



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 28 août 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.

Audition - Inscription - AREXVY (60 ans VRS) (glycoprotéine F recombinante du Virus Respiratoire Syncytial stabilisée en forme pré-fusion) - (CT-20842)

M. DIATTA, pour la HAS.- Michel, nous avons une proposition à vous faire pour les deux vaccins. Nous vous proposons d'entendre les deux laboratoires et de débattre par la suite pour les deux. C'est-à-dire d'entendre chaque laboratoire, vous poser les questions, après pour le débat général, de le faire après avoir entendu les deux laboratoires.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On les prend chacun pour 15-25 minutes ensuite, nous débattons après.

M. DIATTA, pour la HAS.- Vous débattiez entre vous après, oui.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Parfait. Le premier, c'est AREXVY.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, le premier, c'est AREXVY. Il y a les deux vaccins VRS qui passent en audition.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Attendez. On va les faire rentrer. Une chose me gêne tout de même, c'est que vous présentez les éléments pour les deux dossiers.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, je ne vais faire que AREXVY. C'était juste un petit rappel sur les deux vaccins.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Faites le rappel, après, on passe à AREXVY.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Ce sont deux vaccins contre le virus respiratoire syncytial, qui ont été examinés à la Commission de transparence du 3 juillet et qui reviennent en audition aujourd'hui. Ces deux vaccins sont indiqués pour l'immunisation active des personnes de 60 ans et plus dans la prévention des maladies des voies respiratoires inférieures. Ils ont reçu tous les deux une AMM en 2023. En juin 2024, les recommandations vaccinales ont été émises par la HAS et recommandent ces deux vaccins dans les populations des 65 ans à 74 ans pour les personnes avec des risques de forme sévère et chez tous les 75 ans et plus. Le premier vaccin que l'on va voir, c'est le vaccin AREXVY. Je ne sais pas si les rappels et les conclusions ont été faits en présence du laboratoire.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, vous le ferez en présence du laboratoire. On a en principe trois personnes. Je n'en vois que deux, mais probablement, ils sont ensemble pour le laboratoire. Faites-les rentrer.

(Dr Eric RAPONI, Sabrina AOUABED et le Pr Odile LAUNAY rejoignent la séance)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour Madame et Monsieur. Nous allons procéder à l'audition de votre vaccin AREXVY, vis-à-vis du virus respiratoire syncytial, utilisé chez l'adulte et chez les personnes âgées. Nous allons donner la parole d'abord à notre cheffe de projet.

Ensuite, vous aurez la possibilité de nous présenter votre diaporama pour un quart d'heure précisément et nous discuterons, nous poserons des questions si c'est nécessaire, pendant une dizaine de minutes.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Aujourd'hui, on reçoit pour audition le laboratoire GSK pour son vaccin AREXVY, qui est un vaccin du virus respiratoire syncytial qui est un vaccin recombinant avec adjuvant. Il a été examiné lors de la commission de transparence du 31 juillet et les conclusions ont été les suivantes : un SMR modéré dans l'immunisation active pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures due au virus respiratoire syncytial, selon les recommandations vaccinales en vigueur à la HAS qui ont été émises le 23 juin 2024. Il n'y avait pas eu d'ISP pour cette spécialité et une ASMR V avait été attribuée étant donné le besoin médical insuffisamment couvert, de la démonstration de la supériorité du vaccin par rapport au placebo dans un essai pivotal qui va être représenté par le laboratoire après. Il montrait une efficacité vaccinale à 82 % en termes de réduction des maladies des voies respiratoires inférieures associées au VRS, d'un profil de tolérance qui était acceptable, mais avec notamment un cas de syndrome de Guillain-Barré qui était survenu neuf jours après l'administration du vaccin et qui était potentiellement lié au vaccin.

Ces éléments plutôt en faveur du vaccin ont été contrebalancés par un impact non démontré sur la réduction des formes sévères et des décès imputables aux infections ainsi que sur l'organisation des soins, pas de démonstration de la réduction des hospitalisations conventionnelles et des hospitalisations en soins intensifs, également par le fait que les données étaient extrêmement limitées dans les populations les plus à risque et notamment celles qui étaient ciblées par la recommandation vaccinale de la HAS.

L'objet de l'audition aujourd'hui, c'est de revendiquer un SMR important et une ASMR IV. Je laisse la parole au laboratoire.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Vous avez la parole pour un quart d'heure.

M^{me} AOUABED.- C'est bien noté. Merci à tous. Monsieur le Président, Mesdames, Messieurs, merci de nous recevoir pour cette audition dédiée à AREXVY. Je suis directrice de l'accès au marché et aujourd'hui, je suis accompagnée du professeur Odile Launay, infectiologue à l'hôpital Cochin, et du docteur Éric Raponi, directeur médical vaccin chez GSK.

Comme vous l'avez rappelé dans le projet d'avis, le produit a reçu un SMR modéré et une ASMR V et étant donné le fardeau de l'infection à VRS et de la valeur ajoutée d'AREXVY dans cette indication, qui constitue une amélioration, nous avons sollicité cette audition parce que nous souhaitons défendre le SMR et l'ASMR.

Dans la présentation qui suit, nous reviendrons sur les éléments qui soutiennent cette demande et je laisse tout de suite la parole au professeur Launay, qui va vous présenter en quoi AREXVY répond aux enjeux de santé publique.

M^{me} LAUNAY.- Merci. Je suis le docteur Odile Launay, je travaille à l'hôpital Cochin dans le domaine des vaccins depuis maintenant plus de 20 ans. Je voudrais en premier lieu revenir sur le fardeau de la maladie que représente cette infection à VRS.

C'est un fardeau qui reste sous-estimé chez l'adulte en raison en particulier de l'absence de diagnostic systématique qui a beaucoup changé, bien sûr, avec la pandémie Covid. Mais dans une période pré-Covid et au cours d'une étude qu'on mène maintenant depuis plus de dix ans, on avait mis en évidence que l'infection à VRS représente la deuxième cause d'hospitalisation pour infections virales respiratoires en France chez l'adulte, et que cette infection s'associe à une gravité plus élevée que celle qui est observée avec la grippe.

Les populations les plus à risque sont bien identifiées, ce sont les personnes âgées qui sont plus exposées aux risques d'infections graves et de complications associées, en grande partie en raison de la baisse de l'immunité liée à l'âge, mais aussi les adultes qui vont être atteints d'une maladie chronique, en particulier cardiaque ou respiratoire, mais également les immunodéprimés.

Les données disponibles concernant l'infection à VRS chez les personnes âgées de 60 ans et plus en France sont résumées sur cette diapositive. En termes d'infections respiratoires aiguës, on considère que c'est un peu plus de 280 000 cas par an. Les hospitalisations pour infections respiratoires aiguës à VRS c'est plus de 25 000 hospitalisations par an et les décès intra-hospitaliers rapportés à une infection respiratoire à VRS sont estimés à environ 1 800 décès par an.

Comme pour la grippe, on sait que ces infections peuvent avoir un impact important à moyen et long terme, en particulier en termes d'autonomie à l'issue de l'hospitalisation pour l'infection. Sur cette diapositive, on voit que 40 % des patients qui étaient hospitalisés vivaient auparavant de façon autonome. Ils ne sont plus que 26 % en sortie d'hospitalisation. Six mois après la sortie, on constate une baisse de la proportion de ces patients qui vivent de façon autonome.

Autre façon de présenter cet impact, c'est l'impact sur les besoins de soins à domicile. Jusqu'à un patient sur quatre ont besoin de soins à domicile après une infection à VRS. Environ un sur quatre ont été réadmis dans les trois mois qui suivent la sortie. Le taux de mortalité est de près de 33 % dans l'année qui suit l'admission pour une infection respiratoire liée au VRS.

Les vaccins contre les infections à VRS sont des vaccins que l'on attend depuis longtemps, avec presque 60 années de recherche, un arrêt de la recherche qui était lié aux premières approches qui s'étaient soldées par des échecs. Finalement il y a eu la possibilité de développer des vaccins qui reposent sur la protéine de fusion du VRS, mais dans sa forme pré-fusionnelle qui est capable d'induire une immunité protectrice. Ces essais ont démarré en 2021, en pleine pandémie, ce qui explique en très grande partie le faible nombre d'événements qui ont été observés au cours de ces essais.

On a eu une première autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis en mai 2023, qui s'est suivie très rapidement de recommandations et de la mise en route de la vaccination aux Etats-

Unis dès juin 2023. Cela permet aujourd'hui d'avoir un certain nombre de résultats en termes d'efficacité en vie réelle, mais également de sécurité.

Cette autorisation repose sur l'étude pivot, l'étude AReSVi 006, qui est une étude d'efficacité clinique, comparative, randomisée versus placebo, avec un design qui avait été validé par les autorités réglementaires. Ce que l'on peut souligner dans le design de cette étude, c'est le nombre important de participants, presque 25 000 participants de plus de 60 ans qui ont été randomisés.

Le critère principal d'efficacité était la prévention des infections des voies respiratoires inférieures à VRS, que ce soit des VRS de type A ou de type B, au cours de la première saison et chez une population adulte de plus de 60 ans. Il existe des données sur un critère secondaire, qui est dit confirmatoire, qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité d'une vaccination administrée la deuxième année pour connaître l'intérêt d'une vaccination deux années successives.

Les données de ces essais sont des données d'efficacité qui sont très importantes. On peut d'emblée souligner l'efficacité élevée de ce vaccin, si on se compare en particulier à la vaccination grippe, avec une efficacité sur le critère principal, qui était la prévention des infections respiratoires des voies inférieures à VRS supérieure à 80 %, même si l'intervalle de confiance est relativement important, et ce en raison du faible nombre d'événements, mais on l'a dit antérieurement, très probablement lié au fait que le Covid a été responsable d'une augmentation des mesures de prévention et d'une diminution de la circulation des autres virus respiratoires que le SARS-CoV-2.

Ces résultats sont là aussi extrêmement importants parce qu'ils permettent de regarder l'efficacité de ce vaccin dans les différentes tranches d'âge. Il est assez remarquable d'observer qu'en dehors des personnes de plus de 80 ans, mais je pense qu'on ne peut pas interpréter ces résultats étant donné le très faible nombre d'événements, on a une efficacité qui est supérieure à 80 %, quelles que soient les tranches d'âge.

Je souhaiterais insister sur le fait que c'est extrêmement difficile de recruter des participants de plus de 80 ans dans les essais cliniques, ce qui explique qu'ils soient faiblement représentés dans cet essai.

Sur cette figure sont montrés les résultats d'efficacité vaccinale chez les patients ayant au moins une comorbidité. Ce sont des résultats importants puisque les recommandations vont dans le sens de pouvoir protéger en priorité ces patients, y compris pour ceux qui ont entre 65 et 75 ans. Là aussi, on peut observer que l'efficacité est tout à fait comparable qu'on se situe dans des populations avec ou sans comorbidité.

En termes de sécurité, vous l'avez rappelé en introduction, les données disponibles au cours de l'essai pivot sont tout à fait rassurantes avec un vaccin qui paraît bien toléré.

On a maintenant des données sur un nombre beaucoup plus important de personnes, puisque les données qui ont pu être communiquées après la mise en place de la vaccination aux États-

Unis ont permis de préciser le risque potentiel de complications neurologiques, en particulier les Guillain-Barré. Aujourd'hui, on peut s'accorder sur le fait que l'on ne peut pas mettre en évidence une association causale entre AREXVY et la survenue d'un syndrome de Guillain-Barré ou d'une myélite transverse. Bien sûr, on doit avoir une surveillance, comme tous nouveaux vaccins, sur ces effets indésirables potentiels.

Pour terminer, les vaccins contre les infections à virus respiratoire syncytial sont des vaccins qui sont fortement attendus dans la prévention des infections virales respiratoires. Le VRS est fréquent, avant le COVID c'était la deuxième cause d'infections virales respiratoires hospitalisées chez l'adulte avec des pronostics qui sont sévères.

Aujourd'hui, on n'a pas de traitement disponible vis-à-vis de ces infections et je crois que la vaccination à VRS viendra compléter les outils de prévention qui sont actuellement disponibles dans la prévention des infections virales respiratoires, que sont la vaccination grippe, le COVID et les mesures barrières. Les premières données en vie réelle sont très en faveur d'une efficacité de ce vaccin contre les hospitalisations. On est en mesure d'attendre des données sur les hospitalisations en soins intensifs et les décès.

Je vous remercie pour votre attention.

M^{me} AOUABED.- Merci beaucoup, Professeur. Ces données présentées justifient clairement du rapport efficacité-effet indésirable qui est important pour AREXVY et démontrent la valeur ajoutée de ce produit avec une démonstration de la supériorité dans l'étude pivotale, avec une quantité d'effets qui est cliniquement pertinente à la fois sur les MVRI, mais également en termes de réduction des MVRI sévères qui sont associés au VRS. D'autre part, elles démontrent le profil de tolérance favorable de cette spécialité.

Malgré l'absence d'impact démontré sur la mortalité et sur l'organisation des soins, il faut prendre en compte le nombre d'événements observés et, encore une fois, cette inclusion pendant l'étude pivotale qui a été réalisée au cours de la pandémie de COVID-19.

Le laboratoire GSK sollicite donc un SMR important dans l'immunisation active pour la prévention de la MVRI du au VRS selon les recommandations vaccinales, et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique. Merci de votre attention et nous sommes maintenant à votre disposition pour les questions.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vous remercie et merci d'avoir tenu votre temps. Sylvie Chevret, première question.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur la façon dont vous exprimez l'efficacité vaccinale, même si je sais que c'est habituel. Dans cette situation, tout de même, il me semble qu'un effet absolu du traitement serait intéressant à souligner. Il y a très peu d'événements, vous venez de le rappeler, mais j'ai l'impression que le nombre d'événements observés, qui est très faible, est du même ordre de grandeur que celui que vous passez un peu sous le tapis en disant que ce sont des petits nombres, notamment des syndromes de Guillain-Barré.

J'ai deux questions pour cela. La première, c'est pourquoi vous mettez autant en avant une efficacité relative, alors qu'avec des incidences aussi faibles, cela modifie un peu la perception que l'on a de l'effet du traitement. La deuxième chose, c'est comment vous mettez en rapport cette réduction d'incidence de l'infection à VRS sur une population qui, en médiane, avait plus près de 75 ans, me semble-t-il, que de 60, puis, le nombre de cas de Guillain-Barré.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Votre réponse ?

M^{me} LAUNAY.- Je veux bien répondre pour ce qui est de l'effet. Je pense que, même si le nombre d'événements est faible, l'effet n'est pas discutable. On a un effet qui est à plus de 80 % avec des intervalles de confiance qui permettent de s'assurer qu'on a une efficacité qui est au minimum proche de 60 %.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- L'expression sous forme de pourcentage relative fausse un peu l'interprétation des résultats quand on regarde plutôt la différence entre les incidences. Je me demandais pourquoi c'était aussi usuel en vaccinologie d'utiliser une efficacité relative plutôt qu'absolue. C'était une question un peu plus générale. D'autant plus qu'ici, dans votre population, le nombre d'événements observés est tellement faible que 80 % de réduction sur une population où le risque, si on divise 40 par 12 000, on arrive à 0,3 % d'incidence. Cela modifie un peu la perception que l'on a de l'effet du vaccin.

M^{me} LAUNAY.- Le fait qu'il y ait peu d'événements diminue effectivement la visibilité de l'effet. On pourrait imaginer qu'avec plus d'événements, on aura une incidence plus élevée. Comme je l'ai dit auparavant sur l'étude qu'on continue à conduire d'ailleurs, le VRS c'était la deuxième cause. C'était presque 10 % des hospitalisations pour infections respiratoires aiguës chez l'adulte. Peut-être que c'est cela qu'on peut prendre en compte quand on veut discuter de l'intérêt de disposer de ces vaccins. On ne va pas parler ici des données qui sont maintenant communiquées par les États-Unis et les données en vie réelle puisqu'elles n'ont pas été déposées dans le dossier. Mais je pense que comme pour le Covid, les données en vie réelle vont venir confirmer et c'est déjà le cas, l'intérêt d'un tel vaccin, non seulement sur les infections virales ambulatoires documentées, mais aussi sur le nombre d'hospitalisations en réanimation et potentiellement sur les décès. Ces résultats en tant que tels, peut-être encore plus parce qu'il y a peu d'événements, ne laissent pas beaucoup de doutes sur l'efficacité de ce vaccin.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Patrick Niaudet.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Oui, c'est une question pour Odile Launay que je salue. Je voulais savoir sur la durée de la protection après une injection unique et savoir s'il sera préconisé de renouveler les vaccins chaque année comme on le fait pour la grippe. C'est la première question.

La deuxième, on est tout de même un peu surpris que des populations à risque n'aient pas été incluses dans ces essais, en particulier les patients immunodéprimés, greffes d'organe ou des patients souffrants en dialyse qui ont des comorbidités plus importantes. Les seules comorbidités qui ont été incluses sont les cardiaques et les respiratoires.

M^{me} LAUNAY.- Merci pour ces questions. Sur la durabilité de la protection, c'est une question évidemment majeure. L'intérêt de l'essai qui a été mis en place par GSK, c'est justement d'avoir évalué l'intérêt d'une deuxième dose, d'une revaccination un an après la première. Les résultats qui ont été déjà publiés montrent qu'il n'y a pas d'intérêt à revacciner. Ce ne sera sûrement pas des vaccinations annuelles, même si aujourd'hui ce n'est pas extrêmement clair sur le plan immunologique de comprendre pourquoi la revaccination n'apporte pas de gain. La question va effectivement être de savoir à quel rythme ces vaccins devront être réadministrés, mais sur les données actuellement disponibles, sûrement pas à un rythme annuel.

La deuxième question est une vraie question. Nous travaillons plus spécifiquement sur la vaccination de ces populations immunodéprimées. Ces essais sont mis en place dans un deuxième temps parce que les essais pivots, les phases III sont là pour mettre en évidence la preuve de concept de l'efficacité d'un vaccin. On sait que l'immunodéprimé va avoir une réponse qui va être de moins bonne qualité. On sait donc aussi que la majorité des vaccins marchent moins bien. Mais très clairement, des essais vont devoir être conduits dans les différentes populations immunodéprimées parce que vous avez tout à fait raison, c'est une autre population qui est très fortement concernée par ces infections. On sait que certains pays, en particulier l'Autriche, ont d'ores et déjà recommandé la vaccination avec ce vaccin chez des patients immunodéprimés de moins de 60 ans, alors même qu'il n'y a pas de données et encore moins de données d'efficacité dans cette population.

Cela va être à mettre en place. Je sais que GSK a déjà mis en place un essai chez des transplantés pulmonaires et rénaux. On attend avec impatience ces données. Nous espérons bien pouvoir évaluer ces vaccins dans ces indications.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Merci.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Serge Kouzan.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'avais deux ou trois petites questions. La première, comment se positionne l'efficacité par rapport à la grippe ? Personnellement, en tant que pneumologue, j'entends tout à fait que pendant le Covid, il y a eu une diminution très importante des infections virales chez les personnes exposées. C'est ma première question. Deuxième question, je n'ai pas bien saisi la différence entre IRA et IRTI où apparemment l'efficacité est plus importante. Troisième question, une question de *safety*. On a parlé de coélite et de concomitance d'injection de plusieurs vaccins pouvant avoir une potentielle toxicité auto-immune médullaire. Pouvez-vous commenter là-dessus ?

M^{me} LAUNAY.- Je veux bien répondre peut-être à la première question. J'ai évoqué le fait qu'on avait des résultats d'efficacité qui étaient supérieurs à ce qu'on a avec la vaccination antigrippale. Evidemment pour le vaccin contre la grippe, l'efficacité dépend des années en fonction en particulier de la coïncidence entre les vaccins et les souches de grippe qui composent le vaccin et le virus qui va circuler. On a des efficacités qui sont variables selon les années, mais on estime que l'efficacité est au mieux de l'ordre de 50 %, voire même inférieurs chez les sujets âgés.

Là, on a un vaccin qui va être plus efficace, peut-être à cause de l'adjuvant aussi, mais surtout parce que la protéine qui a été choisie pour le vaccin est une protéine qui est conservée dans les différents types de VRS et avec, d'après les virologues, peu de risque de voir évoluer ce virus et finalement de voir apparaître des variants qui pourraient être résistants à l'immunité vaccinale. Bien sûr, cela va demander de pouvoir mettre en place des surveillances virologiques parce qu'on n'a pas que le vaccin, on a aussi les anticorps monoclonaux, donc c'est extrêmement important de savoir exactement où on va.

Pour ce qui est des critères d'évaluation, peut-être que je peux laisser la parole au laboratoire, mais c'étaient des critères qui avaient été validés par les autorités de santé pour essayer de classer les événements et de pouvoir différencier les différents types d'événements. Les IRTI ce sont les infections respiratoires du tractus inférieur et les infections respiratoires aiguës. Il n'y a pas forcément un signe d'atteinte respiratoire bas. Ensuite, ils ont différencié les IRTI et les IRTI sévères, les IRTI sévères ayant plus de signes cliniques et donc plus de signes de gravité potentielle. Ce ne sont pas les cas sévères qu'on entend pour la grippe, c'est-à-dire qui vont justifier une hospitalisation ou une hospitalisation en soins intensifs.

La troisième question, là aussi je laisserai le laboratoire compléter, ce sont les données qui ont été issues du PSUR après la mise en place de la vaccination aux États-Unis. Dans les trois cas de Guillain-Barré, les personnes vaccinées dans le cadre de cette campagne de vaccination avaient pu recevoir en même temps un autre vaccin, en particulier un autre vaccin à visée respiratoire, que ce soit la grippe ou le Covid. On sait que ces vaccins peuvent potentiellement entraîner des complications neurologiques. C'est ce qui est écrit ici dans cette diapositive.

Peut-être que voulez-vous ajouter quelque chose Monsieur Raponi ?

M. RAPONI.- Merci. Sur la partie Guillain-Barré, vous avez donné tous les éléments. Peut-être juste sur les signes par rapport aux IRA, IRTI et IRTI sévères, dans la définition de l'étude clinique, les IRA, c'étaient deux ou plus symptômes ou un signe respiratoire, ou un symptôme ou un signe respiratoire et un signe systémique. Pour les IRTI, il y avait vraiment des définitions qui étaient définies avec les autorités de santé. Les IRTI, c'étaient deux ou plus symptômes ou un signe de VRI depuis 24 heures, incluant un signe de VRI ou au moins trois symptômes de VRI depuis plus de 24 heures. Pour les IRTI sévères, c'étaient deux signes respiratoires des voies inférieures ou des IRTI qui étaient évaluées comme sévères par l'investigateur, ou les IRTI plus un besoin d'une thérapie de support supplémentaire par exemple avec des respirateurs. Il y avait vraiment différentes catégories qui sont définies et pré-spécifiées dans les études cliniques.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Il n'y a plus de questions. On va vous remercier, vous demander de vous déconnecter et nous allons débattre des arguments que vous nous avez apportés. Merci beaucoup.

(Dr Eric RAPONI, Sabrina AOUABED et le Pr Odile LAUNAY quittent la séance)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Thierno le problème, c'est que c'est bien de le faire, mais ils ne sont pas là.

M. DIATTA, pour la HAS.- Oui, c'est que nous venons de voir avec la cheffe de projet, c'est vrai qu'ils ne sont pas connectés.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On va discuter et on votera après. Serge.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Personnellement, je pense qu'on est devant un vaccin qui est plus efficace que celui de la grippe. En ce qui concerne le SMR, il conviendrait de voir comment est valorisé le vaccin de la grippe et au moins de « l'aligner » pour des raisons de cohérence, sachant que c'est vrai que pendant le Covid, il y a eu une diminution drastique des épisodes viraux, en particulier chez les patients ayant des comorbidités respiratoires.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Etienne.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On a parlé du fardeau, de la gravité, mais je ne retrouve plus, le nombre d'hospitalisations qu'il y avait parmi les sujets qui ont été inclus dans l'étude. Parce qu'en effet, la pertinence clinique de leurs critères de jugement avait été pas mal discutée. Il fallait avoir deux symptômes parmi une liste de cinq qui étaient d'avoir le nez qui coule, de la toux, une respiration sifflante et je ne sais plus les deux autres. Je ne me rappelle plus combien il y a d'hospitalisations parmi les 34 000 qui ont été inclus. Ils ont insisté sur le fait que c'était aussi grave que la grippe. Il me semblait qu'il y avait tout de même que le risque principal, c'était surtout une maladie assez bénigne pour la plupart des patients, et que la gravité pouvait aussi être liée, en plus du terrain sous-jacent, qu'il y avait souvent des co-infections, notamment grippe, Covid, voire d'autres virus respiratoires. Ce n'était peut-être pas forcément entièrement porté, dans cette population, par le VRS.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Dans l'essai clinique, il n'y a pas eu assez de cas d'hospitalisation pour les intégrer dans une analyse. De mémoire, c'était deux versus cinq, c'était inférieur à cinq.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Sur 34 000 patients, il y a peut-être l'effet Covid. Mais c'est vrai que cela ne semble pas trop en adéquation avec l'épidémie.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- C'est clair. Il y a eu des études qui sont parues. Il y a eu une chute drastique des hospitalisations respiratoires, pour les BPCO.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est un peu problématique pour analyser les résultats de l'étude.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Albert.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Dans la continuité de ce que vient de dire Etienne, je ne comprends pas Serge qui dit que c'est au moins aussi efficace que le vaccin de la grippe. Le vaccin de la grippe, il y a tout de même beaucoup d'hospitalisations. Eux ont parlé du fardeau ambulatoire parce qu'ils n'avaient que cela à se mettre sous la dent, mais absolument pas des hospitalisations parce qu'il n'y en avait pas. Je ne sais pas si c'est comparable avec le vaccin de la grippe.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Le taux d'efficacité de la grippe, c'est aux alentours de 50-60 %. D'ailleurs, c'est ce que disait Odile Launay. Là, on est bien au-dessus.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais c'est estimé avec un intervalle de confiance énorme vu les effectifs. Tu vois, les 80 % ne valent pas la même chose que si tu avais beaucoup d'événements.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je suis d'accord, mais la grippe, on sait que c'est médiocre parce qu'en plus, il y a une variabilité antigénique donc les laboratoires font la course avec le virus. Personnellement, si on a accordé un SMR important au vaccin de la grippe, je ne vois pas pourquoi on donnerait un modéré à un vaccin qui cible une protéine stable.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Elisabeth.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Le problème, c'est leur explication, c'est qu'ils ont mené leur étude pendant la période de Covid et qu'il n'y a pas eu de cas. Pour autant, on n'a pas la réponse. Leur étude ne montre rien. C'est efficace effectivement, mais cela ne diminue absolument pas les critères habituels de gravité qui sont la mortalité, d'accord, et le nombre d'hospitalisations, chez l'adulte, alors que chez l'enfant, c'est bien montré pour le coup. Le problème, c'est que leur étude ne nous apporte finalement pas grand-chose pour pouvoir le comparer à la grippe. Je crois que c'est pour cela que l'étude n'apporte rien. C'est mal tombé, c'est pendant la Covid, néanmoins, elle n'apporte rien.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On est d'accord.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- C'est ça le problème. Peut-on faire comme si elle aurait apporté ? Je crois que non.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- S'ils ont des résultats à nous apporter plus tard ou quand on aura les données des études qui ont été faites aux États-Unis, on pourra éventuellement les rediscuter.