?

M^{me} ROUBAUD BAUDRON.- Merci beaucoup de me donner l'opportunité d'en parler parce que je crois qu'il y a vraiment une sous-estimation, même si on a un usage étendu de la PCR. En hospitalisation, il faut être prudent, mais de mon expérience cet hiver sur le pôle de gériatrie de Bordeaux, les formes graves concernaient plus des patients avec des VRS que des patients qui avaient la Covid. Les formes qu'on avait étaient plus de l'asthénie et peu de formes respiratoires pour les patients vaccinés contre la Covid, alors qu'on avait des décompensations de comorbidité, en particulier d'insuffisance cardiaque, qui ont été fatales pour certains avec l'infection à VRS.

Ce que je voudrais vraiment souligner, c'est que le patient âgé peut venir à l'hôpital parce qu'il est tombé, qu'il a une fracture du col du fémur et en étant un peu systématique, en faisant une PCR alors que le patient n'a pas de signe respiratoire, il a une infection VRS, il a été en contact la semaine d'avant. Cette infection provoque une asthénie, un déclin fonctionnel qui ont induit cette chute et cette fracture du col du fémur. Quand on dit qu'on sous-estime le fardeau de cette infection, je le crois vraiment parce que ce ne sont pas des patients qui, typiquement, vont être prélevés pour voir s'ils ont une infection virale ou pas. J'espère avoir répondu à votre question.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je partage votre opinion. Merci beaucoup.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Il n'y a plus de questions ou de commentaires, Claire, on te remercie pour la présentation et tes réponses à nos questions. Bonne journée. Au revoir.

(Le Dr Claire ROUBAUD BAUDRON quitte la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne sais pas si vous avez d'autres questions, mais je vous propose qu'on vote en même temps les deux vaccins, évidemment sur les trois critères d'ISP, du SMR et de l'ASMR. Mais qu'on vote les deux parce qu'on n'a pas d'élément fondamental pour les distinguer au niveau du vote.

Y a-t-il des questions ou des commentaires individuels par rapport à cette discussion ?

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- On vote par rapport à la recommandation, c'est-à-dire sur les plus de 75 ans ou dans l'indication de l'AMM ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Le périmètre est clairement défini par la recommandation de la HAS. Il n'y a pas de discussion. Même si l'AMM est différente, le périmètre est voté comme ça.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Il n'y a pas de miroir ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, ce n'est pas la peine justement, puisqu'on se limite au périmètre défini par la CTV. Il n'y a pas de miroir. On vote uniquement chez les plus de 75 ans et les plus de 65 ans. La seule chose qui pourrait être discutée, si vous le souhaitiez, c'est qu'on

ne sépare pas les deux vaccins, mais qu'on sépare les deux groupes d'indications, c'est-à-dire les plus de 75 ans tout venant et les plus de 65 ans avec immunodépression.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Un risque, ce n'est pas qu'immunodépression.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, pardon. C'est avec comorbidité, notamment. Ce ne sont d'ailleurs pas les immunodépressions, ce sont les insuffisants respiratoires et les insuffisants cardiaques. Cela semble plus logique de tout grouper, parce que tous les problèmes posés, notamment de stratification, sont les mêmes dans les deux groupes. Sauf si quelqu'un souhaitait qu'on sépare les deux groupes, je suis d'avis de les maintenir.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Pierre, ce crois-tu pas que si on le limite à plus de 75 ans alors qu'on n'a pas de données, on risque de se retrouver avec un SMR ? Alors que si on le laisse dans le cadre de l'AMM et avec les essais faits pour les patients de plus de 60 ans, on a tout de même quelques données qui nous donneraient une réponse avec un SMR suffisant. Il y a un risque que vous prenez en faisant comme cela.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Le problème, c'est que c'est comme ça, c'est le règlement.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président. Les AMM incluent les recommandations vaccinales par pays. C'est ce que j'ai compris.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Exactement, c'est ce qui est affiché à l'écran.

M. DIATTA, pour la HAS.- Pierre, c'est mieux de regrouper les deux populations parce qu'en fait, les restrictions d'utilisation des vaccins, c'est plus de la stratégie de santé publique qui est généralement indépendante des données cliniques. Vous, ce qu'on vous demande, c'est de valider le SMR au regard de l'activité intrinsèque de ces médicaments et de leur rapport thérapeutique relatif dans les populations, tel que cela a été validé dans les essais. Mais les restrictions, c'est difficile de se prononcer dans les populations telles qu'elles sont restreintes parce qu'on peut restreindre l'utilisation de vaccins, comme on le fait habituellement dans des populations autres que celles des essais cliniques, comme on l'a fait pour la Covid, pour la grippe et pratiquement même pour les antibiotiques en dernier recours. Les restrictions sont faites dans les populations à très haut risque qui ont besoin de ces médicaments, même si ce ne sont pas les populations qui ont été réellement étudiées. C'est mieux de distinguer la restriction de l'évaluation de l'activité intrinsèque telle qu'elle a été évaluée dans des essais cliniques.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Le bureau proposait un ISP, un SMR important ou modéré. On n'avait pas à trancher et une ASMR IV, mais qui était à discuter en CT. A la suite des échanges, je vous laisse voter. Stéphanie.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- J'ai pas bien compris ce qui a été rajouté. On vote dans le cadre de la recommandation de la HAS, on est d'accord ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui. Encore une fois, je vous redis que quand vous dites SMRI, ce n'est pas la peine de vous prononcer sur l'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Concernant l'ISP, il n'y a pas d'ISP. 13 voix contre, 4 voix pour. Pour le SMR, il y avait 13 voix pour modéré, 4 voix pour faible, 4 voix pour insuffisant. Concernant le niveau d'ASMR, nous avons 11 voix pour le niveau V et 10 voix pour le niveau IV.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Donc, pas d'ISP, modéré, V, pour les deux vaccins. Très bien, merci. Dossier difficile.

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

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude du terme suivant :

CIP.....10, 12

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