



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 mai 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.

Audition - Inscription - EFLUELDA (virus de la grippe fragmenté, inactivé) (CT-20964)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à l'audition.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Je vais faire rentrer les personnes du laboratoire.

(Anne-Claude Crémieux, Hélène Bricout, Professeur Olivier Hanon, Professeur Odile Launay, Camille Salamand rejoignent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, messieurs, dames de Sanofi. On se réunit à nouveau parce que lors de la dernière séance du 15 avril, un avis avait été émis conjointement d'ailleurs pour les deux vaccins dont on parlera pendant cette audition, vous EFLUELDA chez Sanofi et le vaccin FLUAD chez Vifor France. Un doute sur la régularité de la procédure lors de l'audition avait été mis en évidence. De ce fait, vous avez été informé et vous avez maintenu votre souhait d'être auditionné. Les conclusions de cette seconde audition se substitueront à l'avis qui avait été émis le 15 avril.

Je vais vous laisser la parole. Vous aurez 15 minutes de présentation précise et 10 minutes de présentation précises aussi. Je demande à tout le monde, aussi bien à vous qu'à nous, de tout faire pour respecter le timing. Auparavant, le rappel va nous être fait par notre chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tout le monde. Vous allez revoir aujourd'hui, en audition des vaccins EFLUELDA et FLUAD, des vaccins améliorés pour la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Comme dit par Pierre, nous allons voir séquentiellement EFLUELDA, le vaccin hautement dosé, et FLUAD, le vaccin adjuvanté. Pour rappel, on voit ces vaccins dans le contexte du changement du passage des vaccins quadrivalents aux trivalents souhaité par l'OMS pour la saison vaccinale 2025-2026 avec un passage de deux souches A plus deux souches B à deux souches A plus une souche B.

Pour rappel, la CT s'est prononcée et la HAS a émis des recommandations concernant les vaccinations des personnes de 65 ans et plus, en recommandant préférentiellement les vaccins EFLUELDA et FLUAD par rapport aux vaccins dits dose standard. Il n'y a pas dans les recommandations de distinction entre les vaccins EFLUELDA et FLUAD et la recommandation n'exclut pas l'utilisation des vaccins dose standard.

Pour rappel, pour les vaccins dose standard, vous les aviez vus à la CT du 12 février 2025, c'est VAXIGRIP, INFLUVAC et FLUCELVAX qui peuvent être administrés chez l'enfant comme chez l'adulte au-delà de 65 ans. En l'occurrence, vous avez vu pour la première fois en CT, EFLUELDA, le vaccin de Sanofi et FLUAD, le vaccin de Vifor, le 26 mars dernier. EFLUELDA est un vaccin hautement dosé, FLUAD est un vaccin adjuvanté.

Les critères de jugement qui ont été retenus par la CTV, entre autres pour l'élaboration des recommandations, pour rappel, étaient des critères hiérarchisés, avec en l'occurrence comme premiers critères : la réduction du nombre de décès, ensuite nous avons la réduction du nombre d'hospitalisations, puis viennent d'autres critères, à savoir la réduction du nombre de

passage aux urgences, la réduction du nombre de cas de grippe confirmés en laboratoire, la réduction du nombre de syndromes grippaux confirmés pour syndrome grippal, enfin la réduction du taux de déclin fonctionnel.

Pour rappel, l'objectif de la stratégie vaccinale antigrippale est de réduire les formes graves et les décès attribuables à la grippe.

Pour l'audition du laboratoire Sanofi, je rappelle les conclusions précédentes de notre séance du 26 mars 2025. Vous avez accordé un ISP, un SMR important et une ASMR V dans la stratégie versus les autres vaccins. Vous avez retenu que les données issues de la littérature suggéraient une efficacité supérieure à celle des vaccins dose standard, mais avec un faible niveau de preuve en raison de résultats hétérogènes, une taille d'effets relatifs par rapport aux vaccins dose standard au mieux modeste, une absence d'impact supplémentaire démontrée sur la réduction des décès, une absence de démonstration suffisante en matière de taille d'effets par rapport au vaccin FLUAD. Vous avez noté l'intérêt supposé d'un vaccin antigrippal à haute dose par rapport au problème d'immunosénescence qui peut impacter les personnes de 65 ans et plus.

Je passe la main au laboratoire.

M^{me} BRICOUT.- Bonjour à tous. Je suis responsable affaires médicales chez Sanofi Vaccins et aujourd'hui je serai accompagnée pour cette nouvelle audition du professeur Odile Launay qui est infectiologue à l'APHP, du professeur Olivier Hannon qui est gériatre à l'APHP, ainsi que de ma collègue Camille Salamand qui est biostatisticienne chez Sanofi.

Nous vous demandons aujourd'hui une ASMR IV pour notre vaccin haute dose comparé au vaccin dose-standard. Rapidement, pour rappel, le vaccin EFLUELDA, comme on vous l'a expliqué, est un vaccin haute dose, il contient quatre fois plus d'antigènes que le vaccin classique standard dose. Il a été développé pour pallier à l'immunosénescence qu'on observe dans la population des 60 ans et donc plus et une moindre efficacité des vaccins standard dans cette population.

Le vaccin EFLUELDA, sous sa forme trivalente, en suivant les recommandations de l'OMS, a obtenu une AMM trivalente fin d'année dernière. Dans ce contexte, nous avons soumis une demande de primo-inscription à vos services en juin 2024, complétée par un addendum en février 2025. Primo-inscription, effectivement, parce que EFLUELDA, sous sa forme trivalente, n'a jamais été évaluée par la HAS. Pour cette raison, il nous semble vraiment important de considérer l'ensemble des données qui sont disponibles pour ce vaccin et dont on va vous parler ensuite. Ces données ont permis, comme vient de le rappeler votre collègue, une recommandation préférentielle émise tout récemment par la HAS d'utilisation des vaccins, dont le vaccin EFLUELDA, par rapport aux vaccins standard dose chez la population des adultes de 65 ans et plus.

Dans la présentation qui va suivre, nous allons vous présenter les éléments qui soutiennent notre demande d'ASMR IV pour EFLUELDA, étant donné dans un premier temps de sa supériorité clinique, qui est démontrée dans le cadre des essais randomisés et contrôlés ;

confirmé par des études observationnelles, avec un haut niveau de preuve ; des résultats qui sont concordants et homogènes au cours d'études conduites sur plus de 12 saisons, et dans un contexte où le besoin médical reste insuffisamment couvert dans cette population d'intérêt des personnes âgées de 65 ans et plus.

Je vais passer la parole au Professeur Olivier Hanon.

M. HANON.- Bonjour à tous. Je suis professeur de gériatrie, PU-PH à l'Université Paris Cité, ancien président de la société française de gériatrie. Je vous remontre les données que l'on connaît sur la gravité de la grippe dans notre population âgée. Si l'on prend la moyenne des saisons des dix dernières années, 20 000 hospitalisations pour grippe, 9 000 décès liés à la grippe, ça fait 3 fois plus que les accidents de la route, et si vous regardez le taux de mortalité, c'est essentiellement 93 % des personnes de plus de 65 ans.

Ce qui est intéressant de bien avoir à l'esprit, et c'est ce que l'on voit en clinique quotidienne, c'est que la grippe, ce n'est pas uniquement les infections respiratoires, mais c'est une décompensation d'autres pathologies qui sont fréquentes. Plus on est âgé, plus on a de comorbidités, et vous voyez que la grippe, c'est des décompensations cardiaques, dix fois plus d'infarctus, huit fois plus d'AVC, augmentation de l'insuffisance cardiaque, déstabilisation des diabètes.

Il y a quelque chose que l'on ne voit pas dans les données habituelles, parce que ce n'est pas retranscrit dans les données de Santé publique France, c'est la perte d'autonomie. Un patient âgé qui rentre pour une grippe, il était autonome au début, il est hospitalisé, il reste en moyenne douze à quinze jours, et quand il sort, il a perdu son autonomie. Il ne peut plus se déplacer aux toilettes seul, manger seul et il faut le faire rentrer à la maison avec des aides. Il y a toute une notion de cette perte d'autonomie qui est absolument majeure.

Toutes ces complications dont je vous parle, c'est mathématique, vont augmenter en raison de la transition démographique qui nous attend. 2026, c'est l'année prochaine. On revient 80 ans auparavant, on est en 1946. 1946, c'est le baby-boom, les Français font deux fois plus d'enfants. À partir de l'année prochaine, on va avoir deux fois plus d'octogénaires fragiles qui arrivent. Pour éviter les problèmes pendant les périodes hivernales, il faut absolument mettre le paquet sur la vaccination, vaccination de la grippe et avec des vaccins qui sont les plus efficaces.

Je passe la parole au Professeur Launay.

M^{me} LAUNAY.- Merci, Olivier. Je vais présenter les données du développement clinique de ce vaccin fortement dosé, qui est un vaccin maintenant relativement ancien. Cette première étude est l'essai pivot, qui est un essai d'efficacité clinique randomisé, contrôlé en double aveugle, versus un comparateur actif qui était ici le vaccin grippal à dose standard. Dans cette étude conduite aux États-Unis, environ 32 000 personnes âgées de 65 ans et plus ont été randomisées et suivies sur deux saisons consécutives. Il s'agissait de sujets âgés en moyenne de 73 ans. L'objectif de l'étude étant de démontrer la supériorité clinique du vaccin fortement

dosé versus le vaccin de référence sur la prévention des grippes confirmées virologiquement, toutes souches confondues sur deux saisons consécutives.

Les données qui sont présentées sont des données d'efficacité relative puisqu'il n'était pas possible de conduire un essai versus placebo dans une population à risque, et pour laquelle existait déjà un vaccin avec une efficacité relative calculée à 24,2 % avec des intervalles de confiance qui vont de 9,7 % à 36,5 %. En sachant que le critère qui avait été envisagé pour démontrer la supériorité était d'avoir une efficacité avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de plus de 9,1 %.

Si on transcrit cela en termes de nombre de grippes évitées, cela permet de démontrer que le vaccin fortement dosé par rapport au vaccin standard dose permet d'éviter environ le quart des cas de grippe qui n'est pas prévenu par le vaccin standard dose.

Ici, c'est juste pour remonter le détail des données sur les années consécutives et sur les différentes souches.

Une deuxième étude qui est extrêmement intéressante aussi pour ce qui nous intéresse, est l'efficacité du vaccin fortement dosé par rapport au vaccin standard dose chez des personnes âgées institutionnalisées. On est là aussi aux États-Unis, il s'agit d'un essai clinique randomisé en *cluster*, où les maisons de retraite, les institutions étaient randomisées pour recevoir soit le vaccin fortement dosé, soit le vaccin standard dose. On a eu plus de 800 maisons de retraite, des sujets âgés puisque l'âge moyen était de 84 ans. Cette étude a été réalisée sur une saison, la saison 2013-2014. L'objectif principal était de déterminer l'efficacité relative du vaccin fortement dosé par rapport au vaccin standard dose dans la prévention des hospitalisations pour causes respiratoires.

Dans cette étude, l'efficacité relative du vaccin fortement dosé est de 12,7 % pour les hospitalisations pour cause respiratoire, qui était le critère principal. L'efficacité relative était de 20,9 % sur les hospitalisations pour pneumonie et de 8 % sur les hospitalisations toutes causes confondues. Ces trois critères ressortaient significativement dans cet essai et qui confirment dans cette population très âgée institutionnalisée l'intérêt de ce vaccin fortement dosé.

Il est intéressant de voir que depuis ces essais pivots, ces essais d'enregistrement, plusieurs études et plusieurs essais ont été réalisés. Ici on a les données d'une méta-analyse reprenant les données de cinq essais randomisés du vaccin fortement dosé versus le vaccin de référence. Ces résultats montrent une efficacité relative de 23,5 % pour les hospitalisations pour grippe et/ou pneumonie, de 7,3 % pour les hospitalisations toutes causes, et une tendance à une efficacité sur les décès, même si cela n'est pas significatif.

D'autres données ensuite sont disponibles, cette fois-ci sur des données d'efficacité dites « en vie réelle » ou des données de registre. Ici figurent les résultats d'une étude française à partir de la base de données de l'assurance maladie, soit environ deux millions d'individus, personnes âgées de 65 ans et plus vaccinées contre la grippe. Il s'agit de personnes non institutionnalisées, 400 000 d'entre elles étaient vaccinées avec le vaccin fortement dosé, il

s'agit d'une étude qui a repris les données de la saison 2021-2022 avec un objectif de pouvoir déterminer l'efficacité relative du vaccin fortement dosé par rapport au vaccin standard dose. Le critère de jugement utilisé pour cette étude était la survenue d'une hospitalisation avec un codage grippe. Ce qui est intéressant dans cette étude, c'est de voir que l'on retrouve les mêmes résultats que ce qui avait été vu dans l'essai pivot de phase III qu'on a vu juste avant, avec une efficacité relative qui est ici de l'ordre de 23 %.

On peut avoir l'impression qu'il y a une certaine hétérogénéité dans les différentes études, mais c'est lié vraiment aux caractéristiques de la grippe, à l'épidémiologie de la grippe et à l'adéquation des souches vaccinales au virus circulant. Ce qui a été mis en évidence, et qui est présenté ici, c'est que finalement, même si les résultats peuvent être hétérogènes, ils sont tous en faveur du vaccin fortement dosé, que ce soit pour la supériorité sur les décès, en termes de supériorité sur les hospitalisations, les hospitalisations avec passage aux urgences ou encore les cas de grippe. Quel que soit finalement le critère ou l'étude présentée, toutes ces données vont dans le sens de l'intérêt d'un vaccin fortement dosé dans la population des sujets de plus de 65 ans.

Je vais repasser la parole à Olivier Hanon.

M. HANON.- Ici ce sont les données de cette année. Vous avez su que la grippe cette année a été sévère. Vous voyez le taux d'hospitalisation des plus de 65 ans, 18 000 hospitalisations chez les plus de 65 ans, et c'est probablement sous-estimé, parce qu'on ne fait pas toujours des prélèvements pour être sûr du diagnostic. Cette année, en France, on n'avait que des vaccins dose standard. Quand on prend les données du réseau RELAB, chez les plus de 65 ans, l'efficacité vaccinale du vaccin dose standard cette année, c'est 22 %. Tout âge confondu, c'est 42 %, donc on voit bien que le dose standard chez les patients les plus âgés, en raison de l'immunosénescence, il y a 22 % seulement d'efficacité.

Si on calcule, en prenant cette efficacité très faible cette année de 22 %, si on avait eu à disposition un vaccin haute dose, prenant en compte les résultats que nous a montrés le Professeur Launay, on aurait eu une efficacité vaccinale de 41 % chez les plus de 65 ans, au lieu des 22 %.

D'ailleurs, quand on compare avec d'autres pays, qui ont des vaccins améliorés, notamment le vaccin haute dose, quand on regarde les données aux États-Unis, au Canada, on a une efficacité vaccinale qui a été cette année entre 40 % et 50 %, donc supérieure aux 22 % en France. Si on regarde en Allemagne, la particularité, c'est que tous les patients de plus de 65 ans reçoivent le vaccin haute dose, le vaccin EFLUELDA, et vous voyez que les efficacités vaccinales sont autour de 55-65 %.

Je reprends le tableau qui a été fait par la HAS dans sa recommandation du mois d'avril, où il y a un calcul des estimations du nombre d'hospitalisations évitées avec les vaccins améliorés. La ligne du bas, c'est le vaccin EFLUELDA haute dose, et vous voyez, en fonction des différents scénarios : le scénario hypothèse basse, 1 250 hospitalisations évitées, hypothèse haute, 8 400 hospitalisations pour grippe évitée. C'est majeur puisqu'on a de plus en plus de personnes âgées qui arrivent et actuellement de moins en moins de soignants, de moins en

moins de lits d'hospitalisations. Dans mon service, on va fermer 100 lits, par exemple. Donc, toute hospitalisation évitée est absolument majeure.

Si on prend d'autres modélisations, une moyenne des saisons entre 2010 et 2019, l'utilisation de vaccins haute dose avec une couverture vaccinale, comme on en a en France, autour de 50 %, cela permettrait d'éviter 1 700 hospitalisations grippe, ça fait 15 000 journées d'hospitalisations. Et si on prend, ce que je vous disais au début, les décompensations associées à la grippe, notamment cardio-respiratoire, c'est 13 000 hospitalisations évitées, ça fait 138 000 journées d'hospitalisations.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va terminer, le temps imparti est terminé.

M. HANON.- Je conclus juste par le fait que la HAS a bien fait sa recommandation d'utilisation préférentielle de ces vaccins. On espère qu'en France, on va pouvoir faire bénéficier à nos patients âgés des vaccins les plus efficaces.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. C'était clair. On va entamer maintenant la discussion pour dix minutes. J'ai une première question en préambule, peut-être pour Madame Launay. Pouvez-vous nous donner votre avis sur la transposabilité des différents résultats étant donné les variations des souches concernées, et notamment eu égard à celle de cette année qui était H1N1 et des résultats qui ont été impactés finalement sur les vaccins à dose standard avec les différences de souches ? Pouvez-vous nous donner votre avis là-dessus ?

M^{me} LAUNAY.- Ce qu'on sait, et cette année est un peu différente des autres, c'est qu'habituellement, c'est plutôt avec H3N2 qu'on a une perte d'efficacité plus importante chez les sujets âgés, or c'est souvent H3N2 qui est le plus sévère chez les personnes âgées. Cette année, elle a été très particulière parce que les trois virus ont circulé. Je pense qu'on ne peut pas extrapoler ce qui s'est passé cette année. Ce que l'on voit habituellement, c'est que c'est vraiment plutôt H3N2 qui va poser des problèmes chez les personnes les plus âgées. Je ne peux pas répondre beaucoup plus que cela.

C'est une problématique de l'évaluation des vaccins grippe, d'une part parce qu'il existe un vaccin de référence, donc il ne peut pas y avoir d'évaluation versus placebo. D'autre part en fonction de la souche qui va circuler, de la population qu'on étudie et de l'adaptation de la souche vaccinale au virus qui va finalement circuler, les résultats peuvent être assez variables.

Ce que je trouve dans ce qui a été développé avec ce vaccin, c'est que, que ce soit l'essai randomisé ou les essais qui ont été conduits en vie réelle, toutes les études, tous les résultats vont dans le même sens, même si, en fonction des années et des souches, on a des résultats qui peuvent être différents, ou pas exactement les mêmes.

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

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup pour votre présentation. J'avais une question spécifique sur les populations d'intérêt qui sont les patients souffrant de maladies cardiovasculaires. Vous avez un essai qui est négatif, et un autre essai qui avait montré une

interaction qualitative avec une augmentation des événements chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires, pour votre dossier, c'est l'essai VARDANI 3.06.14. C'était ma première question.

J'avais une deuxième question, si vous me permettez, c'est que vous utilisez maintenant des essais dits pragmatiques, utilisant notamment des registres médico-administratifs pour enregistrer des événements, vous ou d'autres investigateurs, peu importe. Les industriels ont montré leur capacité à conduire des méga-essais en incluant des dizaines de milliers de patients, par exemple pour des anticoagulants directs. Pourquoi changez-vous les méthodes de réalisation des essais ? Cela peut diminuer le niveau de preuve puisque les critères d'évaluation ne sont pas toujours les mêmes, basées sur un *monitoring*.

M^{me} BRICOUT.- Peut-être que je peux commencer. Professeur Hanon et Professeur Launay, n'hésitez pas à compléter. Pour l'étude VARDANI, juste pour clarifier, pour tout le monde, si vous ne connaissez pas. C'est une étude randomisée qui a été faite chez des adultes de 18 ans et plus, hors AMM, qui avaient fait un infarctus et qui étaient scindés post-infarctus. Déjà, il y a plusieurs éléments, c'est une population très particulière en termes de niveau de risque de complication et de risque d'hospitalisation. Le deuxième point, c'est qu'on est dans une population plus jeune, où les vaccins à dose standard, les données le montrent, fonctionnent et ont de meilleures performances. Effectivement, la différence attendue entre les deux, on pense aussi que cela a joué dans les conclusions de cette étude. Je le redis, c'était une population d'études assez particulière en termes des niveaux de risque de base d'hospitalisation.

Ensuite, sur votre deuxième question, sur les études pragmatiques, vous parliez d'une étude qui a été citée dans le dossier, qui est l'étude du Danemark. La force de cette méthodologie, c'est qu'il y a une randomisation individuelle qui est faite. Nos deux groupes sont comparables et, dans la publication, c'est bien noté, la randomisation fonctionne bien. Une randomisation est faite et le suivi des événements d'intérêts et des événements cliniques se fait via les registres. Cela permet de combiner la force de la randomisation, qui permet de valider la causalité, à une taille d'échantillon qui est particulièrement large et qui nous permet de regarder, cette fois-ci, des complications et des événements plus rares, comme les hospitalisations.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Malheureusement, les hospitalisations ne sont pas si rares. C'est une évolution méthodologique qui est assez forte, étant donné que cet essai montre des effets de traitement qui sont très largement supérieurs au reste. On se demande si c'est lié à la méthodologie et si cette éventuelle surestimation pourrait être liée à cette méthodologie. Merci pour vos réponses.

M. HANON.- Je confirme l'hypothèse qu'effectivement, dans l'étude sur le cardiovasculaire, ce n'était pas vraiment une population très âgée. C'est probablement ce qui explique qu'il n'y a pas de différence sur les éléments cardiovasculaires. C'était vraiment post-infarctus, mais ce n'était pas sur l'âge.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Michel Clanet.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Dans le sens de la question qui vous a été posée par Jean-Christophe, je m'interroge sur la représentativité de la population, dans l'étude rétrospective française, de la population qui a été vaccinée par EFLUELDA. Est-elle représentative de la population générale ?

M^{me} BRICOUT.- C'est une très bonne question. Pour vous répondre, la force du SNDS, vous le connaissez, c'est qu'on est capable de capturer l'ensemble de la population française vaccinée. On a vraiment l'ensemble des 65 plus vaccinés. Par contre, la saison qui a été étudiée et qui est publiée, c'est la saison 2021-2022. Le vaccin EFLUELDA, et les données le montrent, il a été un peu plus utilisé chez des gens plus âgés, plus comorbides, en moins bonne santé, on le voit. Ça reste une étude observationnelle avec potentiellement des biais résiduels. On a vu sur ce qu'on peut mesurer dans la base de données, il est possible qu'on ne mesure pas tous les éléments de confusion. Mais comme l'a bien présenté le Professeur Launay, cette étude complète l'élément de preuve de causalité, il a déjà été démontré dans les études randomisées et contrôlées. Cette étude permet d'observer en population, en France, dans un cadre observationnel, rétrospectif, les faits qu'on peut observer.

M^{me} LAUNAY.- Je voudrais juste ajouter un point. Ces études, sur données de santé ou sur registre, apportent vraiment un plus dans le domaine des vaccins, et peut-être plus particulièrement dans le domaine du vaccin grippe. Elles permettent chaque année d'avoir une évaluation de l'efficacité des vaccins, mais elles ont évidemment un certain nombre de biais, ou de faiblesse par rapport à des essais randomisés prospectifs. Il y a maintenant, depuis très longtemps, beaucoup de groupes qui travaillent sur la façon de minimiser ces biais pour que ces études puissent être finalement interprétées avec le maximum de chances d'avoir des résultats qu'on peut prendre en considération. Il y a eu plusieurs consortiums, en particulier européens. Il existe la même chose aux États-Unis, en Australie, c'est vraiment des données qui sont extrêmement importantes, même si comme vous l'avez souligné, il y a des biais qu'on essaie de minimiser au maximum.

M^{me} BRICOUT.- Peut-être pour ajouter, une année 2 a été faite sur la saison 2022/2023, et on confirme ces données. On observe 27 % d'efficacité vaccinale relative sur la prévention des gripes, 27 % de moins d'hospitalisation pour grippe chez les 65 plus en France qui ont utilisé le haute dose versus standard dose. On a aussi exploré ce qui se passait en EHPAD via les registres et on a une diminution de l'ordre de 30 % des hospitalisations gripes chez les résidents EHPAD qui avaient reçu haut de dose versus standard dose.

M. HANON.- Comme il y a des scores de propensions, on essaie de limiter les biais, mais malgré tout, ils sont un peu plus grands, il fallait plutôt utiliser ces vaccins chez les gens les plus âgés et les plus graves, ça aurait été plutôt en défaveur de ce groupe, mais finalement, les résultats sont plutôt en faveur de ce groupe.

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

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Bonjour. Je voulais vous poser une question sur la diapositive 8, où vous présentez une efficacité et une supériorité du vaccin et, pour les souches circulantes,

celles qui ont été circulantes récemment, il n'y a pas de différence statistiquement significative sur les souches H1N1 et sur les souches Victoria P, si j'ai bien compris.

M^{me} SALAMAND.- Je vais répondre, je suis biostatisticienne. L'essai a été *designé* pour conclure sur toutes les souches confondues, donc la taille de l'échantillon a été calculée de façon à conclure sur toutes les souches confondues. Quand on découpe le calcul d'efficacité souche par souche, forcément, inaudible coupure son 3.13.45 fois la puissance attendue et on n'est pas capable de démontrer inaudible coupure son 3.13.49 sur toutes les souches. Il faut savoir que la puissance de l'essai est *drivée* par le nombre de cas et non par le nombre de sujets. On voit que sur les souches en particulier H1N1, on a un très faible nombre de cas et 10-9 dans chaque inaudible coupure son 3.14.06, ce qui explique pourquoi on n'est pas capable de conclure souche par souche.

Par contre, dans cet essai, on a aussi mesuré l'immunogénicité de toutes les souches et comparé l'immunogénicité, en réponse HAI, entre le vaccin haute dose et le vaccin standard dose. On a été capable de montrer une inaudible coupure son 3.14.24 sur la souche, y compris H1N1 et P. Cela confirme que, même si les souches H1N1, par exemple, ont peu circulé au cours de l'essai, on est confiant sur la supériorité aussi sur cette souche du vaccin.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis désolé, on va s'arrêter là. Merci beaucoup pour vos présentations et pour vos réponses à nos questions. Merci et bonne fin de journée.

(Hélène Bricout, Professeur Olivier Hanon, Professeur Quile Launay, Camille Salamand quittent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Avez-vous des commentaires résiduels ? Je vous rappelle que l'évaluation qui a été faite était CF : oui, important, V, et que la recommandation de la CTV validée par le Collège faisait malgré tout une recommandation préférentielle pour les deux vaccins aux doses placées sur le même plan. Avez-vous d'autres commentaires ? Catherine.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je voudrais reprendre les données de Sanofi. Je n'ai pas pu en parler tout à l'heure.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis obligé de faire respecter impérativement le temps.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je comprends. Sur le SNDS, le *Health Data Hub* plus exactement, parce que ce ne sont pas que les données du SNDS, il y a beaucoup d'entrepôts de données qui sont joints, notamment le PMSI et d'autres données, on peut vraiment avoir le suivi des personnes et savoir ce qu'elles deviennent derrière. Ce qui m'a intéressée sur l'exposé de Sanofi, c'est les risques de comorbidité suite à la grippe sur la personne âgée de plus de 70 ans ou 75 ans, et notamment sur le risque cardiovasculaire, sur le risque peut-être s'ils n'étaient pas en EHPAD d'y aller, et cette trajectoire peut être suivie. Je pense que cet essai est à prendre en compte. Je l'ai trouvé très probant dans la présentation. Oui, il y a une amélioration du service médical rendu. Même si elle est mineure et que c'est à la marge, je revoterai, comme j'ai voté depuis le début. Il ne faut pas mélanger la problématique de santé

publique sur la vaccination et la couverture vaccinale quand on regarde les soignants, déjà montrer l'exemple. Parce qu'on est à entre 18 et 28 % de soignants qui sont vaccinés dans les hôpitaux et les EHPAD. C'est un facteur essentiel pour amener une couverture vaccinale supérieure. Mais si le signal est envoyé que quand il y a une amélioration sur différents *endpoints*, même si elle est mineure et l'ASMR IV est mineure, je ne comprends plus rien. C'est tout ce que je voulais dire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mais tu as peut-être fait un lapsus, tu as dit que le service médical rendu est meilleur, il est déjà important, on l'avait considéré comme important. C'est l'ASMR.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je précise, l'ASMR est important en effet, mais l'amélioration, parce que c'est un essai comparatif versus un simple dose, il me semble tout de même que là, on a des preuves, parce que des données SNDS, je suis désolée, des registres, c'est probant. Il faut regarder la méthodologie, mais on peut suivre les personnes et je suis en train d'en mener un au niveau associatif et on le fait au niveau associatif. On arrive à avoir des résultats comparatifs et on peut sortir des données de là.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ilhem.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Pour revenir à la réponse du laboratoire pour la spécialité EFLUELDA où il nous dit qu'il n'était pas possible de conclure sur l'efficacité selon le type de souches, je m'interroge sur l'impact. Va-t-on vraiment pouvoir réduire le fardeau si les souches sont encore H1N1 et Victoria.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ils ont répondu que oui. Il me semble que la méthodologiste t'a expliqué qu'il pouvait étendre les conclusions à l'ensemble des souches.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- L'étude n'a pas été *designée* pour pouvoir distinguer l'efficacité par rapport au nombre.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Sur leurs données de méta-analyse, on avait noté une hétérogénéité substantielle énorme entre les études, et notamment selon les souches circulantes selon l'année où a été faite l'étude, etc. Ce sont tout de même des indicateurs indirects du fait que la souche circulante est hyper importante pour évaluer l'efficacité de ces vaccins.

Je voulais souligner sur la représentation sur EFLUELDA, je ne sais pas si vous avez remarqué, ils ont utilisé le terme d'efficacité absolue pour une mesure qui reste relative. Les Anglo-Saxons parlent d'*effectiveness* parce que c'est la mesure d'effet relative à la situation d'absence de vaccination. Eux appellent cela l'efficacité absolue. J'attire votre attention sur le fait que ce sont des efficacités relatives. Si on regarde par exemple leur diapositive 9, il y a une dissociation complète entre l'effet d'une mesure relative et l'effet d'une mesure absolue. On le voit puisque là, on a des indicateurs sur cet essai en cluster avec des effets relatifs qui sont par exemple très faibles pour les hospitalisations de toutes causes confondues puisqu'on nous dit que c'est une efficacité relative de 8 %. Vous voyez qu'on n'a besoin que de 84 patients

vaccinés pour éviter une hospitalisation. Alors qu'un effet relatif de 21 % conduit à devoir vacciner 800 personnes pour éviter une hospitalisation pour pneumonie. Tout cela pour dire que ne raisonner que sur des effets relatifs comme l'a fait notamment le laboratoire pour FLUAD et EFLUELDA, même en appelant cela des effets absolus, me semble réducteur et n'apporte pas d'informations sur le nombre de sujets qui vont effectivement ne pas être hospitalisés grâce aux vaccins.

On part d'un taux tellement faible, quand on regarde aussi les diapositives sur FLUAD qu'on vient de voir, je ne sais pas si vous avez remarqué. On nous donne une efficacité relative de 25 % sur les hospitalisations liées à la grippe, et quand vous regardez le pourcentage de sujets avec évènements, c'est 0,1 %, 0,1 %, 0,1 %, ça ne vous choque pas ? Cela prouve bien que la mesure d'effet absolu est très faible et qu'il faut beaucoup de sujets à vacciner pour éviter une hospitalisation. C'était ça le sens, je pense, du vote de la fois dernière. C'était d'une part la grande hétérogénéité d'effets et on ne nous présente que les résultats qui sont positifs. On peut vous montrer d'autres diapositives avec toutes les études publiées qui montrent des tailles d'effets bien moindres et qui ne sont pas significatives. D'abord, il y a un biais de *reporting* évident, et le fait qu'un effet relatif ne nous informe pas sur ce que j'appelle la mesure absolue de l'effet, c'est-à-dire la réduction effective de l'incidence de l'évènement.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Ça me fait poser la question de ce qu'on appelle dans ce cadre la quantité d'effets. Albert a mis en évidence le nombre de personnes qu'on vaccinait pour éviter une hospitalisation pour pneumonie.

Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Mathieu a mis en avant dans un tout autre contexte un *HR* à 0,16, en se disant qu'on était en train de se dire qu'effectivement, là, c'est 84 %, c'est important, ce n'est pas important, etc. Mais ne pas raisonner sur le nombre d'évènements attendus me semble problématique dans une situation où tout de même ici, ce qui est mis en avant, c'est justement le volume d'hospitalisation, etc. C'est d'autant plus important dans ce contexte où ce qui est mis en avant, c'est une mesure non pas individuelle de réduction de risques individuels, mais une mesure de santé publique. C'est pour cette raison que ça nous choque.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Oui, mais je n'avais pas fini ma phrase. Ce qui m'ennuie, ce n'est pas le nombre de personnes qui auraient été vaccinées « pour rien », c'est le résultat. Je donne mon avis, je ne dis pas que c'est forcément le meilleur, mais je donne mon avis. C'est un autre aspect, mais ce n'est pas l'aspect dont on discute, ce n'est pas à nous de discuter de cet aspect du prix. Ce qui m'importe, c'est finalement le nombre absolu. Le nombre relatif, je trouve qu'il n'y a pas beaucoup de sens clinique, c'est le nombre absolu. Je renvoie la question, à partir de quel nombre absolu on considérera qu'il y a une quantité d'effets qui permette d'être significativement supérieur ? Vous n'êtes tout de même pas très d'accord là-dessus, il n'y a pas de définition, c'est un peu subjectif.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Tu peux interroger Jean-Christophe qui manie des NNT à longueur de journée, des NNT de l'ordre de 800, c'est tout de même extrêmement...

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Dans le cadre d'une prescription individuelle, s'entend, c'est-à-dire que le patient est en face de vous, quand il a des NNT à 2, 3, 4, 5, on considère que le bénéfice pour le patient est immédiat, évident, fort. Dans les thérapeutiques, malheureusement, en prévention primaire voire secondaire, en cardiovasculaire, on est autour de 10, 15, ce qui commence à faire beaucoup, c'est-à-dire qu'il faut faire beaucoup de prescriptions pour diminuer un événement. Pour la réduction de la mortalité dans l'apixaban, comparativement aux AVK, on était 1 sur 250, donc il faut traiter toute sa patientèle pour éviter un événement, ce n'est plus une stratégie individuelle dans le cadre d'une prescription, c'est une stratégie de santé publique populationnelle. Quand vous êtes sur les chiffres que vous indiquez, 800, c'est une stratégie de santé publique, c'est-à-dire que finalement, le médecin n'est plus dans une relation individuelle avec un patient, il se conforme aux recommandations nationales pour diminuer le fardeau d'une maladie sur le système de santé, sur un point de vue médico-économique, un nombre d'événements décalqués de multiplication sur des très gros nombres tels que vous le faites. Vous multipliez des petits nombres, qui est l'effet thérapeutique intrinsèque de la molécule, avec des très grands nombres, qui est évidemment l'ensemble d'une population telle que la nôtre soumise au fardeau de la grippe qui touche des dizaines de millions d'individus.

Pour répondre simplement, c'est colossal. Quand je suis en face d'un patient pour la grippe, je ne peux pas lui dire « vous, individuellement en face de c'est impératif que... », je dis « statistiquement, sur la moindre considération et sur ce que vous ressentez autour du vaccin, du fardeau de la grippe, je vous propose, ce vaccin est efficace, statistiquement. » On ne veut pas une obligation comme pour la rougeole où on sait qu'il va se passer des choses très graves si l'ensemble de la population n'est pas exposée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Deux autres interventions seulement parce qu'on n'aura pas le temps après. Catherine et Benoît.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Juste pour dire qu'effectivement, on peut raisonner sur l'ensemble de la population, mais au niveau des hospitalisations, cela a un impact sur les autres patients qui ont d'autres pathologies. Si on ne vaccine pas ou que l'on dit « il va falloir vacciner x personnes pour avoir une diminution », mais cet hiver, il y a eu des plans blancs avec des pertes de chance d'autres personnes qui ont d'autres maladies, qui sont vaccinées et qui n'ont pas pu rentrer à l'hôpital. C'est juste ça. C'est l'impact sur la santé publique.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Catherine, tu ne peux pas faire de lien comme ça.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je n'ai pas terminé.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Tu n'as pas le droit.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Ce n'est pas possible.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Laisse-la s'exprimer.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je suis désolée, je suis dans mon rôle et je fais de la prévention de la santé publique. Aujourd'hui, ce que j'entends et ce que j'ai entendu depuis

le début, c'est qu'il y a une amélioration mineure comparée au vaccin simple dose. Derrière, il y a un enjeu de santé publique. Quand je vous entends, au regard du peu d'efficacité du simple dose, autant leur dire « écoutez, ça ne sert à rien, ne vous vaccinez pas » c'est tout. Je me demande à quoi ça sert d'auditionner des laboratoires, de faire tant d'essais, tant d'études, si au bout du compte, quand on voit une amélioration, même mineure, ce n'est vraiment pas acté. C'est tout ce que je voulais dire. Je peux aussi m'exprimer. Merci, je n'ai pas besoin de réponses.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- La réponse, je la donne tout de même. On a une doctrine. Cette doctrine a des seuils. Il y a des définitions. Sinon, ça ne sert à rien de faire une doctrine et on met ASMR I à tout le monde et l'affaire est réglée. Il y a des différences tout de même. Entre IV et V, il y a une différence. Je considère que le passage à IV ne se justifie pas.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est une discussion trop spécifique. Je passe la parole à Benoît. Après on passe au vote.

M. Le Dr PILMIS, membre de la CT.- C'était juste une remarque assez rapide parce qu'on a dit en effet qu'il fallait vacciner potentiellement 800 patients pour éviter un événement. Je voulais juste qu'on garde bien en tête que c'est une population pour laquelle l'indication est de vacciner tous les plus de 65 ans, ce qui représente un nombre conséquent de patients. La question qui va aussi tomber, c'est dans cette population qui doit être vaccinée, quel vaccin on leur conseille, sachant qu'il y en a un on on a dit qu'en vaccinant 800, on évitait une hospitalisation ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est vrai, mais encore une fois, la Commission doit respecter les avis de tout le monde et que chacun, comme on va le faire maintenant, vote en son âme et conscience. Chacun a son propre argumentaire et je demande juste de le respecter dans toutes les circonstances, sinon ça ne peut pas marcher. On peut avoir des avis différents et il faut qu'on ait des avis différents. Je considère que c'est une richesse, mais ça doit s'arrêter là. Chacun est libre de penser et d'exprimer ce qu'il souhaite.

Je propose qu'on passe au vote sur maintien ou pas maintien. Je vous rappelle que le maintien, c'est ISP, important, V. Ou on passe à l'ASMR directement, comme on se le disait tout à l'heure, maintien ou pas maintien ? Les deux laboratoires ont fait une demande que sur l'ASMR. On ne revote que l'ASMR et on ne fait pas maintien ou pas maintien, parce que s'il y avait un deuxième tour, cela ferait une perte de temps. Donc prononcez-vous sur l'ASMR.

Un chef de projet pour la HAS.- Juste pour préciser, ce n'est plus dans la stratégie thérapeutique, mais par rapport au dose standard.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, absolument. C'est dans la stratégie ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non, on enlève la comparaison « haute dose et adjuvanté ».

M. Le Pr COCHAT, Président.- Attends, précise, je ne comprends pas.

Un chef de projet pour la HAS.- Avant, le V que vous avez donné, c'était dans la stratégie thérapeutique parce que, pour rappel, je vais juste revenir là-dessus.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tu veux dire que l'ASMR que l'on va voter serait par rapport au dose standard ?

Un chef de projet pour la HAS.- Je vous rappelle juste avant ce qu'on avait fait jusqu'à présent. C'était du V dans la stratégie thérapeutique. En l'occurrence, là, dans les recommandations qui ont été sorties par la HAS, EFLUELDA et FLUAD sont reconnues préférentiellement par rapport au dose standard. Il n'y a pas de distinction entre EFLUELDA et FLUAD et la recommandation n'exclut pas les doses standards. En l'occurrence, ce qu'on avait fait, c'était V dans la stratégie. Les laboratoires sont venus à chaque fois avec « par rapport au vaccin dose standard ».

M^{me} MASIA, pour la HAS.- La phase contradictoire porte sur l'avis que la CT a initialement rendu, à savoir l'ASMR V dans la stratégie thérapeutique, c'est par rapport au même. Après, sauf si vous identifiez aujourd'hui quelque chose qui est de nature à modifier votre raisonnement, mais on n'est pas tenu de se positionner dans la revendication du laboratoire, puisque c'était déjà le cas lors de l'instruction.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait, je propose qu'on se prononce dans la stratégie, ce qu'on avait fait la première fois. C'est sur cet avis initial qui était par rapport à la stratégie que l'on se reprononce. On vote l'ASMR, avec un seul vote pour les deux, cela avait été admis d'emblée.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 présents. J'ai 11 voix pour le niveau IV et 8 voix pour le niveau V.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Donc ISP, important, IV.

Index

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

VARDANI, 10

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