



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mardi 19 avril 2025

Avertissement : La séance concernée par la présente transcription n'a pas donné lieu au vote définitif de la commission sur ce vaccin. Le vote définitif de la commission, à l'issue de l'audition du laboratoire, a eu lieu à une séance ultérieure du 14 mai 2025.

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Audition inscription : EFLUELDA (CT-20964) - SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

M. le P^r COCHAT, Président.- On fait rentrer Sanofi. Bonjour, Messieurs, dames de Sanofi. Merci de nous rejoindre pour la réévaluation de EFLUELDA. Le dossier va nous être rapidement présenté uniquement sous les aspects principaux de l'ASMR par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes précises pour votre présentation et 10 minutes précises de discussion avec la CT.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour à tous. Dans le cadre de cette audition du laboratoire Sanofi pour EFLUELDA, le laboratoire souhaite revenir suite à l'examen du 26 mars dernier, où vous avez octroyé un ISP, un SMR important et une ASMR V dans la stratégie vaccinale antigrippe versus les autres vaccins, incluant aussi bien les vaccins à dose standard que le vaccin adjuvanté FLUAD.

Dans vos conclusions, ce sur quoi le laboratoire revient, c'est-à-dire l'ASMR, vous avez noté qu'il y avait des études cliniques, notamment des méta-analyses qui suggéraient une efficacité certes supérieure, mais avec un faible niveau de preuve en raison de résultats très hétérogènes qui varient en fonction de la saison grippale, de la période de cette saison considérée, de la souche en circulation, de la correspondance entre les souches retenues pour le vaccin et les souches circulantes, le schéma d'étude considéré et les caractéristiques démographiques et sanitaires des populations d'étude.

Vous aviez aussi noté une taille d'effets relative par rapport aux doses standards qui étaient au mieux modestes. En l'occurrence pour EFLUELDA, de l'ordre de 15 % pour les grippe confirmées au laboratoire, 15 % pour les hospitalisations et les urgences. Vous aviez aussi noté une absence d'impact supplémentaire démontré sur la réduction du nombre de décès et une absence de démonstration suffisante, toujours en matière de taille d'effet, une différence avec le vaccin adjuvanté FLUAD et l'intérêt supposé d'avoir accès à un vaccin à haute dose.

Je laisse la parole au laboratoire Sanofi.

M^{me} ALLARD.- Bonjour Laurence Allard, responsable d'accès au marché pour les vaccins chez Sanofi. Je suis accompagnée du professeur Odile Launay, PUPH en maladie infectieuse à l'AP-HP, du Professeur Olivier Hanon, PUPH en gériatrie à l'AP-HP également et de ma collègue Hélène Bricout, responsable affaires médicales. Nous sommes là aujourd'hui pour vous demander la modification de l'ASMR de EFLUELDA octroyé le 26 mars dernier et vous demander une ASMR IV.

EFLUELDA est un vaccin grippe à haute dose pour lequel nous avons soumis une demande de primo-inscription puisque EFLUELDA, dans sa formulation trivalente, n'a jamais été évalué par la HAS. Pour cette raison, il est important de considérer l'entièreté des données disponibles pour ce vaccin, données qui ont amené la HAS, via la Commission Technique des Vaccinations, à émettre une recommandation préférentielle versus les vaccins à dose standard. Au cours des quinze prochaines minutes, nous allons vous présenter les éléments permettant de soutenir notre demande d'ASMR IV, notamment de sa supériorité clinique qui a été démontrée au cours d'études cliniques avec un haut niveau de preuve, en premier lieu des études randomisées et contrôlées, versus les vaccins à dose de standard, mais également en

réponse au besoin médical insuffisamment couvert chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

Je laisse la parole au Professeur Hanon.

M. le P^r HANON.- Bonjour. Olivier Hanon, professeur de gériatrie, ancien président de la Société Française de Gériatrie et actuel Président du Gérotopole d'Île-de-France, je travaille à Paris.

Je vais revenir sur les données épidémiologiques de la grippe. La grippe est une pathologie, une infection grave chez nos patients âgés. 20 000 hospitalisations par an, si on prend la moyenne des dix dernières années, pour grippe, 9 000 décès, trois fois plus de décès que les accidents de la route. Quand on regarde les complications les plus graves, ce sont nos patients âgés qui ont les complications les plus sévères, 93 % de la mortalité attribuable à la grippe survient chez des patients de plus de 65 ans.

La grippe, ce ne sont pas uniquement des infections respiratoires, c'est aussi une décompensation des comorbidités qui sont fréquentes chez les personnes âgées, en particulier les comorbidités cardiovasculaires. La grippe est une décompensation cardiaque sur grippe, un infarctus sur grippe. L'infarctus, le risque est multiplié par 10, le risque d'AVC est multiplié par 8. Les maladies cardio-respiratoires sont les premières causes d'hospitalisation chez les patients âgés.

Autre point majeur qui est souvent sous-estimé parce qu'il n'est pas tellement mis en évidence dans les études, mais qui pour nous, gériatres, est majeur, c'est la perte d'autonomie.

Près de 25 % des patients âgés hospitalisés pour grippe vont perdre l'autonomie. Je le vois tous les jours dans mon service, les gens rentrent pour une grippe, ils sont autonomes, ils sont continents, ils ressortent en ayant perdu leur autonomie. Le retour à domicile nécessite de mettre des aides, des kinésithérapeutes, tout cela a un coût. Certaines personnes vont en EHPAD. Cette perte d'autonomie est absolument majeure. C'est pour ça que pour nous, il faut absolument mettre le paquet sur la vaccination.

Mettre le paquet sur la vaccination, cela veut dire proposer des vaccins efficaces. Les chiffres que ne vont que s'aggraver. C'est mathématique, avec la transition démographique qui nous arrive, il y aura de plus en plus de personnes âgées. En 2026, 80 ans auparavant, c'est la fin de la guerre, le baby-boom, les Français vont faire deux fois et demie de plus d'enfants, donc on va avoir deux fois et demie de personnes de plus de 80 ans qui arrivent. On parle de « tsunami-gris » il y a de plus en plus de personnes âgées qui arrivent et malheureusement, on a de moins en moins de soignants, de moins en moins de lits. Dans mon service, on a fermé 100 lits de gériatrie. Il faut vraiment mettre le paquet sur la vaccination pour éviter ces hospitalisations. Pour cela, il faut disposer des vaccins les plus efficaces.

Je passe la parole à Odile.

M^{me} le P^r LAUNAY.- Bonjour. Je voulais revenir sur cet essai pivot qui a permis l'enregistrement du vaccin fortement dosé au niveau européen. Il s'agit d'un essai d'efficacité clinique, randomisé, contrôlé en double aveugle versus un comparateur actif, le vaccin grippal standard dose dans la situation où il n'était pas possible de développer un essai versus

placebo. Dans cet essai, 32 000 personnes de plus de 65 ans ont été incluses et suivies sur deux saisons consécutives. Les participants avaient environ 73 ans.

Le critère principal était le nombre de gripes confirmées biologiquement avec une borne inférieure approuvée par les autorités de santé supérieure à 9,1 %. Dans cet essai, l'efficacité relative du vaccin fortement dosé par rapport au vaccin standard dose était de 24,2 %, avec une supériorité démontrée versus le vaccin standard dose. Si l'on décline cette efficacité relative en nombre de cas de grippe évités, le vaccin fortement dosé permet d'éviter environ un quart des cas de grippe qui ne sont pas prévenus par le vaccin standard dose.

Cet essai pivot a été ensuite confirmé par l'évaluation du vaccin fortement dosé chez des personnes âgées en institution. C'est une étude toujours conduite aux États-Unis, il s'agit cette fois-ci d'un essai clinique randomisé en cluster contrôlé. Les maisons de retraite ont été randomisées pour recevoir le vaccin standard dose ou le vaccin fortement dosé. Là aussi, une très grosse étude, environ 53 000 individus institutionnalisés dans plus de 820 maisons de retraite d'un âge moyen de 84 ans. L'objectif était de déterminer l'efficacité relative du vaccin fortement dosé par rapport à un vaccin standard dose, avec un objectif qui était la prévention des hospitalisations pour causes respiratoires.

Les résultats de cet essai sont présentés dans le tableau ci-dessous. Pour l'hospitalisation pour causes respiratoires, une réduction relative de 12,7 %. Si on regarde en critères secondaires, les hospitalisations pour pneumonie, une réduction relative de 20 %, et sur les hospitalisations toutes causes confondues, 8 % dans cette étude.

Si on regarde maintenant l'ensemble des données disponibles, sur cette diapositive figure une méta-analyse de différents essais cliniques randomisés. On trouve des résultats très consistants avec ce qu'on a montré précédemment, c'est-à-dire une efficacité relative de l'ordre de 23 % sur les hospitalisations pour grippe et/ou pneumonie, de 7,3 % sur les hospitalisations toutes causes avec une tendance à une supériorité, mais ce n'est pas significatif probablement pour un problème de taille d'échantillons.

En France, cette étude a été conduite à partir d'une base de données du SNDS, les données de l'Assurance maladie sur 2 millions d'individus vaccinés contre la grippe, des personnes âgées de 65 ans et plus, dont 400 000 vaccinés avec le vaccin fortement dosé. Cette étude a permis de déterminer l'efficacité relative du vaccin fortement dosé par rapport au vaccin standard dose, avec un critère de jugement qui était les hospitalisations codées pour grippe. Même si ces études sont moins solides en termes de niveau de preuve par rapport aux essais randomisés, il est intéressant de voir une efficacité relative comparable à ce qui avait été mis en évidence dans l'essai de phase III montré au tout début.

En fonction des études, il peut y avoir une impression d'hétérogénéité en termes de résultat d'efficacité et de supériorité liées à l'épidémiologie de la grippe. Suivant le virus qui va circuler, le vaccin, son adaptation plus ou moins au virus qui circule, quels que soient les critères, les décès, les hospitalisations, les hospitalisations et les cas de grippe, on a toujours des données en faveur du vaccin fortement dosé. Il y a certes une hétérogénéité liée à la grippe et à cette maladie, mais on a toujours des données en faveur de l'efficacité et de la supériorité du vaccin fortement dosé.

Je laisse la parole à Olivier Hanon.

M. le P^r HANON.- Je reviens sur les données de cette année parce que cette année, la grippe a été particulièrement sévère. Ce sont des données préliminaires : 29 000 hospitalisations cette année, dont 18 000 hospitalisations chez les plus de 65 ans, avec des durées moyennes de séjour de 10, 12 jours. On voit l'impact sur le système de santé. Dans certaines régions, des plans blancs ont été faits. Quand on regarde l'efficacité vaccinale cette année, il n'y avait que du dose standard en France. L'efficacité vaccinale du dose standard tout âge est de 42 %, et chez les patients les plus âgés, en raison de l'immunosénescence, on n'a que 22 % seulement d'efficacité avec le dose standard. Nos patients âgés n'ont pas été suffisamment protégés cette année par le dose standard.

Par contre, si on compare avec d'autres pays cette même année, d'autres pays où il y a le vaccin haute dose (États-Unis, Canada), les taux d'efficacité vaccinale sont autour de 50 %. 22 % chez nous, 50 % dans les pays avec le haute dose. Si on regarde en Allemagne, 90 % des gens ont reçu le vaccin haute dose, on a 65 % d'efficacité, donc une efficacité supérieure. Le dose standard ne marche pas suffisamment chez nos patients les plus âgés.

Il y a des modélisations qui sont faites. En France, cette année, on n'y avait pas le dose standard. Si on avait eu le haute dose selon ces modélisations, avec une couverture vaccinale de 50 %, on aurait pu éviter jusqu'à 16 000 hospitalisations cardio-respiratoires. C'est énorme. Si on avait en plus une couverture vaccinale de 75 %, ce serait encore mieux, ce serait 24 000 hospitalisations cardio-respiratoires évitées. On voit l'impact majeur d'avoir un vaccin. Malheureusement, le dose standard ne marche pas suffisamment chez nos patients les plus âgés.

Au vu de toutes ces données, les données que l'on vous a montrées, les études randomisées, les méta-analyses, les données françaises de vraie vie avec le SNDS, la semaine dernière, la HAS a changé sa recommandation. La HAS recommande d'utiliser de façon préférentielle, chez les patients de plus de 65 ans, les vaccins améliorés, dont le vaccin haute dose EFLUELDA. Cette recommandation vaccinale préférentielle existe déjà dans plein de pays dans le monde, quasiment la majorité de pays européens. Elle existe aux États-Unis, au Canada, en Australie, dans très nombreux pays, mais malheureusement pas en France.

En tant que médecin qui prend en charge des patients âgés, on espère vraiment que le vaccin haute dose sera disponible pour nos patients les plus fragiles et qu'il n'y ait pas une perte de chance pour les patients les plus âgés de ne pas avoir ces vaccins plus efficaces et de n'avoir que les vaccins à dose standard qui marchent moins bien et moins efficaces chez nos patients âgés.

M^{me} ALLARD.- Vous avez pu entendre les Professeurs Launay et Hanon présenter l'ensemble des éléments qu'il nous semblait important de considérer pour définir le niveau d'ASMR pour EFLUELDA : un niveau de preuve élevé, des résultats homogènes au cours de 12 saisons, une taille significative d'effets autour de 25 %, à mettre en regard d'un besoin médical insuffisamment couvert à ce jour pour les personnes âgées de 65 et plus. Pour toutes ces raisons, nous sollicitons une ASMR IV par rapport aux vaccins à dose standard pour EFLUELDA.

Je remercie pour votre attention.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup. La présentation était très claire, le temps parfaitement respecté. Je laisse la parole à la CT si vous avez des questions ou des commentaires.

Monsieur le chef de projet, on a quelques slides qui viennent en écho à votre présentation, pas sur tous les points, mais sur certains points qui nous ont paru importants.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous aimerions revenir sur l'étude FIM12, l'essai pivotal avec la borne inférieure qui a été retenue pour être significative à 9,1. En l'occurrence, les résultats présentés par le laboratoire, pour que les membres de la CT soient au courant, c'est le dernier résultat de la dernière colonne, 24,4 % d'efficacité relative. C'est un résultat poolé des deux saisons grippales : la première saison, c'était non significatif au seuil de 9,1 et pour la deuxième saison, 4,39.

Par ailleurs, j'attire votre attention sur les différentes souches prises en compte pour l'efficacité vaccinale. Si on a bien un effet significatif lorsqu'il s'agit d'un passage avec une souche H3N2, ce n'est pas le cas lorsque c'est une grippe H1N1, comme ça a été le cas cette année, et/ou une souche B type Victoria ou type Yamagata.

Concernant les recommandations internationales, notamment la recommandation préférentielle, plusieurs pays ont donné des recommandations préférentielles. Toutefois, certains ont nuancé ce propos et/ou indiqué qu'il n'y avait pas d'information qui permettait vraiment de se positionner. Plusieurs pays, comme le Danemark, l'Irlande, l'Italie ou la Suède, n'ont pas d'argumentation très claire là-dessus. Pareil pour les Allemands qui reconnaissent au mieux des effets assez faibles quant aux hospitalisations. En l'occurrence, c'est le cas pour les deux vaccins. D'autres pays n'ont pas émis de recommandation préférentielle, à savoir la Belgique, la Norvège, la Finlande, la Roumanie, la Nouvelle-Zélande et la Suisse.

Quelques petites données sur les hospitalisations. Les données du PMSI, ce sont 20 000 hospitalisations globalement chaque année tout âge confondu, jusqu'à 50 % de plus de personnes de 65 ans et plus. Par rapport à la présentation, c'est pour préciser que c'est tout âge. Les évaluations de l'impact du nombre d'hospitalisations en brutes sont très différentes. Par exemple, ce qui a été présenté par le laboratoire dans l'étude Alvarez. En fonction des paramètres retenus, à savoir la couverture vaccinale, la population considérée, l'efficacité vaccinale de base et l'efficacité relative, on obtient des chiffres différents.

Dans le même temps, nous avons eu deux autres estimations avec des hypothèses tout à fait différentes par le Professeur Daniel Lévy-Bruhl côté CTV et le Professeur Sylvie Chevret côté CT. Il faut avoir ces estimations en tête. Au mieux, côté HAS, nous étions dans des scénarios avec une efficacité relative importante des couvertures en termes populationnels et des scénarios hauts d'hospitalisation. Nous étions au maximum à 8 000.

Je voulais que les membres de la CT aient cela en tête. Je vous redonne la parole.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Peut-être que le laboratoire ou les experts du laboratoire veulent réagir avant que je passe la parole aux membres ? Madame Launay.

M^{me} LAUNAY.- Je voudrais réagir par rapport à la présentation sur l'efficacité et les résultats

de la phase III. Effectivement, si l'on interprète de façon indépendante les deux années consécutives, on a une borne inférieure en dessous de 9, mais l'essai était bien prévu pour durer deux ans. C'est bien pour prendre en compte, d'une part, la variabilité des virus qui circulent et, d'autre part, avoir une puissance suffisante que l'étude a été conduite sur deux ans et que cela avait été prévu à l'avance. Pour revenir à un autre vaccin évalué à peu près à la même époque, ils ont arrêté le développement de ce vaccin parce qu'ils n'arrivaient pas à la borne inférieure qui avait été fixée à 0 %. C'est une borne inférieure qui garantit les données et le niveau de preuve des données.

Pour revenir aux souches circulantes, il est tout à fait admis aujourd'hui que c'est H3N2 qui pose le plus de problèmes dans la population la plus âgée. Cette année, on n'a pas seulement eu du H1N1, l'épidémie comportait les trois virus : H1N1, H3N2 et la souche B.

M. le P^r HANON.- Je reviens sur les hospitalisations. Toute hospitalisation entrée chez une personne âgée est majeure. Cette année, ce sont 29 000 hospitalisations par rapport à 20 000 hospitalisations et 18 000 hospitalisations chez les plus de 65 ans. Une personne âgée qui rentre à l'hôpital pour 12 jours ne ressort pas dans le même état que quand elle est rentrée. On dit qu'on perd une marche d'escalier, on descend une marche d'escalier. Quand on a des comorbidités, des troubles neurocognitifs et qu'on est hospitalisé pour une grippe, on ressort avec une perte d'autonomie. C'est absolument majeur au vu de la transition démographique et du nombre de personnes âgées qui arrivent. Il faut vraiment qu'on puisse vacciner au maximum, idéalement avec les vaccins les plus efficaces.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur ce que j'ai entendu. Vous avez dit que vos études manquaient de puissance, c'est pour cela qu'il y avait des effets qui, parfois, n'étaient pas significatifs. Ça m'interpelle un peu. Si je prends l'exemple de l'essai en cluster, ça a été fait sur deux groupes de plus de 26 000 patients. Pour moi, un essai négatif, alors qu'il a un effectif aussi grand, ça nous donne des indications sur le fait que la taille de l'effet apporté par ce vaccin est faible. C'est là toute la question. Elle est variable d'une année sur l'autre. Quand vous confrontez des données observationnelles d'hospitalisation d'une année sur l'autre sans tenir compte de la variabilité de la souche, il me semble difficile de porter un jugement de causalité par rapport à l'efficacité vaccinale. Quand on regarde les données des essais cliniques, outre le fait que vous avez tendance à sélectionner les seuls résultats qui sont significatifs en omettant ceux qui ne le sont pas, la taille de l'effet apparaît problématique par rapport à la puissance apportée par ces études.

M^{me} BRICOUT.- Je veux bien répondre à la question de la taille de l'effet. Même avec des essais qui comportent un nombre de participants très important, il est extrêmement difficile d'évaluer l'effet sur la mortalité. Il n'y a pas du tout de discussion sur l'efficacité.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Je parlais même des hospitalisations dans l'essai en cluster. Les hospitalisations pour pathologie respiratoire par exemple, il n'y a pas d'effet significatif.

M^{me} BRICOUT.- Si, si.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, je l'ai sous les yeux. Les hospitalisations pour pathologie respiratoire, la différence n'est pas significative. Je parle de l'essai en cluster dans les institutions de personnes âgées.

M^{me} le Pr LAUNAY.- On peut revenir sur la diapositive, si c'est possible ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Vous nous avez présenté l'hétérogénéité des résultats. Je voulais aussi commenter ce *forest plot* parce que vous avez mis, en introduction qu'il y avait une hétérogénéité selon les études des résultats, une hétérogénéité des populations, etc. Cette diapositive, je dois avouer qu'elle est surprenante. Si je la lis bien, il me semble que tous ces résultats proviennent essentiellement d'une, voire deux ou trois études. L'immense majorité de ces estimations ne provient que d'une seule étude.

M^{me} BRICOUT.- Dans cette étude, on a synthétisé les estimations qui proviennent de méta-analyses et de revues systématiques, les mêmes que celles qui ont été reprises lors de l'avis de la CT. Dans ces méta-analyses et revues, l'ensemble des données disponibles ont été incluses et reprises. C'est vrai qu'il y a beaucoup d'études sur les vaccins contre la grippe. Le choix a été fait de démarrer sur le niveau de preuve le plus robuste, qui était les études randomisées et contrôlées, dont l'étude pivot présentée par Odile.

L'étude en cluster, je confirme, le critère primaire, c'étaient les hospitalisations pour causes respiratoires, et il est significatif sur l'étude en cluster en institutionnalisé. Pareil, en termes de niveau de preuve, on a voulu cibler les méta-analyses. Quatre études sont incluses montrant une variabilité selon les critères de jugement, mais cela fait partie de la maladie que viennent de présenter le Professeur Hanon et le Professeur Launay. La partie non significative dont a parlé le Professeur Launay était sur les décès toutes causes.

Dans la méta-analyse de Skaarup de cinq études randomisées et contrôlées, on a une tendance en faveur du vaccin à haute dose, mais qui n'était pas significative, effectivement. Ce paramètre de mortalité, que vous notez aussi dans votre rapport, c'est difficile à évaluer. Le Professeur Hanon l'a bien expliqué, (coupure micro) bien codé et généralement, c'est une conséquence d'une complication secondaire de la grippe qui arrive à distance de l'infection aiguë. C'est plus compliqué à évaluer, mais il y a quand même quelques données sûrement moins robustes que sur les cas confirmés ou les hospitalisations confirmées pour grippe.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Les hospitalisations, on a la certitude, à partir de ces études observationnelles ou rétrospectives, qu'elles étaient vraiment motivées par la grippe. Ce que vous venez de dire sur les décès, sur les données et la difficulté qu'on a à les attribuer à la grippe, on peut faire la même remarque sur les hospitalisations, il me semble.

M^{me} BRICOUT.- Peut-être sur l'étude française, que je connais bien parce qu'on a participé à l'étude.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Sur les autres aussi, parce que ce sont souvent des données administratives.

M^{me} BRICOUT.- Effectivement, vous avez raison, on utilise les codes ICD, les codes diagnostics dans le PMSI. La période de l'étude française était une période où le Covid circulait. La HAS

préconisait de tester tous les patients avec une suspicion, tous les patients avec symptômes, à ce moment-là, pour détecter quel virus était responsable, Covid, grippe. On l'a vu post-Covid, les cliniciens en parleront mieux que moi, on a eu une augmentation d'utilisation des tests et une meilleure spécificité du codage au niveau hospitalier.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- C'est une hypothèse.

M. le P^r HANON.- Je redis ce que j'ai dit, il n'y a pas que la mortalité qui est importante quand on prend en charge une personne âgée. Si elle sort avec une perte d'autonomie, une hospitalisation, c'est aussi important. Quand on interroge les gens, ils veulent vivre sans perte d'autonomie, c'est la chose la plus importante. Pour l'instant, pour prévenir la perte d'autonomie de cette population qui arrive, la vaccination fait partie des outils pour prévenir la perte d'autonomie.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- On est d'accord, on n'a pas dit le contraire. L'effort devrait être fait sur l'augmentation de la couverture vaccinale.

M. le P^r HANON.- Je suis complètement d'accord, il faut faire un effort sur tout : augmentation de la couverture et qu'on puisse disposer des vaccins qui marchent mieux que d'autres.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Le temps imparti est terminé. Une dernière question de Thierno Diatta, brève si possible et réponse brève. Ensuite, on sera obligé d'arrêter, je suis désolé.

M. DIATTA.- Sylvie l'a déjà posé. Je voulais revenir sur l'étude FIM12 pour compléter l'analyse de Madame Launay. J'ai une question : Pourquoi vous avez choisi un seuil de 9,1 % et pas un seuil de 10 à 15 %, la différence communément admise dans l'évaluation des études de non-infériorité entre les vaccins ? Si on applique un seuil de 10 %, généralement le seuil minimum que l'on admet dans les études de non-infériorité entre vaccins, on est au-dessus de ce seuil. Vous êtes à 9,69 % et pas 10 %. Dans la publication, l'objectif de cette étude était de montrer une différence d'au moins de 10 %.

M^{me} BRICOUT.- Ce seuil a été défini par les autorités réglementaires.

M. DIATTA.- Et sur quelles bases ? Pourquoi le 9,1 % ?

M^{me} BRICOUT.- Parce que cela permettait de garantir au minimum 10 % de supériorité pour le vaccin.

M. DIATTA.- Vous voyez bien que 10 % ne sont pas atteints dans cette étude. Même si on a une supériorité de 9,1 %, si on applique le seuil de 10 % communément admis, on n'atteint pas. Quand vous regardez les différences, comme l'a souligné le chef de projet, en fonction des souches, la différence est portée par la H3N2.

Par rapport à la slide 12 concernant l'efficacité des vaccins dose standard pour la saison 2024-2025, la saison 2024-2025 a été dominée par la souche H1N1 et la souche B/Victoria. Si on mélange les deux, cela fait plus de 50 % des souches circulantes 2024-2025. Sur ces souches, il n'y a pas de différence entre le vaccin haute dose et la dose standard. C'est probablement ce qui a justifié cette année cette faible efficacité qu'on a observée avec les vaccins dose

standard. Si on appliquait l'efficacité relative du vaccin haute dose par rapport au vaccin dose standard en 2024-2025 en France, cela se traduirait par un gain qui ne dépassera pas les 30 %.

M^{me} BRICOUT.- Si on applique les 24 %, on arrive à peu près à 40 % d'efficacité.

M. DIATTA.- 24 % de 22 %, non.

M^{me} BRICOUT.- 24 % en relatif.

M. DIATTA.- En relatif de 22 %, cela ne fait pas 40 %. 24 % en relatif de 22 %, cela ne fait pas 40 %. Vous ajoutez 8 points. On n'est pas au-delà. Si cette efficacité reflétait l'efficacité réelle des vaccins dos standards, on doit s'interroger sur le maintien au remboursement de ces vaccins. La commission vient de rendre récemment un avis récemment sur votre vaccin VAXIGRIP et vous n'avez pas fait mention de cette faible efficacité avec ce vaccin. Si cette efficacité reflétait l'efficacité réelle de ce vaccin, on peut s'interroger sur l'ISM de ce vaccin. Il est de votre responsabilité, les industriels, de faire les démarches nécessaires au niveau de l'Agence européenne du médicament pour proposer des vaccins le plus adaptés selon la population et selon la souche.

Il est difficile de comprendre aujourd'hui qu'on propose au remboursement des vaccins dose standards avec un SMR important, un ISP il y a un mois et vous revenez nous dire, un mois plus tard, que ces vaccins ne sont pas efficaces en réalité. Il suffit juste de proposer le vaccin le plus adapté à chaque population. Je pense que le SMR important donné par la commission avec un ISP est une manière de dire que tous ces vaccins sont importants et que l'objectif est de proposer au remboursement chaque vaccin le plus adapté à chaque population. Les vaccins grippe dose standard sont plus adaptés aux sujets de moins de 65 ans, certes, les vaccins haute dose sont les plus adaptés aux sujets de plus de 25 ans selon les recommandations de la HAS et le vaccin intranasal est probablement plus adapté pour les sujets de 2 à 17 ans selon les recommandations de la HAS. Le message de l'ASMR est de dire que tous ces vaccins se valent et que chacun doit être utilisé selon la population la plus adaptée.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis désolé, on a déjà bien empiété sur le temps imparti. Les échanges ont été intéressants. Je vous remercie et vous souhaite une bonne fin de journée.

M^{me} ALLARD. Au revoir.

Délibération commune aux 2 vaccins

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce que vous avez des questions ou commentaires résiduels ? Étienne, tu voulais faire un commentaire ?

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Je voulais juste dire que les discussions et les présentations des deux laboratoires étaient fondées sur les discussions qu'on avait déjà eu lors de l'examen initial. Les limites qu'on avait pu analyser n'ont pas trouvé de réponse dans les auditions des deux industriels. Le fardeau de la maladie a été assez bien exposé, on en a bien conscience. Sur les niveaux d'efficacité supplémentaires des vaccins adjuvantés ou à haute dose, les données dont on dispose restent quand même assez fragiles, très hétérogènes, avec des limites qui persistent et qui, de mon point de vue, ne sont pas de nature à donner une ASMR IV.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord. J'essaie de me faire l'avocat du diable parce que le sujet est compliqué et cette hétérogénéité, justement, rend les décisions compliquées. Je m'adresse surtout aux méthodologistes. Je me questionne sur l'amélioration d'un effet absolu supplémentaire dans certaines études. En tenant compte des souches, des saisons, des seuils bas, si on avait un tant soit peu d'efficacité dans certaines situations, cela peut se discuter. Même si les études ne sont pas homogènes, je l'ai bien compris. On ne va pas revenir là-dessus, elles sont extrêmement hétérogènes. La question est de savoir quel poids on donne à celles qui sont en faveur du vaccin avec une méthodologie qui n'est pas tout le temps catastrophique.

M. le D^r ROUSTIT, membre de la CT.- J'ai deux petites remarques, si je peux rebondir. On met les deux sur le même plan, en tout cas elles ont été considérées comme ça lors de la première audition. Sylvie l'a rappelé, on n'a pas tout à fait le même niveau d'incertitude sur les deux. C'est une première chose que je voulais souligner. Il y a des données un peu plus convaincantes pour le premier que pour le second, à mon avis.

Quelque chose qui me gênait aussi sur la présentation, je voulais revenir dessus, c'était ce saucissonnage par saison qui n'était pas prévu au protocole. Il faut être extrêmement prudent avec ça parce que ça revient au même que de conclure sur des sous-groupes. On peut reprocher aux industriels parfois d'aller piocher le résultat qui les intéresse. Je pense qu'il ne faut pas faire la même chose et aller piocher celui qui pourrait nous intéresser dans l'autre sens. Il faut rester fidèle à l'étude telle qu'elle a été désignée. Sinon, on risque de conclure à tort. C'était une deuxième remarque.

Ça mériterait une réflexion plus large, au-delà du cas présent, sur la façon dont on conclut sur les sous-groupes et la façon dont on va rechercher les interactions dans les sous-groupes. C'est quelque chose qui me gêne un petit peu, c'est un débat qu'on pourra avoir à une autre reprise. En tout cas, j'aimerais bien qu'on fasse un petit point méthodologique dessus.

Pour revenir sur ce dossier, ce qui me gêne sur le fond et ça me gênait déjà la première fois, je suis assez partagé, on répète que ce sont probablement les vaccins les plus adaptés chez les plus de 65 ans, tout en reconnaissant qu'ils n'apportent rien. Pour un des deux, ça me gêne un petit peu, parce que l'ASMR IV, c'est une ASMR mineure. Je suis d'accord, il y a de l'incertitude, l'ampleur d'effet est modeste, mais c'est plus l'approche. Est-ce qu'on raisonne uniquement sur une tranche d'âge des plus de 65 ans ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui.

M. le D^r ROUSTIT, membre de la CT.- Si c'est ça, Thierno l'a dit fin, il a dit que l'ASMR V, ça conduit le fait que tous les vaccins sont mis sur le même plan, même si chez les plus de 65 ans, celui-ci devrait être utilisé préférentiellement. Ça me pose question. Si on veut pousser le raisonnement plus loin, on pourrait imaginer qu'ils refassent une étude chez les moins de 65 ans en montrant que le vaccin à dose standard est supérieur parce qu'il est moins iatrogène, par exemple. C'est un raisonnement dont on ne se sort pas, mais je ne suis pas complètement à l'aise avec. Je ne sais pas si mon message est clair.

M. le P^r COCHAT, Président.- Vu de l'extérieur, le fait que la CTV positionne, c'est pareil pour FLUAD, le fait qu'on positionne dans une frange d'âge privilégiée un vaccin et qu'en même

temps, la CT ne reconnaisse pas davantage de supériorité au vaccin en question dans la même frange d'âge, la lisibilité, on la comprend à peu près, mais de l'extérieur, c'est extrêmement difficile à comprendre.

Patrick.

M. le D^r NIAUDET, membre de la CT. - Si on réduit les hospitalisations de 15 %, cela justifie une amélioration du service médical rendu. Le problème est de savoir si ce chiffre de 15 %, à quel nombre d'hospitalisations cela correspond d'amélioration en absolu.

Je suis d'accord avec ce que tu viens de dire, la CTV préconise ces vaccins pour les personnes de plus de 65 ans et les mettre au même niveau d'amélioration du service médical rendu, cela pose question. Il y a probablement une amélioration avec ces deux vaccins chez les personnes de plus de 65 ans, même si ce n'est pas très important.

M. le P^r COCHAT, Président. - Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT. - Le chef de projet a fait la démonstration tout à l'heure que ces améliorations relatives sont basées sur des chiffres tout petits en termes d'hospitalisation. Cela souligne le fait que l'effet absolu est incertain et faible. Je dois avouer que j'ai envie de retourner la question. Je n'ai pas compris pourquoi la CTV a privilégié ces vaccins, c'est plutôt ça, mon questionnement. J'ai l'impression qu'on doit suivre le mouvement de la CTV pour avoir une cohérence globale de l'institution. C'est ce qui vient d'être dit.

M. le P^r COCHAT, Président. - Non. Si on était passé dans l'ordre inverse, imaginons que la CT soit passée avant la CTV, il aurait été logique pour la CTV de se dire que la CT n'a pas reconnu de supériorité, donc on ne peut pas la recommander spécifiquement. C'est plus l'organisation qui a été établie. Il a été établi que la CT passait après la CTV et se basait sur les recommandations de la CTV. Ce n'est pas ce que j'ai voulu dire non plus.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT. - Je ne sais pas ce que ça veut dire se baser sur les conclusions de la CTV. Je ne connais pas les arcanes de la HAS pour comprendre, mais honnêtement, je ne trouve ça pas clair non plus.

Mathieu a raison, le premier vaccin EFLUELDA à des données de meilleure qualité en termes de niveau de preuve que FLUAD. FLUAD, ce ne sont que des études observationnelles, des cas témoins, des méta-analyses de cas témoins. Il n'y a pas d'essai du tout sur FLUAD. Et sur EFLUELDA, les essais qu'ils nous ont présentés ne sont pas non plus sans défaut. Le niveau de preuve apporté par les deux dossiers est faible avec une grande hétérogénéité. Et surtout, on n'est pas dans le cadre d'une maladie rare, tout le monde l'a compris. Voir des essais sur deux groupes de 26 000 avec un p à 0,06 sur les hospitalisations pour pathologies respiratoires, je suis désolée, ça indique que l'effet est faible. S'il me faut 50 000 sujets pour montrer une différence statistiquement significative, même en relatif, je ne suis pas convaincue de la taille de l'effet. C'est pour EFLUELDA, pour répondre à Mathieu.

Peut-être que je travaille trop en hématologie et que les effectifs sont beaucoup plus petits. Tout à l'heure, on nous a dit que c'était un manque de puissance. C'était une méta-analyse

sur 500 000 sujets. Je trouve que ça perd tout le sens. On nous parle de tendances, de tendances, de tendances, mais sur des effectifs pareils, on devrait avoir des démonstrations. C'est mon point de vue.

Je veux bien que vous nous éclairciez, pour le vote, sur le positionnement CT/CTV, parce que c'est vrai que, vu de l'extérieur, c'est complètement incompréhensible d'avoir un message de recommandation sur un vaccin par la CTV et que la CT dise qu'il n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le fond du problème est là, Sylvie, tu as raison. La question revient à la méthodologie. L'interprétation méthodologique qui a été faite par les deux équipes CT/CTV n'était pas la même, mais les données sur lesquelles on travaille sont les mêmes. Cela veut simplement dire que nos exigences méthodologiques et notre rigueur méthodologique sont supérieures à ce qui a été fait en CT. Ce n'est pas une question de service, j'ai participé à l'autre réunion, le SESPEV avait bien mis l'accent sur la fragilité méthodologique de la démonstration de supériorité. La CTV a été plus convaincue par les arguments qui ont été mis en avant par l'industriel. Ce sont les commissions qui ont voté différemment, mais je pense que l'analyse a été faite de la même façon.

Monsieur le chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci, Pierre. J'aimerais revenir sur deux choses. Premièrement, vous avez tous eu accès au fameux rapport CTV dans lequel nos collègues du SESPEV avaient relaté l'ensemble des données disponibles. Effectivement, il y a des données, mais à chaque fois, c'est extrêmement hétérogène et dans bien nombre des cas, on ne vous présente pas ou on ne vous rappelle pas en audition, tous les cas où c'était non significatif. Aussi, il faut tenir compte de cette information. Je sais que le rapport est très long, ça prend du temps, mais il faut avoir en tête que ça dépendra de l'année considérée, de la zone géographique, de la souche, du mismatch, etc.

Si vous reprenez les deux vaccins, il n'y a pas de données pour la mortalité. Mais si on se concentre juste sur les hospitalisations, je vous avais présenté cette diapositive avec les fameux 61,6 % pour vous montrer le résultat en relatif par rapport au résultat absolu, j'ai décalé ma ligne encadrée en rouge pour les consultations. Si vous reprenez ce cas-là, c'est exactement ce qu'avait présenté de la Beauce, c'est-à-dire une efficacité relative de 16,9 %. Si vous regardez les vaccins standards, en incidence, ce qu'on compare, c'est 15,6 nouveaux cas d'un côté versus 14,1 de l'autre. Pour revenir au calcul, c'est 625 sur 69 000 et 201 sur 23 508. Encore une fois, il faut l'avoir en tête, la réduction ici en absolu n'est pas énorme.

Ça me permet de revenir sur un autre point qui ne vous aura pas échappé, les différences d'estimation pour les réductions de risque d'hospitalisation entre les différents évaluateurs et entre les hypothèses retenues. Typiquement, EFLUELDA, les estimations faites par le laboratoire sont extrêmement hautes. C'est en fonction du modélisateur qui va mettre dans son modèle différents paramètres : le nombre d'hospitalisations, la prise en compte de la tranche d'âge. Quand le laboratoire vous présente 20 000, c'est 20 000 hospitalisations sur l'année. Ce n'est pas en considérant seulement la tranche d'âge des 65 ans et plus.

À cela, s'ajoute l'efficacité vaccinale de base qu'on attribue aux vaccins dits standards. Le laboratoire a admis qu'elle n'était que de 22 % pour les vaccins standards cette année. Vous reprenez l'efficacité relative autour de 15 % et vous rajoutez à cela la couverture vaccinale sur laquelle nous sommes tous d'accord qu'il faudrait l'augmenter. Ce cocktail fait que plusieurs pays ne se sont pas positionnés préférentiellement. Je rappelle que ça a été le cas pour FLUENZ, il y a une recommandation préférentielle et vous avez donné une ASMR V.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est clair. Audrey.

M^{me} le D^r BELLESŒUR, membre de la CT.- On est d'accord pour dire qu'il y a une efficacité relative qui est un peu améliorée, même si l'on considère, au total, que l'effet de l'ensemble des vaccins reste faible. Vu que ce qu'on juge, c'est l'amélioration, j'entends que ça va dans le sens d'une efficacité.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Ça dépend des critères.

M^{me} le D^r BELLESŒUR, membre de la CT.- Si on le met sur le plan cliniquement pertinent, on va dire que c'est plus peut-être sur l'aspect méthodologie. J'essaie d'écouter ce que chacun a mis en avant. Sur le plan cliniquement pertinent, j'entends qu'il n'y ait pas de diminution de la mortalité, mais au fond, qu'est-ce qui nous intéresse ? On a pas mal parlé des plans blancs, etc. Pour moi, c'est un critère cliniquement pertinent dans le contexte actuel, d'avoir ce qui nous permet de limiter la surcharge en soins à cette période et l'accès des autres pathologies au système de soins. Quelle que soit la modélisation, ça a tendance à diminuer le nombre d'hospitalisations *a priori*.

M. le D^r ROUSTIT, membre de la CT.- Pas dans l'essai pivot. Dans l'essai pivot pour EFLUELDA, justement, c'est un point qui a été soulevé par Sylvie, chez près de 30 000 patients, donc un essai randomisé vraiment de grande ampleur, il n'y a pas d'effets significatifs sur les hospitalisations. Il y a une tendance et c'est si on modélise à partir de cette tendance qu'on voit des effets sur les hospitalisations ou sur des études observationnelles. C'est pour ça que le niveau de preuve est important, mais la taille de l'effet est probablement extrêmement faible, tellement faible qu'on n'arrive pas à la détecter avec 30 000 patients.

M^{me} le D^r BELLESŒUR, membre de la CT.- Mais si on le prend dans l'autre sens, dans une situation problématique chaque année, est-ce que cette taille d'effet faible, ce ne serait pas déjà un bénéfice ?

M. le D^r ROUSTIT, membre de la CT.- C'est ça qu'on doit juger.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je pense qu'à l'échelle d'un service, ce n'est pas négligeable.

Catherine.

M^{me} SIMONIN.- J'ai bien entendu toutes les réserves méthodologiques et autres, mais j'ai entendu aussi les cliniciens qui disent qu'il y a des effets cardiaques, cardiovasculaires. Quand quelqu'un arrive avec un infarctus, est-ce qu'on lui fait un test PCR pour voir si c'est une grippe ou pas ? Est-ce que les tests PCR sont faits systématiquement sur les hospitalisations pour les tracer ? On a vu l'étude EPI-PHARE de l'ANSM qui donne quelques données en vie réelle. Ça me paraît essentiel qu'on tienne compte de ces données également puisque ça va être le Graal

pour les accès précoces qu'on est en train de valider en ce moment à la CT. Il va falloir se mettre d'accord, en effet, pour savoir ce qu'est une amélioration. Même si elle est mineure, elle existe. Cela aurait été un produit autre qu'un vaccin, je pense que ce serait une ASMR IV. Je vais maintenir mon vote ASMR IV et j'assume pleinement d'avoir entendu les associations de patients, mais aussi, durant les plans blancs, les gens qui n'arrivaient plus à accéder au système de santé.

C'est un mauvais signal qu'envoie la CT, tout simplement parce que la prévention est toujours remise. Certes, les vaccins, j'entends, ne sont pas efficaces contre la grippe, certes, les recommandations, c'est 50 % d'efficacité, oui, mais sur quels critères ? À ce moment-là, il faudra évaluer sur quels critères, quelles hypothèses, comment on hiérarchise et comment on fait l'essai et on le désigne. Effectivement, ça pose question. En fonction des données de la souche, on a plus ou moins une grippe avec des souches qui varient, donc c'est très difficile à anticiper. C'est très difficile aussi de savoir ce que ça va donner en attendant cet hiver. derrière les gripes, il y a eu des conséquences de pneumonie importantes qui ont perduré chez les personnes beaucoup plus jeunes que 65 ans. Je me dis, faut-il leur conseiller de se faire vacciner ? Est-ce que vous voulez augmenter la couverture vaccinale ou est-ce que vous voulez la diminuer tout simplement ? Il faudrait savoir quelle est la politique de santé en France. Je vous remercie.

M. le P^r COCHAT, Président. - Je suis d'accord avec ton dernier point, c'est ce qu'a dit aussi Sylvie. C'est le problème majeur et on n'arrive pas à agir là-dessus. C'est la priorité et c'est ce qu'on devrait faire passer comme la priorité partout. C'est vrai que c'est plus le rôle de la CTV que notre rôle, mais il est évident qu'il y a un problème de couverture vaccinale avant tout. C'est évident.

Floriane.

M^{me} PELON. - Merci beaucoup, Pierre. Je voulais revenir sur la discussion de tout à l'heure avec les missions et positionnements CTV versus CT, pour apporter quelques éléments à la discussion. Effectivement, les recommandations vaccinales ont un avis de la CTV et sont ensuite discutées au niveau du collège, dans ce cadre très précis. La recommandation vaccinale et la recommandation préférentielle ont été validées et endossées par le collège la semaine dernière. De façon assez systématique, ça constitue une base de la discussion pour la CT parce que ça définit une stratégie que vous endossez dans le cadre des recommandations vaccinales. Après, il y a une dichotomie entre une recommandation vaccinale et la mission de la CT qui est de se prononcer sur le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu en fonction des éléments que vous avez définis dans vos principes d'évaluation avec des objectifs de ces deux paramètres, entre autres, qui leur sont propres.

Je voulais juste revenir sur les éléments mis en avant dans la recommandation vaccinale pour reclarifier le fait que les résultats, tels qu'ils ont été présentés et discutés et tels qu'ils sont présentés dans le rapport de la recommandation, reprennent bien les éléments discutés ici : l'hétérogénéité de ces estimations, le fait que dans certains cas, il n'y ait pas de significativité, que les effets soient variables. Tout cela a bien été décrit, discuté et précisé dans le rapport. Si on regarde la partie recommandation, ces éléments ont été contrebalancés dans la recommandation vaccinale avec les données de fardeau, de fardeau sous-estimé, telle que ça

a été représenté tout à l'heure lors des auditions, des discussions sur les recommandations vaccinales avec une hétérogénéité là encore au niveau des recommandations vaccinales.

Pour la CTV et le collège, le critère intéressant dans ce cadre-là, c'est l'effet sur les hospitalisations. Des éléments que j'ai entendus dans vos discussions, même si cet effet peut paraître faible, modeste, dépendant des souches et des saisons, ce qui a été repris dans les discussions de la CTV et du collège, ainsi que l'acceptabilité des patients qui augmentent avec la perception de l'efficacité du vaccin, ces éléments ont conduit à la recommandation vaccinale préférentielle pour ces deux vaccins. À voir, au niveau de la CT, selon les éléments d'appréciation de l'amélioration du service médical rendu, quelle est votre conclusion ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Je te suis évidemment, Floriane. Si le collège et la CTV ont reconnu un bénéfice sur les hospitalisations, c'est que la méthodologie le supportait et c'est bien là-dessus que la CT, cette fois-ci, discute. C'est malgré tout une appréciation un peu différente des outils dont on disposait, qui sont les mêmes.

M^{me} PELON.- C'est important, dans la conclusion du rapport, il est écrit qu'il y a bien cette hétérogénéité des estimations de l'efficacité vaccinale en matière de significativité, quels que soient le critère de jugement considéré.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est ce que disait Audrey aussi, c'est cette notion d'hétérogénéité qui me gêne. Il y a plein d'études pour lesquelles ce n'est pas significatif, on ne va pas revenir là-dessus, c'est OK. Mais s'il y en a quelques-unes qui montrent un bénéfice, l'enjeu en termes de santé publique, en termes de mortalité potentielle, en termes de comorbidité, comme ça a été dit par tout le monde, est important.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Il n'y a pas de démonstration d'un effet sur la mortalité, Pierre, ce sont des suppositions.

M. le P^r COCHAT, Président. Je suis d'accord, c'est bien ça qui manque. Elisabeth.

M^{me} le P^r ASLANGUL, membre de la CT.- Je voulais juste répondre à Catherine Simonin pour lui dire qu'en 2023-2024, on fait des tests systématiques devant tous signes respiratoires dans les CHU de façon à hospitaliser ou isoler les patients en fonction de leur positivité ou non au virus, la grippe fait partie de ces tests. En tout cas, à l'AP-HP, c'est ce qui était préconisé pour éviter les infections nosocomiales puisqu'on a encore des chambres doubles. C'était le premier point.

Le deuxième point, le vaccin n'empêche pas la grippe, atténue les symptômes. La toux peut apparaître, mais on fait une forme moins grave, donc on ne sera peut-être pas hospitalisé, ce qui n'est pas vraiment montré par EFLUELDA.

La troisième chose, la personne qui a présenté en premier FLUAD a demandé une ASMR IV au nom d'une meilleure tolérance du vaccin. Ensuite, ils n'en ont plus du tout parlé. Est-ce que vous l'avez entendu aussi ? Elle a commencé comme ça : « On demande l'ASMR IV parce qu'il y aurait une meilleure tolérance ». Après, je n'en ai plus du tout entendu parler.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est vrai qu'elle a dit ça au début, je suis d'accord.

M^{me} le P^r ASLANGUL, membre de la CT.- Donc, ce n'était pas sur l'efficacité *a priori*.

M^{me} MASIA.- J'ai entendu qu'elle a dit que la tolérance n'était pas modifiée par rapport aux doses standards.

Un chef de projet, pour la HAS.- Par rapport à FLUAD, ce que je peux vous dire sur la tolérance, c'est qu'on n'avait pas des signaux qui allaient dans le mauvais sens. En revanche, il y a une étude, dans celles qui ont été analysées par le SESPEV, dans laquelle il y avait potentiellement plus de réactions au niveau systémique qu'avec les vaccins à dose standard. Je vais prendre un instant pour la retrouver. Ce n'est pas l'aspect tolérance qui fera pencher la balance, je pense, ni pour FLUAD, ni pour EFLUELDA.

M^{me} le P^r ASLANGUL, membre de la CT.- Je suis d'accord avec toi.

M. le P^r COCHAT, Président.- Charlotte.

M^{me} MASIA.- J'ai entendu le lien entre hospitalisation et surcharge hospitalière. Je vous rappelle que l'impact organisationnel ne fait pas partie des critères de l'ASMR. Il est pris en compte dans l'ISP, qui est lui-même un critère du SMR. Dans les déterminants de l'ASMR, vous avez la qualité de la démonstration, le critère du jugement, la pertinence clinique, le schéma d'études, la quantité d'effets supplémentaires et la pertinence clinique qui est la qualité de vie et le besoin médical.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- D'ailleurs, on a oublié de dire que dans l'essai de Gravenstein, il y avait un effet qui n'était pas du tout significatif sur le déclin fonctionnel, puisqu'ils en ont parlé aussi en disant que l'hospitalisation conduisait à un déclin, etc. Mais là, l'effet, le p était à 0,86, donc il n'y a pas que la mortalité qui n'est pas significative, il y a aussi l'effet sur le déclin fonctionnel des sujets grippés âgés.

M^{me} SIMONIN.- Je voulais juste rajouter pour le test PCR, je parlais des complications qui ont été abordées par le clinicien sur le cardio-vasculaire, l'AVC. Là, je ne pense pas qu'on fasse des tests PCR.

M^{me} le P^r ASLANGUL, membre de la CT.- Franchement, dès que tu as un problème respiratoire, cardiologique, on le fait, en tout cas à l'AP. Honnêtement, c'est fait quasiment systématiquement à l'AP. C'est très mauvais, on a une surconsommation des tests multiplex en plus parce qu'ils ne font pas la tripléte, ils font le multiplex. En 2023-2024, c'était vraiment fait très largement et je crois que les études datent de cette époque-là.

M. le P^r COCHAT, Président.- Monsieur le chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- J'ai retrouvé l'étude de Murchu et cela m'a permis de voir autre chose. Un effet est rapporté dans cette étude, mais ce n'est pas l'événement principal. Ce qui m'intéressait le plus, c'est autre chose qu'on n'a pas mentionné ici, c'est la présence de lien d'intérêts. Murchu, par exemple, est l'une des rares études où il n'y a pas de lien d'intérêt avec les laboratoires industriels. Si vous lisez le rapport de la CTV, à chaque fois, sont mentionnés les liens entre ceux qui analysent les données et/ou les papiers avec les laboratoires. Sur l'ensemble des données, que ce soit 11 ou 9, il n'y avait que deux papiers qui étaient des études indépendantes. Les laboratoires ne mentionnent pas ces études. Par

exemple, pour EFLUELDA, l'étude israélienne de Yaron, etc. En général, ce sont les études où ce n'est non significatif. C'était pour souligner ce point.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je l'ai mentionné quand on en a parlé au collège, mais cela n'a pas beaucoup retenu l'attention des gens. Ce sujet me paraît effectivement extrêmement important.

Monsieur le chef de projet, j'ai une question. Une des questions qui a été posée dans la discussion, c'est l'assimilation des deux vaccins, pas l'assimilation, mais l'évaluation commune, entre guillemets. Plusieurs d'entre nous sont revenus dessus. Est-ce que cet élément figurait dans la vie ou pas ? Je ne me souviens pas.

Un chef de projet, pour la HAS.- Est-ce que dans l'avis, il y a mention d'une phrase ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui.

M. DIATTA.- C'était mentionné dans le libellé d'ASMR.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je vous mets immédiatement le SMD. Oui, c'est mentionné.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tu peux nous dire comment c'est mentionné ? Je crois que c'est aussi mentionné dans l'avis de la CTV.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui. C'est mentionné ici à chaque fois : L'absence de démonstration et en termes de taille d'effet, c'est exactement la même chose. Je vous rappelle que la CTV recommande préférentiellement EFLUELDA et FLUAD. En revanche, il n'y a pas de positionnement préférentiel ni pour FLUAD, ni pour EFLUELDA. La CTV n'exclut pas l'utilisation des vaccins standard dose. Voilà le positionnement complet. Je peux l'afficher.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est important.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ça se traduit par cette phrase-là.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose qu'on passe au vote. Le vote sera pour les deux vaccins, c'est pour ça que j'ai voulu qu'on précise ce point avant le vote. Le Bureau proposait de rester au même avis. Il y aura peut-être des avis divergents. Je vous propose de voter l'ASMR uniquement puisque la revendication ne concerne pas le SMR et on vote pour les deux vaccins FLUAD et EFLUELDA. Un seul vote avec l'ASMR que vous voudrez. Je préfère qu'on redonne une ASMR plutôt que maintien, pas maintien, parce que ça fera refaire un deuxième tour, si ce n'était pas maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 14 votants. J'ai 8 voix pour une ASMR V et 6 voix pour une ASMR IV.

M. le P^r COCHAT, Président.- Donc maintien de l'ASMR V pour les deux vaccins.