



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 mars 2025

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 - EFLUELDA (CT-20964)

Examen - Inscription - FLUAD (trivalent) (CT-21158)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer maintenant au vaccin. On fait rentrer les deux experts.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Monsieur Facon, Madame Mallat et Madame Minard-Calm ne peuvent pas assister à l'examen de ce dossier étant donné leurs liens d'intérêt.

(Marie Mura, Daniel Levy-Bruhl et Anne-Claude Crémieux rejoignent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Marie et Daniel. Merci de vous joindre à nous et désolé pour ce petit retard lié au dossier précédent. On va passer un bon moment, jusqu'à 13 heures, sur les deux vaccins grippe, haute dose pour EFLUELDA et adjuvant pour FLUAD.

Pour mémoire, on avait vu il n'y a pas longtemps les vaccins FLUCELVAX, INFLUVAC et VAXIGRIP qui n'étaient pas haute dose, qui avaient eu une évaluation : important, V et qui viennent d'être inscrits au JO, sur la base de l'évaluation que l'on avait faite. Je serai assez exigeant sur les horaires sinon, on ne va pas s'en sortir. Merci à chacun d'être le plus bref possible pour qu'on puisse laisser un temps suffisant à la discussion. Il y aura une participation, bien sûr, des membres de la CT, mais aussi de la CTV, y compris Anne-Claude Crémieux, qui est invitée chaque fois que la CT parle de vaccins.

D'emblée, je sais que Daniel et Sylvie Chevret ont étudié des paramètres comparables. Je tiens à les mettre à l'aise, tous les deux : les approches sont un peu différentes. Personnellement, je les considérerai comme complémentaires. Cela ne pourra qu'enrichir la discussion, il n'y a pas de problème à ce niveau.

Le dossier va nous être présenté d'abord par notre chef de projet qui va présenter les deux vaccins. Ensuite, on aura les contributions des associations de patients. Il y en a pas mal, il y en a quatre au total. Ensuite, on parlera de l'épidémiologie avec Marie et Daniel. Ensuite, on parlera des données cliniques par une cheffe de projet du SESPEV. Ensuite, présentation de la recommandation par Marie. Ensuite, rapport méthodologique qui sera fait par Sylvie. Ensuite, discussion et délibération pour laquelle je demanderai aux membres de la CTV de nous quitter. Enfin, on votera. Je passe la parole au chef de projet.

Le chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous sommes réunis ici pour examiner les deux dossiers, EFLUELDA et FLUAD, les vaccins antigrippaux trivalents chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

Un petit point de contexte. Jusqu'à présent, nous avons des vaccins quadrivalents, avec deux souches A et deux souches B, et l'OMS a demandé qu'il y ait un retrait de la souche B Yamagata. Aussi, les vaccins de la future saison grippale 2025-2026 sont des vaccins trivalents.

La CTV s'est réunie le 18 mars 2025 pour parler de la vaccination des personnes de 65 ans et plus. À la suite de cette CTV a été donnée une recommandation préférentielle aux vaccins

EFLUELDA et FLUAD, par rapport aux vaccins dose standard. Il n'y avait pas de distinction entre les vaccins EFLUELDA et FLUAD et la recommandation n'exclut pas l'utilisation des vaccins dose standard.

Un bref rappel des évaluations précédentes pour les membres de la CT. Nous avons vu à gauche, en CT du 12 février, deux vaccins, FLUENZ, qui est le vaccin sous forme intranasale chez les enfants, ainsi que VAXIGRIP, INFLUVAC et FLUCELVAX, qui sont des vaccins qui sont aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, qui sont des doses standards.

Vous allez voir FLUENZ cet après-midi en audition, il ne nous intéresse pas. Il faut avoir en tête les trois premiers que j'ai cités et ceux d'aujourd'hui qui sont EFLUELDA, le haut dose et FLUAD, le vaccin adjuvanté. Il faut savoir que EFLUELDA a l'AMM chez les personnes à partir de 60 ans, là où FLUAD l'a à partir de 65 ans, mais que les deux vaccins, comme tout vaccin, sont conformes aux recommandations officielles. EFLUELDA revendique un SMR important, une ASMR III et un ISP, là où FLUAD revendique un SMR important, une ASMR IV et un ISP.

Par rapport aux précédentes évaluations, si on regarde la dernière évaluation de la forme tétravalente de EFLUELDA, vous aviez donné en 2020 un ISP, un SMR important et une ASMR V. Nous sommes remontés aussi un peu par rapport à l'intervention des ex-membres de la CTV qui étaient venus à l'époque, notamment le Professeur Claire Roubaud, qui était gériatre, qui, à gauche, avait bien indiqué qu'il y avait une meilleure réponse du vaccin trivalent par rapport au vaccin dose standard. En revanche, la CTV avait noté que l'efficacité semblait modérée.

Ensuite, il y a eu l'intervention du Professeur Daniel Floret, qui était l'ex-vice-président de la CTV, qui indiquait que le delta d'efficacité de 24%, qui était un surcoût d'efficacité par rapport à une efficacité de base de 50 %, à savoir les doses standards, n'avait pas un énorme impact. Il soulignait aussi que l'impact était visible quand c'était la souche circulante H3N2, mais les années où c'était H1N1, il n'y avait pas de supériorité.

Pour FLUAD, vous avez émis en 2021 un avis similaire, c'est-à-dire un ISP, un SMR important et une ASMR V. Quand on regarde la nature des échanges, on voit qu'il n'y avait pas de démonstration formelle d'une efficacité supérieure par rapport au vaccin conventionnel sans adjuvant, donc les doses standards, et qu'il n'y avait pas de différence avec le vaccin haute dose, pour FLUAD Tetra, par rapport à EFLUELDA. Cela avait abouti au fait qu'il n'y avait pas d'argument pour des recommandations préférentielles à ce moment-là.

Aujourd'hui, nous voyons les versions trivalentes avec les nouvelles recommandations qui vont être présentées par la CTV. Je laisse la parole pour les contributions d'association.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. Je ne sais pas qui présente les contributions.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT. - C'est moi qui vais présenter les contributions. Je vais le faire en deux temps. D'abord, l'adjuvanté, c'est-à-dire EFLUELDA.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Non. EFLUELDA, c'est le haute dose. L'adjuvanté, c'est FLUAD.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- D'accord. L'association, c'est RENALOO. C'est une association agréée de 8 500 adhérents.

M. Le Pr COCHAT, Président.- RENALOO, c'est pour EFLUELDA.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Oui, c'est ça. Et pour FLUAD, je ferai ensemble les trois autres. Je vais faire une synthèse globale.

RENALOO fait état des conséquences sur les patients de la grippe, et notamment avec les données épidémiologiques que vous connaissez, 100 000 passages aux urgences, suivies de 20 000 hospitalisations régulièrement, une saturation du système de santé avec des patients qui sont chroniques, qui ne peuvent plus accéder aux services de santé, notamment comme la greffe rénale sur donneurs vivants, tout est annulé. C'est un impact majeur pour les patients en situation de maladie chronique.

Ensuite, la vaccination de la grippe saisonnière est recommandée pour l'entourage des aidants, pour les personnes immunodéprimées, en raison du risque très élevé de transmettre le virus à ces dernières, et du risque élevé de développer des formes graves. Ça, c'était l'impact sur les aidants.

Les traitements actuellement disponibles, à ce jour, à notre connaissance, aucun vaccin grippal à haute dose n'est actuellement disponible en France. Les vaccins sur le marché, INFLUVAC Tetra, FLUARIX, etc., ils les citent tous, sont des vaccins quadrivalents à dose standard. FLUENZ Tetra, en administration par voie nasale, pour sa part, s'adresse aux mineurs.

Les vaccins simple dose sont insuffisants pour envisager une protection satisfaisante des personnes immunodéprimées et même des personnes âgées de plus de 60 ans, si l'on s'en réfère aux méta-analyses des derniers épisodes épidémiques de grippe saisonnière. Par ailleurs, en s'imposant comme seule réponse vaccinale contre la grippe depuis le retrait volontaire du marché de Sanofi, ces vaccins procurent une illusion de bonne couverture, de nature à faire tomber les autres gestes barrières, comme le port du masque, la limitation des contacts rapprochés.

Ainsi que j'ai rappelé l'Académie de médecine dans son communiqué du 15 mai 2024, les personnes âgées de 65 ans et, selon les rares études mises à disposition du laboratoire Sanofi, semble-t-il, les personnes immunodéprimées sont insuffisamment protégées par la vaccination simple dose.

Sur le médicament évalué, nous regrettons que les personnes immunodéprimées ne soient pas incluses dans l'indication demandée, alors qu'elles sont massivement concernées par les formes graves de grippe et que le vaccin haute dose semble mieux les couvrir. Le vaccin EFLUELDA offre une perspective de meilleure couverture et permet ainsi aux personnes à risque de développer des formes sévères et moins réduire leur interaction sociale.

Quels sont les principaux inconvénients constatés avec le médicament étudié ? Les effets indésirables sont sensiblement identiques avec une fréquence comparable avec EFLUELDA en

comparaison avec les autres vaccins disponibles actuellement. Son prix cependant est élevé et chacune des parties devrait s'assurer de la mise à disposition des vaccins les plus adaptés. Voilà pour EFLUELDA.

Pour FLUAD, trois associations : le CNAO, c'est le Collectif national des associations d'obèses, France Rein, qui est une association de maladies rénales, et l'association Vie et Cœur qui concerne les malades qui ont un problème cardiovasculaire. La dernière est non agréée, les deux premières sont agréées.

Sur le CNAO, chaque année, on dénombre en moyenne 2,5 millions de Français atteints par la grippe selon Santé publique France, un million de consultations en médecine de ville, plus de 20 000 hospitalisations et 9 000 décès liés à la grippe. Ce fardeau est particulièrement lourd pour les personnes en situation d'obésité. Pour eux, la grippe n'est pas juste une maladie saisonnière. Du fait de l'obésité et des maladies associées, les corps et les défenses immunitaires de ces personnes sont déjà affaiblis. Dans ce contexte, l'infection virale accentue les difficultés déjà présentes, comme des problèmes respiratoires ou un stress supplémentaire pour le système cardiovasculaire. Surtout, pour les personnes atteintes d'obésité, les risques de complications tels que les infections pulmonaires et les troubles cardiaques sont bien plus élevés que dans la population générale. De plus, leur rétablissement peut être plus lent, car les organismes peinent parfois à faire face à ce genre d'agression. Une grippe peut également avoir des effets sur le long terme en déstabilisant les pathologies associées comme le diabète et les troubles circulatoires, et laisser une fatigue importante qui rend difficile le retour à la normale. Ces répercussions peuvent affecter le quotidien des personnes atteintes d'obésité en limitant encore davantage leur mobilité et leur capacité. Pour les personnes obèses, la grippe est un danger qui présente le risque d'un impact profond sur leur santé et leur qualité de vie.

Pour France Rein, ils reprennent un peu ce qu'a dit RENALOO. Évidemment, l'immunosuppression par définition pour les patients greffés sont des personnes qui sont très vulnérables à la grippe et qui présentent plus d'hospitalisations et de risques. Ce qui rejoint les risques pour les personnes âgées. Au risque de maladie rénale, le risque de nos malades augmente du fait de l'âge. Plus ils sont âgés, plus ce risque est important. Les patients insuffisants rénaux greffés sont particulièrement exposés du fait des traitements immunosuppresseurs.

Pour l'association cardiovasculaire, la grippe peut être dangereuse pour les personnes qui souffrent d'insuffisance cardiaque. Elle fatigue énormément le corps et met le cœur à rude épreuve. La réponse inflammatoire et l'augmentation des besoins en oxygène surchargent un cœur déjà affaibli. Évidemment, pour eux, la grippe est bien plus qu'un simple et mauvais moment à passer. Pour les insuffisants cardiaques, elle met leur santé et leur vie en danger.

L'impact sur les proches. Quand la personne est en situation d'obésité, pour CNAO, les proches sont impactés au quotidien avec les aidants qui sont particulièrement soumis à une tâche beaucoup plus rude pour accompagner la personne malade. Une charge supplémentaire combinée à l'inquiétude pour la santé du patient peut entraîner un épuisement moral et un sentiment de responsabilité écrasant. À ces éléments peuvent se rajouter des répercussions

sociales, telles que l'isolement pour s'occuper de la personne malade, ou encore le manque de repos dans tous les cas où la personne devient dépendante.

Pour France Rein, la grippe complique la vie des proches et des aidants. Par exemple, pour les patients dialysés, l'organisation autour des séances de dialyse, déjà exigeante en temps normal, devient encore plus complexe lorsque la maladie s'ajoute. Les aidants doivent s'assurer que le patient reçoit les soins nécessaires, parfois en adaptant les trajets, et en jonglant avec les horaires pour répondre aux besoins médicaux. De même pour les patients greffés ou en attente de transplantation, le risque infectieux oblige à repenser les organisations familiales de la vie quotidienne.

Pour Vie et Cœur, c'est la même chose, une détérioration rapide de la vie sociale, des tâches supplémentaires à assumer.

Les arguments permettraient de dire que le traitement actuellement proposé dans cette indication ne répond pas aux besoins. Pour la CNAO, en complément des gestes barrières et des mesures d'hygiène, la vaccination préventive est le seul vrai traitement. La vaccination contre la grippe saisonnière est fortement recommandée par l'assurance maladie pour les personnes les plus fragiles, dont les personnes en situation d'obésité, ayant un indice de masse corporelle supérieur ou égal à 40. Le virus est plus dangereux pour elles, car il peut entraîner des complications graves.

Pour France Rein, il est rappelé en début de contribution que chez les personnes malades, l'organisme est moins capable de se débarrasser d'une maladie qu'un patient sans comorbidité associée. Plus on avance dans la maladie, plus l'immunodépression s'aggrave. Cela explique que pour un bon nombre de personnes, le schéma vaccinal de ces insuffisants rénaux chroniques diffère de celui généralement recommandé pour la population générale, notamment pour l'hépatite B, les pneumocoques, la grippe. La vaccination pour la grippe et la Covid-19 sont notamment recommandées tous les ans pour nos patients, particulièrement à partir de 65 ans.

D'après la Commission allemande de vaccination, les vaccins standards 15 microgrammes par antigènes, qui sont les seuls actuellement disponibles en France depuis le retrait des FLUAD en 2024, ne sont pas suffisants pour réduire la charge de morbidité de la grippe chez les personnes âgées, particulièrement si elles sont immunodéprimées, ce qui est le cas des personnes insuffisantes rénales chroniques. Ainsi, la STIKO recommande à toute personne âgée de plus de 60 ans en automne une vaccination annuelle contre la grippe saisonnière avec un vaccin grippal inactivé à haute dose, ou un vaccin grippal en adjuvant dans les deux cas avec la combinaison d'antigènes recommandée par l'OMS. Nous ne pouvons que déplorer qu'actuellement en France, nos malades âgés immunodéprimés soient moins bien traités que nos voisins d'outre-Rhin. Il y a un réel besoin de vaccins renforcés dans notre pays. Cette iniquité d'accès doit être traitée rapidement.

Pour Vie et Cœur, le traitement le plus efficace est bien sûr la vaccination. Aujourd'hui, ils ne sont pas disponibles en France. Ils déplorent aussi qu'il n'y a pas de vaccin haute dose ou adjuvanté disponible pour les personnes en situation d'avoir une pathologie grave.

Les principales améliorations attendues par rapport au traitement actuel. Pour CNAO, nous attendons de ce vaccin qu'il permette une meilleure réponse immunitaire pour réduire les morbi-mortalités de nos personnes malades du fait de la grippe, les pertes d'autonomie. Les risques de complications sont insuffisamment couverts pour les vaccins actuels. Un vaccin *boosté* qui éloigne ce danger est fortement attendu. Un vaccin renforcé avec adjuvant utilisé contre la grippe présente plusieurs avantages pour les malades atteints d'obésité. Une population particulièrement vulnérable aux infections grippales sévères. Renforcement et prolongation de la réponse immunitaire. Réduction des formes graves de la grippe.

Pour France Rein, c'est la même chose.

Pour Vie et Cœur, c'est également la même chose.

Je vous remercie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci Catherine. On va passer aux aspects épidémiologie et fardeau de la maladie par Marie et Daniel. On vous passe la parole.

M^{me} MURA.- Merci. Je vais vous présenter le fardeau de la grippe dans la population des 65 ans et plus qui ont incité la CTV à revoir les recommandations de 2020.

La sous-estimation du fardeau est le premier point majeur de la grippe chez les plus de 65 ans. Ce fardeau n'est pas dû à la phase aiguë de l'infection grippale, mais bien à un fardeau plus tardif, non spécifique, lié aux surinfections, aux décompensations de pathologies, les événements vasculaires, le déclin fonctionnel, les fractures, la tension du système de soins et qui ont été bien rapportés par les associations de patients.

La deuxième raison, bien sûr, c'est qu'avant l'ère pré-Covid, il y avait peu ou pas de recherche du virus de la grippe en termes de diagnostic et qu'aujourd'hui, bien sûr, on cherche la Covid, mais on cherche aussi et on trouve le VRS, la grippe, que ce soit en ville ou à l'hôpital. C'est le premier élément majeur.

L'épidémiologie en France est transformée aujourd'hui. Si on regarde les hospitalisations après passage aux urgences, le réseau OSCOUR, en pré-Covid, en moyenne 5 400 hospitalisations avec 40 % représentées par les 65 ans et plus. Si on regarde la saison actuelle, les 65 ans et plus représentent 67 % de ces hospitalisations qui sont supérieures à 18 000 hospitalisations. Lorsque l'on regarde le PMSI, qui est le code grippe en diagnostic principal, qui une fois de plus sous-estime encore le fardeau réel, en pré-Covid, 20 000 hospitalisations par an, mais sur les saisons de 2022 à 2024, 35 000 hospitalisations par an en moyenne, avec un fardeau aussi pour les 65 ans et plus de près de 50 %.

En ce qui concerne les décès, Santé publique France n'a pas pu nous donner des données consolidées sur la saison actuelle. Néanmoins, on l'estime à plus de 9 000 décès par an. Il faut savoir que l'impact sur les décès est très lourd pour les 65 ans et plus, qui représentent plus de 90 % de ces cas. Néanmoins, les certificats de décès sont notoirement insuffisants. Là aussi, les décès liés à la grippe sont largement sous-estimés.

Le deuxième point majeur, c'est l'efficacité vaccinale qui est vraiment diminuée dans cette population des 65 ans et plus. Sur l'épidémie grippale de cette année, 2024-2025, en France, sur les infections documentées réseaux-labos, on a une efficacité vaccinale très faible dans cette population de 22 %, quand on compare au 60 % chez les moins de 65 ans. Au sein de l'Union européenne, sur cette même année, dans les consultations en ville, on a même une efficacité qui est nulle vis-à-vis de la grippe, toutes souches confondues dans cette population, versus une efficacité de 40 % sur tous les âges. Si on regarde plus spécifiquement l'hospitalisation, on a une efficacité plus forte de 49 %. Néanmoins, quand on compare nos deux populations d'hospitalisés, qui sont les plus âgés et vraiment les tous jeunes, là aussi, on a un vrai gap dans l'efficacité vaccinale. Il y a donc une vraie nécessité d'améliorer l'efficacité vaccinale chez les plus de 65 ans.

À ce titre, nos pays voisins ou à l'international, un certain nombre d'entre eux neuf que je cite ici, ont déjà recommandé préférentiellement les vaccins améliorés, haute dose ou adjuvanté, dans cette population. Il est notable que l'Angleterre même déconseille l'utilisation du vaccin inactivé standard dose qui est produit sur culture 2, qui est le vaccin standard dose que nous utilisons aujourd'hui en France dans cette population. Je vous ai mis un extrait en dessous des recommandations pour l'hiver prochain qui sont établies par le JCVI. Dans la dernière phrase, ils déconseillent l'utilisation de ce vaccin. À l'inverse, ils conseillent l'utilisation d'un vaccin adjuvanté ou haute dose ou vaccin inactivé recombinant.

C'est tout à fait en ligne avec le positionnement de l'OMS qui est très clair sur ce sujet et qui, dans son *pipeline* de soutien au développement vaccinal antigrippal en termes d'amélioration de la performance sur l'efficacité, sur l'ampleur et la durée de la protection, positionne ces deux vaccins adjuvantés haute dose ainsi que les vaccins recombinants comme des vaccins améliorés par rapport aux vaccins traditionnels. C'est bien sûr dans l'attente des vaccins de nouvelle génération qui sont dans le *pipeline*, mais qui, pour l'instant, ne sont pas du tout disponibles pour nos patients.

Avant de passer la main au SESPEV pour présenter la méthodologie et les résultats des études, je souhaitais vous parler des hypothèses de calcul qui ont été demandées et initiées par mes deux collègues rapportrices, Sylvie Escolano et Claire Roubaud, et qui ont été réalisées et consolidées par un expert de la CTV, Daniel Lévy-Bruhl, qui est présent aujourd'hui pour pouvoir répondre à vos questions.

Des hypothèses de calcul pour évaluer l'impact d'une recommandation préférentielle, qui se basent sur les données de Santé publique France de l'épidémiologie actuelle des dernières années à l'ère post-Covid en France, en prenant des efficacités vaccinales relatives basées sur les études les plus robustes, que sont les méta-analyses, que vont vous être présentées tout à l'heure, et la revue systématique de l'ECDC, avec une hypothèse basse et haute de 15 ou 25 ; l'efficacité vaccinale absolue du vaccin, qui varie d'une saison à l'autre, est basée sur les trois dernières années, que ce soit sur les soins primaires ou sur les hospitalisations, avec une évaluation moyenne à 30 %, 10 % basse, 50 % haut ; et la couverture vaccinale chez les plus de 65 ans, qui est actuellement de 50 %, qui est insuffisante. La CTV estime qu'une recommandation préférentielle dans cette tranche d'âge induirait une augmentation jusqu'à 20 % de cette couverture vaccinale.

À partir de ces hypothèses de calcul, je vous représente ici le nombre d'hospitalisations et de consultations évitées sur les trois hypothèses, le scénario de base avec les couvertures vaccinales et efficacité vaccinale que je vous ai évoquées tout à l'heure, et qui représentent pour les hospitalisations ou les consultations le nombre évité par une vaccination préférentielle. Les chiffres sont importants aujourd'hui sur la morbi-mortalité de nos patients, et sur la tension hospitalière. Avec le scénario de base dont 10 à 16 % des consultations et hospitalisations seraient évitées selon une efficacité vaccinale relative de 15 ou de 25 %.

J'ai dépassé d'une minute. Je laisse la parole au SESPEV.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas grave. Merci beaucoup.

Une cheffe de projet SESPEV, pour la HAS.- Bonjour à tous. Les objectifs de l'évaluation étaient de savoir si l'efficacité vaccinale relative de FLUAD et EFLUELDA chez les personnes de 65 ans et plus justifiait une recommandation d'utilisation préférentielle dans cette population ; et dans un deuxième temps, de comparer l'efficacité vaccinale relative de FLUAD et d'EFLUELDA pour savoir si un des deux vaccins pourrait être positionné préférentiellement par rapport à l'autre.

Nous avons effectué une revue systématique de la littérature et notre critère principal était l'efficacité vaccinale relative, à savoir dans un premier temps des vaccins HD versus standard-dose, ensuite du vaccin adjuvanté versus standard-dose et les deux vaccins dits améliorés entre eux, HD versus adjuvanté.

Nos critères de jugement hiérarchisés étaient la réduction du nombre de décès, la réduction du nombre d'hospitalisations, ensuite la réduction du nombre de passage aux urgences, la réduction du nombre de cas de grippe confirmés en laboratoire. Un cinquième critère de jugement était la réduction du nombre de syndromes grippaux ou de cas de grippe non confirmés, enfin, la réduction du taux de déclin fonctionnel. Je vais vous présenter uniquement les résultats pour les deux premiers critères puisque l'objectif de la stratégie vaccinale antigrippale est de réduire les formes graves de cas de grippe et de décès attribuables à la grippe.

En ce qui concerne l'efficacité vaccinale relative des vaccins haute dose versus vaccin dose standard, sur le premier critère, à savoir la réduction du nombre de décès, l'efficacité vaccinale relative a été estimée dans un essai clinique à 49 % contre le critère de décès toutes causes. Elle était non significative dans la méta-analyse de Skaarup et al. Et dans une étude de cohortes rétrospectives, elle était estimée entre -4 et 36 % pour les décès associés à la grippe ou à la pneumonie, et de 1 à 25 % pour les décès associés à une maladie cardio-respiratoire.

En ce qui concerne le deuxième critère, la réduction du nombre d'hospitalisations dans l'étude de Bricout et al., qui était une étude de cohortes rétrospectives à partir des données du SNDS, contre les hospitalisations pour grippe, elle était estimée à 23 % non significative pour tous les autres motifs d'hospitalisation. Dans les études de Doyle et al., et de la revue systématique de l'ECDC, cette estimation était non significative. Dans l'essai clinique, elle était estimée à

64 % pour les hospitalisations pour grippe ou pneumonie et non significative pour tous les autres motifs d'hospitalisation.

Une autre méta-analyse, Lee et al, estimait cette efficacité vaccinale relative entre 8 et 28 %, comme vous le voyez, dépendant du motif d'hospitalisation. L'étude de Podel entre -9 et 17 % pour les hospitalisations contre la grippe, la méta-analyse de Skaarup relevait des variations de 23 à 7 %, et sur la dernière étude ayant étudié ce critère, qui est l'étude de Yaron et al., une étude israélienne, toutes les estimations étaient non significatives, que les estimations aient été faites de manière groupée sur deux saisons grippales ou par saisons grippales.

On passe maintenant à l'effet absolu de ces estimations et dans la méta-analyse de Skaarup, il a été estimé cet effet absolu à une réduction de 0,3 % à 0,5 %, au maximum trois hospitalisations évitées pour 1 000 personnes vaccinées. Dans l'essai clinique de Johansen, d'Anne Flu, c'est environ du même ordre de grandeur, et dans l'étude de Yaron et al., cet effet absolu avait été traduit en nombre de sujets nécessaires à vacciner pour éviter une hospitalisation, il était estimé entre 2 200 et 7 600, mais comme vous pouvez le voir, avec des bornes supérieures aux intervalles de confiance qui vont jusqu'à l'infini.

En conclusion, nous avons relevé des limites méthodologiques dans les études qui étaient notamment détaillées dans notre document. Il était important aussi pour nous de relever les conflits d'intérêts liés aux publications, pour EFLUELDA, sur douze publications, seulement trois ne présentaient pas de conflit d'intérêts avec leur laboratoire.

Au niveau des estimations du bénéfice additionnel, nous concluons qu'elles étaient hétérogènes en matière de significativité, et ce, quel que soit le critère de jugement considéré, forme grave ou moins grave de la maladie. Quand le bénéfice additionnel est estimé, l'effet est modeste, surtout au regard des effets absolus, et ce aussi, quel que soit le critère de jugement considéré. Cet effet est variable en fonction de la saison grippale considérée, de la période grippale considérée, c'est-à-dire à l'intérieur d'une saison grippale, quand on s'intéresse plutôt aux phases épidémiques ou aux phases précoces d'une saison grippale. Cela varie également aussi en fonction de la souche virale, de la correspondance entre le vaccin et les souches virales circulantes, du schéma d'études considérées et des caractéristiques démographiques et sanitaires des populations d'études.

Je vais maintenant passer au résumé des résultats de l'efficacité vaccinale relative des vaccins adjoints versus dose standard. Sur la réduction du nombre de décès, il n'y a pas d'étude qui a reporté ce critère de jugement. Sur la réduction du nombre d'hospitalisations, c'était un peu les mêmes observations que pour le vaccin EFLUELDA avec des efficacités vaccinales variables. Dans l'étude de Coleman et al., on a une efficacité vaccinale relative estimée à 3,6 %, mais qui monte jusqu'à 59 % dans l'étude de Dominique et al.

Pour les conclusions, à l'instar de ce que pouvait être EFLUELDA, des études avec des limites méthodologiques, des conflits d'intérêts, sur neuf publications, deux qui n'ont pas de conflit d'intérêts avec le laboratoire, des estimations du bénéfice additionnel qui sont hétérogènes en matière de significativité. Lorsque les données étaient disponibles, elles sont très hétérogènes en termes de population, de schémas d'études, de comparateurs et de saisons

grippales. Nous relevions que si l'hétérogénéité était un gage en matière de validité externe, cela limitait tout de même la validité interne des estimations issues des méta-analyses. Cela conduit à des estimations par comparateur et par critères de jugement qui sont faits sur un petit nombre d'études, parfois de faible qualité, tout cela menant probablement à des biais d'estimation de cette efficacité vaccinale. Lorsque les tailles d'effets relatives sont mises en évidence, elles restent néanmoins faibles, de l'ordre de 25 % contre les cas de grippe non confirmés et 15 % contre les hospitalisations.

Je vais passer maintenant à l'efficacité vaccinale relative du vaccin HD versus vaccin adjuvanté. Concernant la réduction du nombre de décès, il n'y avait pas de résultat. Concernant la réduction du nombre d'hospitalisations, deux études reportaient une comparaison de l'efficacité vaccinale sur le nombre d'hospitalisations pour causes respiratoires. Une étude était en faveur du vaccin haute dose, l'autre en faveur du vaccin adjuvanté. Sur la réduction du nombre d'hospitalisations pour grippe biologiquement confirmée, il n'y avait pas de différence significative relevée entre les deux vaccins dans l'étude de McGovern et al. À noter en dernier point qu'il n'y avait pas eu d'estimation faite de l'efficacité vaccinale sur le nombre d'hospitalisations toutes causes.

En conclusion, pour cette dernière partie de la comparaison des deux vaccins, nous n'avons pas pu conclure quant à l'efficacité supérieure d'un vaccin par rapport à l'autre.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Marie, si tu veux présenter les recommandations de la CTV.

M^{me} MURA. - La position de la CTV se base sur le fardeau et la sous-estimation de ce fardeau et sur l'estimation du nombre absolu, mais aussi relatif, d'hospitalisations évitées par la vaccination haute dose ou adjuvanté par rapport aux standards doses, qui prendront en compte les effets sur la mortalité et les tensions hospitalières. Je vous remets ici le tableau du nombre d'hospitalisations évitées en fonction du nombre de cas sur l'hypothèse de base, mais le scénario bas et haut aussi, qui sont des chiffres importants par rapport à cette tension hospitalière et aux coûts humains et hospitaliers. Dans un contexte où le fardeau de la grippe est largement sous-estimé, la réalité de l'immunosénescence en vaccinologie, qui n'est plus à démontrer aujourd'hui et qui induit des recommandations spécifiques dans cette tranche des 65 ans et plus, la volonté étant bien sûr de favoriser l'adhésion vaccinale. Les données de sécurité sont identiques au vaccin standard dose, à l'absence de signal de l'ANESTEM 3.23.20 audio AM sur la tolérance.

La position de la CTV aujourd'hui est de recommander ces deux vaccins, haute dose et adjuvanté chez les personnes de 65 ans et plus, par rapport aux vaccins à dose standard, une recommandation préférentielle dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la grippe saisonnière, et de positionner ces deux vaccins de manière équivalente. La CTV précise que cette recommandation préférentielle n'exclut pas les vaccins à dose standard de la stratégie vaccinale antigrippale pour deux raisons. D'une part, c'est qu'on souhaite augmenter l'efficacité vaccinale par cette recommandation préférentielle, mais on veut aussi avoir une couverture vaccinale la plus large possible. Il est donc important de pouvoir laisser ces vaccins tout de même dans la recommandation.

Je vous remercie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais revenir sur les points méthodologiques des études qui ont conduit à ces résultats et je vais reprendre vraiment ce qu'a dit la cheffe de projet du SESPEV essentiellement. Sur EFLUELDA, les données nouvelles dont on dispose, c'est deux méta-analyses, un essai randomisé pragmatique, une étude de cohorte de sujets vaccinés, israélienne, et une étude cas-témoins qui utilise un schéma qu'on a déjà vu pour les bronchiolites, c'est le *test negative design* où on sélectionne des sujets qui sont tous hospitalisés par exemple avec la maladie et on recherche dans leurs antécédents la prise d'un vaccin.

J'ai essayé de résumer les différences entre ces sources d'information dans ce tableau. Vous voyez que, comme on l'a dit tout à l'heure, elles diffèrent en nombre de saisons, en saisons elles-mêmes puisque ce ne sont pas nécessairement les mêmes, en lieu d'études puisqu'il y a beaucoup d'études aux États-Unis ou au Danemark, plus l'étude de Yaron en Israël. La sélection des patients était toujours chez les plus de 65 ans, mais parfois avec une restriction sur l'âge supérieur pour l'essai randomisé, puisque les sujets inclus avaient moins de 80 ans. Yaron, je vous ai dit que ce n'était que des vaccinés. Et Doyle, l'étude cas-témoins, par définition, on n'inclut que des cas, donc ils ont choisi des cas hospitalisés pour une pathologie respiratoire aiguë.

Cela me conduit à parler de la définition de la grippe. Elle est rarement confirmée, le plus souvent, elle est probable, et parfois, le critère de jugement, comme on l'a dit, c'est des hospitalisations pour grippe ou pour syndrome grippal sans qu'il y ait de preuve virologique.

L'intervention testée, on a vu qu'il y a des vaccins trivalents, des vaccins quadrivalents qui sont parfois étudiés ensemble ou séparément, selon les études. De la même façon, pour les comparateurs, ici, c'est assez simple. Sur le vaccin EFLUELDA à forte dose, le comparateur, c'est tout le temps le vaccin à simple dose.

Sur les méthodes, pour les méta-analyses, il y a des effets aléatoires ou des effets fixes. On va voir que c'est tout de même limitant parce que, comme la cheffe de projet l'a dit, il y a une très forte hétérogénéité entre les estimations qui sont fournies par ces études. Yaron a fait un ajustement sur l'âge, le sexe, le fait d'être en institution, d'être grabataire, d'avoir une pathologie cardiovasculaire, d'avoir été transplanté, d'avoir un cancer, une pathologie pulmonaire, alors que Doyle a ajusté aussi sur des facteurs pronostiques de sévérité.

Ce sont des études observationnelles. On voit que pour apporter un jugement de causalité par rapport à des méta-analyses ou par rapport à des études observationnelles qui ont utilisé des facteurs d'ajustement différents, ça peut être une des explications pour lesquelles on trouve des estimations différentes. Mais vous voyez que selon le critère de jugement, que ce soit la grippe confirmée, l'hospitalisation pour grippe ou toutes les hospitalisations pour la mortalité, on a des estimations très variables. Johansen est présenté d'ailleurs dans la méta-analyse comme un *outlier* avec une efficacité très importante de l'ordre de 60 %, comme on vous l'a

dit, alors que les autres études rapportent plutôt une efficacité relative, bien sûr, de l'ordre de 15 à 25 %.

Les forces, je vous les ai dites, c'est le fait d'avoir des études de vie réelle ou des essais randomisés qui contrôlent mieux la mesure de l'effet causal de l'intervention. Yaron a pris en compte des facteurs de confusion et de même que Doyle.

Les limites principales sont pour la méta-analyse des hétérogénéités très importantes, avec notamment pour Skaarup, le point important d'une seule étude qui était un essai en institution, en *cluster*, qui va *driver* pas mal la taille de l'effet commun. Enfin, l'essai de Johansen était un essai particulier : c'est un essai randomisé, mais qui a inclus des patients éligibles reconnus sur leur registre comme ayant été vaccinés l'année précédente, et qui était une étude pragmatique de faisabilité. Il n'y avait pas de critères, il n'y a pas de contrôle des risques d'erreur sur le risque d'hospitalisation. C'était plutôt la faisabilité qui était testée.

Enfin, pour Yaron, les gripes n'étaient pas confirmées et il y a une sélection de sujets qui étaient tous vaccinés. Enfin, pour Doyle, c'est le biais habituel des études cas-témoins qui, en plus, utilisent un schéma TND avec exclusion des patients qui ne se souviennent pas s'ils ont été vaccinés ou avec quel vaccin, et la possibilité, bien sûr, de mesures absolues.

Moi aussi, j'ai essayé de regarder tout de même une mesure absolue en termes de fardeau de la maladie. Vous voyez que la différence de risque est très faible. C'est la différence de risque d'hospitalisation, de probabilité d'être hospitalisé chez des sujets de plus de 65 ans selon qu'ils aient été vaccinés par le vaccin à forte dose ou pas. Par rapport à ce qui vient d'être présenté comme nombre d'hospitalisations évitées, le chiffre qui vous a été donné après avoir demandé le détail, c'est parmi des hospitalisés. Si on raisonne parmi la population des sujets de plus de 65 ans, le nombre d'hospitalisations évitées est bien plus faible. Il faut tout de même le souligner. D'autant que dans les scénarios présentés, non seulement le vaccin est modifié, mais en plus, la couverture vaccinale est changée. Ce que mesure ce nombre d'hospitalisations évitées, c'est la part d'hospitalisations évitées qui va diminuer parmi tous les hospitalisés si on change de vaccin. Si on change la couverture vaccinale en appliquant un taux de couverture vaccinale qui me semble être celui de la population générale, chez les hospitalisés, la probabilité d'avoir été vacciné est largement diminuée. Il n'y a pas d'indépendance entre l'hospitalisation et le fait d'avoir été vacciné, me semble-t-il. D'ailleurs, c'est un critère de jugement de l'efficacité vaccinale.

Sur l'autre vaccin, c'est pareil, on a des méta-analyses, des études de cohortes, il n'y a pas d'essais randomisés cette fois-ci, et une étude de *test negative design*.

Là encore, on va retrouver une large hétérogénéité dans les méta-analyses, ce que je vais présenter tout à l'heure. Elles étaient internationales, toutes les deux. Elles ont reposé essentiellement sur des études observationnelles de cohortes, et un nombre variable d'études cas-témoins, alors que les deux cohortes dont on dispose, Imran et Boikos, utilisent exactement le même schéma aux États-Unis. Elles se distinguent par le fait que l'une, Imran, n'a utilisé qu'une seule saison, alors que Boikos s'est étendu et a inclus les deux saisons supplémentaires. Les deux ont l'intérêt d'avoir pris en compte des facteurs de confusion

possibles dans l'estimation d'effet du vaccin, en prenant en compte l'âge, le sexe, l'ethnie, la race, la région, la semaine, un indice de fragilité et de Charleston également.

Les comparateurs sont différents. Que ce soit l'intervention qui utilise un vaccin tri ou quadrivalent, on l'a déjà vu, les comparateurs sont variables. Cela explique pourquoi on a après un petit nombre d'études sur chaque estimation, non seulement parce que le critère de jugement n'est pas le même selon les études et qu'en plus, le comparateur n'est pas le même. Il y a des études qui se sont comparées à l'absence de vaccination, certains à des vaccins trivalents enfin certains, plus rarement, à des vaccins à haute dose.

Ici le résultat que j'ai résumé sous forme de *forest plot*, vous voyez que quand on regarde versus les hospitalisations ou consultations pour grippe, puisque c'est le critère qui est mis en avant sur le fardeau de la maladie pour le système de santé, notamment en France, on voit qu'effectivement, l'efficacité relative du vaccin adjuvanté, par rapport à un vaccin non adjuvanté est de l'ordre de 15 à 20 %, maximum 25 %.

Les limites pour les méta-analyses c'est une très grande hétérogénéité des études, avec là encore le poids important d'une seule étude, notamment pour Coleman qui n'a été publié que sous forme de poster, avec une qualité qu'on peut considérer comme plus suspecte. Pour les études de cohortes, je pense qu'elles sont tout de même de bonne qualité, même si on peut mettre en avant des biais liés à des études rétrospectives en utilisant des diagnostics CIM-10 et l'exclusion de sujets qui avaient reçu des vaccins simple dose pour Imran.

Globalement, je suis assez d'accord avec la conclusion de la cheffe de projet du SESPEV sur le fait qu'il y a une très grande hétérogénéité sur l'estimation de l'efficacité relative du vaccin adjuvant par rapport aux vaccins à haute dose. C'est la même chose pour le vaccin à haute dose versus le vaccin à simple dose. En ce qui concerne l'estimation du fardeau de la maladie en termes d'hospitalisation évitée, je tiens à signaler qu'il y a un paramètre qui me semble important dont on a mal étudié l'impact, c'est la couverture vaccinale. Cela me semble être un paramètre important. Enfin, quantifier le nombre d'hospitalisations évitées en ne s'intéressant qu'aux hospitalisés, forcément, on n'aboutit pas au même résultat que si on enlève le focus, comme une espèce de loupe, sur les hospitalisations. Mais si on s'intéresse à la population globale de tous les individus vaccinés, le nombre d'hospitalisations évitées n'atteint absolument pas ces mêmes hauteurs. À moins de vacciner peut-être beaucoup de gens et on en revient toujours à la même chose, c'est que le paramètre important, c'est la couverture vaccinale.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci Sylvie. Les questions. Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT. - La question va dans la continuité de ce que vient de dire Sylvie. Madame Murat, vous avez regardé les hospitalisations qui ont augmenté. Vous avez raison. En pratique, on le voit maintenant, quand les patients arrivent aux urgences pour un problème infectieux, ils ont systématiquement la triplex. On sait si c'est Covid, VRS ou grippe, donc forcément, le nombre a considérablement augmenté. Mais après dans l'analyse du PMSI, comment vous faites quand le diagnostic grippe a été confirmé, pour savoir si les patients étaient vaccinés ou pas vaccinés ?

M^{me} MURA.- Pour ces données, Daniel, veux-tu bien répondre ?

M. LEVY-BRUHL.- Oui, je peux faire deux ou trois remarques ? Dans le PMSI, bien entendu, on n'a pas l'information sur le statut vaccinal, mais cela ne remet pas en cause l'estimation du fardeau de la maladie. Parce que ce sur quoi nous sommes partis, c'est bien le nombre d'hospitalisations réellement observées.

J'en profite pour faire deux ou trois remarques par rapport à ce qui vient d'être dit. Certes, la différence de risque est minime puisque dans les méta-analyses, on passe en gros d'un risque de 1,1 en population générale d'être hospitalisé pour une grippe quand on est un senior versus 0,8 selon le type de vaccin. Avec les vaccins adjuvantés, on descend à 0,8. Cela fait bien que 0,3 % comme différence de risque. Mais 0,3 % de différence de risque appliquée à des millions de personnes vaccinées, cela se traduit en milliers d'hospitalisations évitées. Le calcul est assez simple à faire. D'ailleurs, le 0,8 et le 1,1 se traduisent par une efficacité vaccinale relative de 27 %. On est tout à fait dans l'ordre de grandeur des paramètres que nous avons utilisés dans notre modélisation.

Par rapport à ce qui vient d'être mentionné, je ne suis pas complètement d'accord avec le calcul. Je ne sais pas jusqu'où vous avez eu accès aux détails du calcul ou juste au tableau qui vous a été présenté. Mais le calcul tel que nous l'avons effectué, ce n'est pas une réduction des hospitalisations parmi les hospitalisations, c'est bien une réduction des hospitalisations en population générale. La couverture vaccinale qu'il faut utiliser pour ce calcul, ce n'est pas le statut vaccinal des personnes hospitalisées, c'est bien la couverture vaccinale de la population qui nous intéresse, c'est-à-dire les 65 ans et plus. Le 0,5 %, c'est exactement le niveau actuel de couverture vaccinale des 65. On repart de ce niveau, de l'efficacité actuelle du nombre d'hospitalisations observées dans la population générale pour estimer ce qu'aurait été le nombre d'hospitalisations attendus en population générale. On n'est pas à l'hôpital, on est bien sur l'impact en population générale. Une fois que l'on a cette estimation du nombre de cas attendus, c'est-à-dire les hospitalisations actuellement observées, plus l'estimation que l'on a fait des hospitalisations actuellement évitées avec les vaccins standards, une fois que l'on a le fardeau hors vaccination, on peut appliquer l'efficacité vaccinale des nouveaux vaccins, la couverture vaccinale des nouveaux vaccins, et on arrive à l'estimation d'un bénéfice additionnel.

Effectivement, dans l'hypothèse de base, j'ai fait l'hypothèse que grâce à la communication autour de cette vaccination faite avec des vaccins améliorés, on peut espérer un petit gain de couverture vaccinale. On peut remettre en cause cette hypothèse, mais même si on reste sur la couverture vaccinale de 50 %, dans l'hypothèse de base, au lieu de 3 000, on aurait 2 000 hospitalisations évitées si la couverture vaccinale ne bouge pas. J'ai peine à croire que l'utilisation des vaccins améliorés n'aurait pas un petit effet sur l'adhésion et donc la couverture.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Ilhem.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Bonjour, ma question s'adresse à la CTV. Je sais que vous intégrez des dimensions économiques et d'efficacité dans vos avis. Pourriez-vous nous confirmer que c'est bien efficient ici ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne sais pas qui peut répondre du côté CTV, du côté SESPEV.

Un chef de projet SESPEV, pour la HAS.- Pour cette évaluation, la dimension médico-économique n'a pas été réalisée. Il va y avoir un passage en CEESP pour un avis d'efficacité, mais pour la recommandation, il n'y a pas eu d'avis médico-économique.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est la réunion de la commission de transparence là.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais la question est tout de même importante par rapport à la recommandation apportée par la CTV.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Au regard de la recommandation préférentielle de ces vaccins.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Le chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Excusez-moi d'abord, Docteur Lévy-Bruhl, j'ai oublié de mentionner votre nom dans le diaporama. C'est simplement pour préciser les choses. Les estimations qui ont été avancées, c'est ce qu'on a reçu hier, mais ont-elles été présentées en CTV le 18 ?

M^{me} MURA.- En CTV, si je peux me permettre de répondre, on a eu justement les calculs qui ont été initiés par mes deux collègues rapporteurs. C'est ce que j'ai exprimé tout à l'heure. Le docteur Sylvie Escolano et Claire Houbaud ont fait un calcul qui était plus simple, qui ne prenait pas de différentes hypothèses. Suite à cette CTV, on a demandé justement à Monsieur Lévy-Bruhl, qui est spécialiste et qui a les données consolidées de Santé publique France, de faire un calcul plus complexe et avec un détail plus complet que ce qui a été fait par les rapporteurs pour avoir une estimation plus fiable des chiffres à présenter dans le rapport final.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. J'ai une question qui est peut-être simple ou compliquée, mais je trouve très important que l'OMS fasse cette recommandation. Savez-vous, côté SESPEV, quelles ont été les bases sur lesquelles ils ont construit cette recommandation ?

M^{me} CREMIEUX.- Je peux peut-être répondre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Vas-y Anne-Claude.

M^{me} CREMIEUX.- Ce sont les mêmes que nous, c'est-à-dire celles qui ont été reprises par l'ensemble des pays, c'est-à-dire les efficacités relatives sur les infections de 24,2 % et les efficacités relatives des hospitalisations qui, comme ça a été d'ailleurs très bien redit par tout le monde, varient entre 15 et 25 %. Ce sont d'ailleurs les efficacités relatives que Daniel a reprises dans ses calculs.

Je crois que l'ensemble de ces présentations permet de confirmer ce que vous avez d'abord déjà dit en 2020, parce que je vous rappelle que les conclusions de la CT en 2020, c'était de reconnaître la réalité de la réduction relative sur les infections de ce vaccin augmenté. J'ai repris la façon dont vous l'avez commentée et conclue. D'ailleurs, c'est la même chose qui apparaît dans nos conclusions de la CTV de 2020. C'est donc reconnaître la réalité de la réduction relative sur les infections de 24,2 % et sur les hospitalisations de 8 à 27 %. C'est exactement ce qui vous a été présenté aujourd'hui.

Je rappelle qu'il y a eu tout de même deux méta-analyses, dont une méta-analyse qui se base uniquement sur des essais randomisés et contrôlés, ce qui est assez exceptionnel. L'ensemble de ces deux méta-analyses a conclu le bénéfice sur les infections et sur les hospitalisations. Je tenais à en faire état, puisque vous n'en avez vous-même pas fait mention quand vous avez parlé des conclusions de 2020.

Les associations ont remarquablement bien mis en évidence les conséquences de la grippe qui dépassent largement un nombre d'hospitalisations, si on considère tout ce qu'elles vous ont témoigné. Simplement faire une infection pour la grippe pour les personnes qui ont des comorbidités, ce n'est pas seulement être hospitalisé ou pas, c'est toutes les conséquences que cela peut avoir sur l'état de santé de façon générale. Et ce qu'elles ont exprimé, c'est très intéressant parce que ça rejoint exactement la raison pour laquelle les conséquences de la grippe sont sous-estimées, c'est que ce n'est pas seulement l'infection aiguë, c'est tout le cortège de décompensation des comorbidités.

C'est pour cette raison que dans le monde, d'une façon générale, tout le monde s'accorde à dire que les conséquences, le poids de la grippe est totalement sous-estimé. Je dois dire que nos collègues américains ont des chiffres qui dépassent largement les nôtres. Et quand je parle de chiffres qui dépassent largement les nôtres, je prends en compte le fait qu'ils ont une population qui est six fois plus importante.

On est vraisemblablement pour les hospitalisations, je parle évidemment des personnes de 65 ans, au minimum entre 30 000 et 40 000, et vraisemblablement, ça dépasse 40 000. Peut-être que cette année, on est à 60 000.

Quant au nombre de morts, la raison pour laquelle nous n'avons pas retenu que c'était un critère, ça a été extrêmement bien dit par tout le monde. Aujourd'hui, il est extrêmement difficile de savoir quels sont les décès liés à la grippe pour ces deux raisons : l'absence ou quasi absence de tests qui sont faits avant le Covid et le fait que la plupart, on peut le dire, 80 % des gens décèdent après la phase aiguë. Une étude qui a été faite aux États-Unis a montré que même lorsque le diagnostic de grippe était fait à l'hôpital, on passait à côté de 50 % des gripes dans les certificats de décès.

Soyez conscients de l'importance du poids de la grippe en France, et du fait que ces estimations qui ont été prises de 15 à 27 % représentent pour nous un réel progrès. Je dirais même que ce n'est pas comme si on avait le choix, c'est aujourd'hui le seul qui est à notre disposition pour essayer de baisser l'impact de la grippe.

Vous avez posé une question sur l'impact médico-économique. Pour différentes raisons, cela n'a pas été dans le périmètre de ce qui est aujourd'hui analysé. Néanmoins, les études existent. Il existe une étude qui a été faite en 2020 par nos collègues de l'*Imperial College* avec l'ensemble de leurs partenaires européens et qui a montré que l'utilisation des vaccins augmentés était efficiente, avec une efficience, un poids et un impact qui se rapprochent de celui qui serait obtenu si on vaccinait tous les enfants. Il y a des données qui vont très clairement dans le sens de l'efficience sur l'impact sanitaire. Mais c'est vrai que cela n'a pas fait l'objet du périmètre de l'évaluation. Cela le sera à la Commission d'après.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Il y a un problème parce que la salle est déconnectée.

M. Le Pr COCHAT, Président. - On a été déconnectés pendant quelques minutes. On vient d'être reconnectés, on a raté tout ce que tu viens de dire. Tu parlais d'hospitalisation d'après les données américaines.

M^{me} CREMIEUX. - J'espère que vous avez entendu ce qu'il y a eu avant. Je voulais vous dire, pour vous rassurer sur l'efficience, qu'il y avait une très belle étude qui avait été faite par l'ensemble des experts européens dirigés par l'*Imperial College* et d'ailleurs avec participation de Santé publique France, qui avait permis de montrer que non seulement l'utilisation des vaccins augmentés permettait de réduire l'impact sanitaire de façon très significative, mais qu'en plus, c'était efficient. Ils avaient même comparé l'impact de cette intervention à celle qui pourrait être obtenue si on vaccinait, ce qui n'est évidemment pas le cas en France, l'ensemble des enfants, ce qui n'est pas fait par beaucoup de pays. C'est vous dire qu'il y a des études, très clairement, en faveur de l'efficience, mais j'ajoutais que cela n'avait pas fait partie du périmètre de notre évaluation. C'est pour cela que cela ne vous a pas été rapporté.

Pour toutes ces raisons, pour le fait qu'à ce jour, c'est un moyen à notre disposition pour diminuer l'impact sanitaire de la grippe, et que nous n'en avons pas d'autres, cela a été très bien montré sur la diapositive de l'OMS, on espère tous avoir un jour des vaccins de meilleure qualité, mais nous ne les avons pas, nous considérons que cet impact en termes de nombre absolu, en termes d'hospitalisation, en termes d'impact sur le système de soins est un véritable gain. On ne peut pas, comme cela a été très bien dit par les associations, ne pas le mettre à disposition de la population française.

Je vous rappelle qu'il y a une dizaine de pays qui l'ont déjà fait. Je sais que vous aimez beaucoup les recommandations des Allemands, les Anglais, et je rappelle ce qu'a dit Marie sur le fait que les Anglais, non seulement recommandent les vaccins augmentés, mais ils se sont positionnés, c'est très fort, contre, *against*, l'utilisation de vaccins standards chez les personnes de plus de 65 ans. Je m'arrête là.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci, Anne-Claude. Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je trouve que dans le discours qu'on entend, on entend beaucoup parler de l'importance de la couverture vaccinale, de vacciner les gens plutôt que de ne pas les vacciner, plus que la valeur ajoutée de ces nouveaux vaccins. Je me demandais aussi si on avait mis en avant tout de même les mesures de leur intolérance, surtout chez des

sujets âgés, dans la mesure où cela ne peut-il pas aussi, de façon indirecte, modifier la couverture vaccinale, justement, par la peur d'avoir de la fièvre, de mal supporter ces vaccins.

Votre optimisme quant à des campagnes d'affichage qui conduiraient à des couvertures vaccinales atteignant 70 %, me semble possiblement... Ne faut-il pas évoquer aussi une possibilité que la couverture vaccinale baisse, du seul fait justement de la crainte des effets secondaires des vaccins ? Il me semble qu'en France, on a vu au moment du Covid les difficultés qu'on avait à vacciner, y compris les soignants.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On est dans une hypothèse dans les deux sens que ce soit positif ou négatif. C'est vraiment des hypothèses pour lesquelles on n'a pas de démonstration.

M^{me} CREMIEUX.- Je vais répondre à ça. Il y a eu plusieurs enquêtes qui ont été faites sur la raison pour laquelle les gens se faisaient vacciner contre la grippe. La première raison qui vient, c'est le fait de percevoir que le vaccin est efficace. Je crois que l'*odds ratio*, c'est 18. Ça vient largement devant toutes les autres causes. C'est vrai, en France, il y a un sentiment qui est justifié que la vaccination n'est pas très efficace. C'est très simple, c'est un sentiment qui est lié au fait que les gens font des gripes, même en dehors des vaccins. La population est sage. Elle intègre ce qu'on lui dit ou pas, mais qui est que l'efficacité de ces vaccins n'est pas très bonne.

La raison pour laquelle les Anglais se prononcent contre la vaccination standard sur l'œuf, ça a été parce que certaines années, et en particulier sur le H3N2, qui est le principal ennemi de la population âgée, on arrive parfois à des efficacités vaccinales de 0 %. Si nous, pouvoir public, commençons à dire aux gens qu'il faut que l'on fasse vacciner à 75 % avec un vaccin qui a une efficacité de 0 ou 10 %, je ne m'en sens pas capable quand on sait qu'il y a un vaccin qui peut apporter une amélioration de cette efficacité.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Cela reste encore très incertain. Vous avez présenté cela comme une certitude, mais l'efficacité relative de ces vaccins ne reste absolument pas démontrée sur toutes les études, notamment du fait, en plus, de leur source d'incertitude et de biais. On n'a pas d'essai randomisé propre qui le démontre de façon, claire. C'est ce que l'on a mis en avant, notamment le SESPEV tout à l'heure, c'est l'incertitude qu'il y a autour de cette efficacité qui, somme toute, reste tout de même relativement faible, contrairement à ce que vous dites.

M^{me} CREMIEUX.- Non, Sylvie, si tu regardes l'essai randomisé, contrôlé, publié dans le *New England Journal of Medicine*...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais il a été extrêmement critiqué, cet essai, puisque c'est le seul à avoir trouvé un résultat pareil. La méta-analyse le met comme un *outlier* inexplicable. Ils sont très critiques.

M^{me} CREMIEUX.- Ce que tu racontes est inexact. Cet essai qui a été fait sur les infections documentées, c'est l'essai randomisé de base, vous l'avez même repris et porté dans vos

conclusions de la CT. Encore une fois, vous avez reconnu la réduction relative sur les infections de 24,2 %. Je vous cite.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On ne parle pas du même alors.

M^{me} CREMIEUX.- Reprenez vos conclusions, je suis désolée. Cet essai randomisé a montré une efficacité relative de 24 %, c'est un essai randomisé, contrôlé, prospectif. Que voulez-vous de mieux publié dans le *New England* ? Oui, cet effet existe. Ce que cela a complété depuis 2020, c'est que maintenant, on a la certitude que cet effet qui était visualisé sur les infections existe sur les hospitalisations. Évidemment, c'est un progrès majeur. On est d'accord que l'on cherche, c'est non seulement un progrès pour réduire les infections dans la population de plus de 65 ans, mais c'est aussi un progrès pour réduire les hospitalisations. Toutes les études vont dans le même sens.

Quand vous parlez d'hétérogénéité, ce ne sont pas nous qui sommes des infectiologues qui allons vous contredire. Bien sûr qu'il y a des hétérogénéités qui sont liées au fait, vous le savez tous, que l'efficacité du vaccin antigrippal est capable de varier selon les saisons, entre 0 % et 40 %. D'autre part, le nombre de personnes infectées par saison, vous le savez aussi, est capable de varier du simple au double. Ce qui est important dans toutes les études qui vous ont été communiquées, c'est qu'elles vont toutes dans le même sens. C'est cela qui a convaincu nos collègues étrangers, et pas les nôtres encore une fois, et c'est cela qui nous a convaincus. Je rappelle que la CTV a voté à l'unanimité moins une voix d'une pharmacienne paniquée à l'idée qu'elle n'aurait pas suffisamment testé les vaccins haute dose et adjuvantés pour ses commandes. C'est une recommandation qui a été votée à l'unanimité.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Anne Claude, merci, mais j'aimerais bien qu'on puisse donner la parole à d'autres.

M^{me} CREMIEUX.- Mais je réponds, parce qu'il y a de quoi répondre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Daniel voulait intervenir. Il y a peut-être d'autres commentaires. Ensuite, on clôt cette discussion. Daniel.

M. LEVY-BRUHL.- Deux points très rapide. D'une part, je voudrais renforcer le message qui a été déjà formulé concernant le fait que nous sous-estimons énormément le poids de la grippe. On a des données récentes qui ont montré l'impact très significatif de la grippe sur les pathologies cardiovasculaires, en dehors même de la pathologie respiratoire. Des données très récentes qui ont montré également que la vaccination contre la grippe prévient la survenue des accidents cardiovasculaires, y compris les infarctus du myocarde, les AVC. Ça, bien entendu, les données épidémiologiques que nous avons utilisées ne le prennent pas en compte, donc nous sommes vraiment très au-dessous, c'est le premier point.

Le deuxième point sur lequel je veux revenir, c'est la petite discussion sur ce que disent les données en termes d'efficacité vaccinale relative. J'attire l'attention sur le fait que quand on regarde un peu plus près les données et qu'on essaie de faire la différence entre les études qui ont porté sur les hospitalisations pour grippe confirmée et les hospitalisations toutes

causes. Parce que beaucoup d'études qui nous ont été présentées portent soit sur hospitalisations toutes causes, on est tout de même ravi de voir qu'il y a un petit effet, même quand on dilue l'efficacité pour les hospitalisations contre la grippe dans l'ensemble des hospitalisations. Quand on regarde les études qui se sont intéressées uniquement aux gripes confirmées virologiquement, on n'a pas vraiment beaucoup d'états d'âme sur le fait qu'effectivement, il y a un gain, lorsqu'on utilise des vaccins améliorés par rapport aux vaccins standards.

Dernier point, il y a effectivement des études qui ont montré des résultats non significatifs, malgré le fait que c'étaient des gripes confirmées, mais quand on a des intervalles de confiance comme -1 48, ma conclusion, ce n'est pas de dire que les résultats ne montrent pas d'efficacité, c'est de dire qu'il y a un défaut de puissance. Parce que -1 48, la probabilité que ce soit zéro est extrêmement faible.

Il me semble qu'il y a tout de même, sur les données d'efficacité et sur le poids de la grippe, des bonnes raisons de dire que oui, il y a un bénéfice extrêmement intéressant à considérer. D'autant plus que, comme cela a été mentionné dans la présentation, le profil de tolérance entre les deux vaccins n'est pas différent.

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

M. Le Pr LEGA, membre de la CT. - Merci beaucoup pour les différentes contributions. Ce sont des dossiers qui sont difficiles à lire, parce qu'il y a une somme d'informations rapportées qui est absolument importante. Sur les essais contrôlés et randomisés, puisqu'on mélange des mesures d'effets sur différents designs, qui ont des niveaux de preuves qui sont complètement différentes. Il y a quatre essais si j'ai bien compris, pour EFLUELDA, un essai pour FLUAD. On peut discuter des biais et des estimations, mais ne faudrait-il pas avoir une évaluation différenciée pour les deux vaccins eu égard au nombre d'essais réalisés ? C'est une question assez bête, mais je voulais avoir votre avis.

M^{me} CREMIEUX. - On peut peut-être répondre que la position des différents pays et la nôtre, parce que c'est important que vous la connaissiez. Aucun pays n'a fait de distinction, je pense, sauf un qui a dit qu'il allait prendre simplement l'adjuvanté, mais aucun pays n'a jugé que l'ensemble des données à notre disposition permettait de distinguer ces deux vaccins. Il y a des analyses récentes, dont la dernière américaine, où ils ont repris toutes les études jusqu'à 2024. Cela a été la conclusion de la CTV aussi, de dire qu'à ce stade, il est très difficile de privilégier un vaccin plutôt qu'un autre. C'était juste pour votre information que je souhaitais compléter.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT. - Merci de votre expertise.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Mathieu.

M. ROUSTIT, membre de la CT. - Merci beaucoup. C'est un peu la suite du commentaire de Jean-Christophe sur les essais contrôlés et randomisés. Je voulais avoir votre avis notamment sur celui qui a été publié dans le JAMA en 2021, qui a été réalisé chez des patients à haut

risque cardiovasculaire. C'est effectivement un de ceux qui ne montrent absolument aucune supériorité du vaccin haute dose versus dose standard. C'est probablement une population un peu différente. Je voulais avoir votre avis là-dessus.

M^{me} CREMIEUX.- Je peux répondre. Vous avez complètement raison. C'est une des rares études qui ne montrent pas de différence. Le fait qu'ils aient sélectionné des patients à très haut risque, je crois que ce sont des patients qui avaient fait des infarctus, etc., fait que cela a pu annuler la différence. Parce qu'à ce moment-là, le poids de la comorbidité, c'était vraiment des patients à très haut risque, a pu annuler la différence. C'est l'interprétation qu'on peut faire de cet essai parfaitement spécifique.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- il n'y a plus de questions ou de commentaires. Merci à Daniel, Marie et Anne-Claude. Merci et bonne fin de journée.

(Marie Mura, Daniel Lévy-Bruhl et Anne-Claude Crémieux quittent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des commentaires ?

Un chef de projet pour la HAS.- J'aimerais juste apporter deux précisions. Quand on parle notamment de la flèche des recommandations de l'OMS, il s'agit d'un article qui a été publié, il s'agit plutôt d'un *pipeline* des futurs vaccins grippe, ce n'est pas une recommandation en tant que telle.

Deuxième chose, là, je vais prendre au mot pour mot ce qui est marqué dans la recommandation par rapport aux pays qui ont été cités qui ont recommandé préférentiellement le vaccin. En l'occurrence, ce qui vous a été cité, par exemple, je vous prends l'Allemagne, Danemark, Irlande, Italie, Royaume-Uni, Suède, etc. Vous pouvez voir, par exemple, pour le Danemark de 65 à 69 ans, ce sont toujours les standard doses qui sont d'actualité, et que pour l'Irlande, l'Italie, le Danemark, au-delà, il n'y a aucune information qui permet justement d'étayer cette recommandation préférentielle, et qu'en Suède, ce n'est pas aussi clair que ça. Il n'y a aucune preuve claire qui permet de recommander un vaccin plutôt que l'autre.

Quand on dit ça, je dis aussi autre chose, c'est que là, vous avez, en l'occurrence, les mentions des pays qui ont recommandé, il n'y a pas de recommandation préférentielle en Belgique, en Norvège, en Finlande, en Roumanie, en Nouvelle-Zélande, inaudible 4.05.22 audio AM.

S'agissant des recommandations anglaises qui indiquent effectivement de ne pas utiliser les vaccins par rapport aux doses standards, c'est uniquement les vaccins faits sur œufs, c'est-à-dire que ça inclut VAXIGRIP et INFLUVAC, mais il est tout à fait possible d'utiliser FLUCELVAX dans ce groupe d'âge si les autres vaccins améliorés, c'est-à-dire adjuvantés ou haute dose, ne sont pas disponibles.

Par ailleurs, le commentaire par rapport à l'Allemagne, dans le STIKO, c'est mentionné dans le rapport qui a été fait notamment par le SESPEV pour la CTV. Ils rapportent des niveaux de

preuve très faibles par rapport aux hospitalisations. C'est mentionné par les Allemands. C'était juste quelques précisions par rapport à ce qui vous a été présenté.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Merci pour ces précisions, c'est très important. D'ailleurs, la recommandation finale de la CTV est elle-même prudente, puisqu'elle ne ferme pas du tout la porte aux vaccins à dose standard dans le dernier paragraphe.

Bien. Je propose qu'on passe au vote. Le contexte étant difficile, je ne vous donnerai pas les recommandations du bureau qui étaient dégagées, mais simplement ce qu'on proposait, c'était de mettre ensemble le vaccin HD et le vaccin adjuvanté, EFLUENDA et FLUAD. Vous avez les éléments du vote, mais nous sommes d'accord pour voter les deux en même temps. Le chef de projet va vous rappeler le vote précédent.

Un chef de projet pour la HAS.- Là, vous avez le vote pour EFLUENDA et FLUAD. EFLUENDA, pour rappel, revendique un ISP, un SMR important et une ASMR III. Précédemment, FLUAD Tetra avait un ISP, important et une ASMR V. Pour FLUAD, pour faire simple, c'est un ISP, important et une ASMR IV. Et précédemment, c'était aussi comme EFLUENDA, c'était important, V, sachant que précédemment, il n'était pas recommandé par la CTV.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je propose qu'on passe au vote. SMR, ASMR et ISP global pour les deux vaccins, EFLUENDA et FLUAD.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Avec quel comparateur ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Les comparateurs, c'est tous les autres vaccins antigrippaux, je pense.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est dans la stratégie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 voix. Concernant l'ISP, j'ai 20 voix pour. Pour le SMR, 20 voix pour important. Concernant l'ASMR, j'ai 17 voix pour V et 3 voix pour IV.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- On aimerait être identifié en tant que représentant des usagers, on aimerait être identifié, merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Très bien, merci. Êtes-vous d'accord pour qu'on adopte sur EFLUENDA et FLUAD ? OK. Il n'y a pas de souci. Ça marche.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

Anne Flu.....	15
Bricout	14
Charlston	20
Dominique	16

l'ANESTEM	17
McGovern	16
Podel	15

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