



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 - FLUAD (trivalent) (antigènes de surface du virus de la grippe, inactivé) (CT-21158)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va faire entrer Vifor France.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, Monsieur Facon, Madame Mallat et Madame Picard ne peuvent assister à l'examen et au vote étant donné leurs liens.

(Professeur Claude Jeandel, Aude Alfonsi, Linda Mezouar, Anne-Claude Crémieux rejoignent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Messieurs-dames de Vifor. Merci de revenir vers nous pour une seconde audition. Lors de la séance du 15 avril dernier, la Commission avait émis deux avis sur les deux vaccins EFLUELDA et FLUAD qu'on avait décidé d'évaluer de la même façon suite notamment aux recommandations de la CTV. Cet avis a été remis en question puisqu'il y a eu un doute sur la régularité de la procédure lors de l'audition précédente. De ce fait, vous avez accepté, comme Sanofi, une nouvelle audition et les conclusions de cette audition se substitueront bien entendu à l'audition précédente. Le dossier va nous être présenté par notre chef de projet, ensuite, vous aurez 15 minutes précises de présentation puis nous aurons ensuite dix minutes précises d'échanges.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous, vous avez eu pour rappel les conclusions de la HAS quant à la recommandation préférentielle chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Nous allons revoir dans ce cadre le vaccin FLUAD adjuvanté qui a été vu le 26 mars, et qui a reçu un ISP, un SMR important et un ASMR V versus les autres vaccins. Vous avez notamment donné cet avis en raison des données issues de la littérature qui suggéraient une efficacité supérieure par rapport au vaccin dose standard ; avec un faible niveau de preuve en raison de résultats hétérogènes, variant en fonction de la saison de grippe, la période, la souche, la correspondance, etc. ; d'une taille d'effets relatifs par rapport au vaccin standard au mieux modeste, de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la réduction des décès ; de l'absence de démonstration suffisante en matière de taille d'effets avec une différence avec le vaccin haute dose. Vous avez souligné l'intérêt supposé d'un vaccin adjuvanté en effet de l'immunosénescence qu'on constate chez les personnes de 65 ans et plus.

M^{me} ALFONSI.- Merci beaucoup. Merci pour cette synthèse et merci de nous entendre à nouveau aujourd'hui. Je suis accompagnée du professeur Jeandel, et de Madame Mezouar, directrice médicale dans notre laboratoire.

Ici sont présentés les liens d'intérêt du professeur Jeandel.

Nous souhaitons aborder aujourd'hui au cours de cette audition le chapitre de l'ASMR. Pourquoi ? Parce qu'on va revenir sur les données cliniques de FLUAD, sur la pertinence clinique de l'effet de FLUAD observé dans les différentes études. On va revenir spécifiquement sur quatre études. On a sélectionné volontairement les quatre études où il y avait le plus de patients, les tailles des échantillons les plus importantes. La plupart sont des études

indépendantes et c'est un point important. Les résultats que l'on va vous présenter sont des résultats sur une efficacité relative.

Je vais laisser la parole au professeur Jeandel pour rentrer dans le détail de ces études. Mais avant un petit résumé du contexte. C'est important, comme vous l'avez rappelé, on a un projet d'avis qui reprend la recommandation de la Commission vaccinale, qui recommande préférentiellement FLUAD et EFLUELDA. On remercie la HAS d'avoir reconnu l'intérêt de notre spécialité FLUAD dans cette tranche d'âge. On souhaiterait revenir sur le niveau d'ASMR que nous souhaitons voir porté à IV, c'est pour cette raison qu'on va vous détailler la taille d'effet de FLUAD que l'on pense pertinente dans un contexte où l'efficacité vaccinale des vaccins standard est faible et une taille d'effet pertinente qui est associée à un profil de tolérance qui est acceptable et qui nous amène à solliciter l'ASMR IV.

M. JEANDEL. - Bonjour. Nous vous présentons ici 22 études les plus récentes publiées à partir de 2020, qui montrent la même tendance en termes d'efficacité relative concernant la comparaison des vaccins adjuvantés versus vaccins standards. 22 études qui montrent une tendance analogue avec une réduction des hospitalisations et l'on s'appuie sur les valeurs d'efficacité vaccinale relative. À partir de ces 22 études, nous avons souhaité nous appuyer particulièrement sur quatre d'entre elles pour argumenter.

La première d'entre elles est une étude qui porte sur un effectif très important, plus de quatre millions de patients, avec une taille d'effet sur les hospitalisations, y compris sur les pneumopathies et complications cardiovasculaires associées à l'évènement infectieux. Cette étude montre une réduction significative de 25 % des hospitalisations pour grippe associée aux vaccins adjuvantés comparativement toujours aux vaccins standards.

La deuxième étude est une étude qui porte sur six saisons de grippe et qui confirme l'impact sur les hospitalisations pour pneumopathie, avec une réduction de 33 % du risque d'hospitalisation. C'est une étude italienne qui incluait plus de 450 000 patients de plus de 65 ans, avec comme objectif principal l'hospitalisation pour pneumonie.

La troisième étude est une étude canadienne de Santé publique Canada qui est intéressante à plusieurs titres. Elle vise également à démontrer la réduction du risque d'hospitalisation associée aux vaccins adjuvantés, avec ici une réduction de 25 %. On est sur des situations grippales PCR confirmées. L'intérêt de l'étude, surtout, est d'avoir stratifié l'analyse sur les niveaux de fragilité des patients inclus. On a le moyen, effectivement, sur des phénotypes cliniques et des échelles d'évaluation de la fragilité, de différencier à âge identique trois phénotypes, trois grades de fragilité : absence de fragilité, fragilité intermédiaire ou élevée. Dans cette étude, la significativité concerne l'effet du vaccin adjuvanté versus standard dans le groupe fragile et très fragile. Ce qui explique également l'effet observé dans la tranche d'âge la plus élevée, puisque là, c'est une façon indirecte d'évaluer l'effet de l'immunosénescence et de la moins bonne réponse vaccinale dans les groupes d'âge les plus élevés et surtout les plus fragiles. Ce sont ces groupes très âgés et surtout fragiles qui sont exposés aux formes les plus graves de la maladie, aux formes sévères et donc aux formes qui justifient un recours à l'hospitalisation. Le fait de montrer ici une réduction de 25 % de recours à l'hospitalisation

concerne bien la population cible qui est privilégiée par cette efficacité vaccinale sur des organismes vis-à-vis desquels la réponse vaccinale est moins optimale.

La quatrième étude va venir conforter mon propos en s'appuyant sur une étude qui porte sur une population particulière qui sont les résidents en maison de retraite, en EHPAD. C'est une large étude randomisée dans 823 maisons de retraite. On a affaire à des populations les plus exposées aux formes graves, les plus vulnérables en raison du taux d'immunosénescence plus élevé. On a des organismes extrêmement fragilisés par la polypathologie qui sont des organismes souvent exposés à la dénutrition protéino-énergétique. La cible principale des vaccins améliorés, c'est d'améliorer la réponse vaccinale dans ces situations de très grande vulnérabilité. On montre ici dans cette étude portant sur un collectif de 50 000 adultes de plus de 65 ans, mais très âgés puisqu'en établissement médico-social, une réduction de 20 % du risque de pneumonie et d'hospitalisation. Cette étude est très importante et elle vient corroborer l'effet de la fragilité sur ces organismes et surtout l'optimisation de la réponse vaccinale obtenue avec les vaccins améliorés, les vaccins adjuvancés.

La diapositive suivante va venir élargir le spectre sur la situation en France l'hiver dernier, puisqu'on a dénombré un taux d'hospitalisation très élevé chez les plus de 65 ans, 69 % d'hospitalisation après passage aux urgences, c'est 200 000 hospitalisations, c'est un million de consultations, c'est 9 000 décès. Cette année, on a été confronté à la nécessité d'activer une centaine de plans blancs en raison de cette prévalence élevée des formes graves ayant nécessité hospitalisation. La réduction de 10 % des hospitalisations aurait un impact très significatif sur le système de santé et sa résilience en réduisant ce taux d'hospitalisation et ses conséquences en termes d'activation du plan blanc qui amène à déprogrammer des hospitalisations programmées, tant en médecine qu'en chirurgie, avec toutes les conséquences en termes de santé publique.

Les études ont d'ailleurs essayé d'appréhender l'effet sur des données de consultation et d'hospitalisation d'une meilleure efficacité vaccinale qui pourrait se traduire, selon les études, entre une réduction de 750 à plus de 8 000 hospitalisations sur les 20 000, et une réduction de 4 500 à près de 25 000 consultations liées à la grippe chez les plus de 65 ans.

Voilà quelques éléments intéressants et qui se traduisent aussi par des modèles médico-économiques publiés qui corroborent mes propos et qui ont montré une réduction, dans cette étude en particulier, de plus de 2 000 hospitalisations dès lors qu'on recourt au vaccin adjuvanté.

Je repasse la parole.

M^{me} ALFONSI.- Merci, professeur. Notre demande de laboratoire s'appuie sur plusieurs éléments. L'impact important de la grippe, comme on l'a vu dans cette population âgée qui présente, plusieurs comorbidités ; sur la pertinence clinique de la taille d'effet de FLUAD qu'on a pu observer dans les études qui donnent toutes un signe positif d'efficacité par rapport aux vaccins standards ; une efficacité qui est associée à un profil de tolérance qui est acceptable.

Aujourd'hui, le besoin, on l'a vu, est partiellement couvert avec les vaccins standards qui ont présenté notamment cette année une faible efficacité dans cette population âgée. La population âgée, comme on le décrit, la décision du Collège, a une perception de l'efficacité, sa perception de l'efficacité, c'est le facteur qui influence le plus le geste vaccinal dans cette population. C'est pour cette raison que la décision du Collège précise que la recommandation préférentielle pourrait induire une augmentation de 20 % de la couverture vaccinale.

Sur l'ensemble de ces éléments, nous sollicitons auprès de la Commission une ASMR pour notre spécialité FLUAD par rapport aux vaccins standards.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci beaucoup, vous avez très largement respecté le temps. On ouvre la discussion et je passe la parole à Albert Trinh Duc.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Monsieur Jeandel, merci pour votre présentation, vous avez insisté sur l'étude qui a été faite dans les maisons de retraite américaines, qui a fait l'objet d'une publication en 2021, où vous nous montrez une amélioration, une meilleure protection. Mais vous avez compris que notre réserve était sur la taille de l'effet, pouvez-vous nous dire combien de patients faut-il vacciner pour éviter une hospitalisation pour une pneumopathie dans cette étude ?

M. JEANDEL.- Je ne vais clairement pas vous répondre précisément, au risque de donner des informations qui ne sont pas assez précises.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Vous avez compris que les faits relatifs, on l'a vu, l'étude est positive, mais si on tient compte du nombre d'effets, combien de patients faut-il vacciner pour cela ? À peu près sur une étude qui était similaire et qui a été faite par les mêmes auteurs, pas tout à fait le même vaccin qu'il y a quelques années auparavant, pour éviter une pneumopathie grippale, il fallait vacciner 850 patients pour voir une différence. Considérez ça comme une taille d'effet pertinente ?

M. JEANDEL.- Réduire 20 % du recours à l'hospitalisation, c'est-à-dire en plus de l'effet de la vaccination avec un vaccin standard, on est sur une optimisation. Une plus forte réduction du recours à l'hospitalisation sur un collectif de 800 dans l'étude 823 maisons de retraite, c'est-à-dire si on rapporte ça au nombre moyen de résidents, on est sur des volumes entre 60 000 et 80 000 résidents. En termes d'incidence de l'évènement, il faut vacciner beaucoup moins de résidents que les chiffres que vous me proposez là il me semble. Cela mériterait d'être un peu plus précisément analysé.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Le laboratoire les a-t-il données ?

M^{me} MEZOUAR.- Si vous le permettez, justement, comme on l'a précisé dans nos propos, il s'agit effectivement d'une efficacité relative. De ce fait, avoir 20 % de réduction relative par rapport au vaccin standard, ça voudrait dire 20 % de gain ou de réduction ou d'hospitalisation évitée de plus par rapport au vaccin standard. C'est un élément assez significatif, puisque c'est toujours comparativement au vaccin standard, un nombre d'hospitalisations évitées supplémentaires de 20 % dans le cadre de cette étude.

Combien de populations on devrait vacciner pour répondre à votre question ? Dans le cadre de cette étude, c'est un patient sur cinq.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je ne partage pas votre avis, Madame.

M^{me} MEZOUAR.- C'est par rapport à l'efficacité relative, votre question ?

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Non, l'efficacité absolue. L'efficacité relative n'a d'intérêt que si vous regardez le nombre d'évènements. On voit bien sur la courbe que le taux d'évènements absolu, il part de 0 et monte à 0,010, ce qui fait qu'effectivement, on prend un microscope pour regarder votre courbe avec une différence de 20 %, mais pour cela, il faut tout de même faire un zoom énorme pour voir cette différence. Il faut donc beaucoup de patients pour voir l'intérêt de votre vaccin.

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

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- La question a été posée par Albert. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je veux bien me poser une dernière question. Sur l'une des dernières diapositives, sur les plans blancs, vous faites un parallèle entre votre vaccin et un plan blanc évité, or on sait que la pénétration de la vaccination diminue au fur et à mesure des années, même chez les personnes les plus âgées. Ne croyez-vous pas qu'il faudrait que nous nous unissions aux efforts pour que le taux de vaccination soit plus important, plutôt que de vouloir nous convaincre que votre produit a un plus grand bénéfice et pourrait éviter les plans blancs, tel que vous pensez vouloir nous convaincre dans cette diapositive.

M^{me} ALFONSI.- Si je peux me permettre, on ne parle pas d'éviter un plan blanc. On dit que dans le contexte d'un plan blanc, cela permet de réduire les hospitalisations et les consultations. C'est important à prendre en compte quand les plans blancs sont déclenchés. L'idée, bien sûr, c'est de travailler ensemble et pas du tout de nier l'importance des actions de santé publique, notamment pour prévenir la maladie et faire tout ce qui est nécessaire. L'idée, ce n'est pas de chercher à vendre, c'est de montrer les résultats qui sont observés dans les études en termes de réduction de consultation et d'hospitalisation à travers les quatre études qui ont le plus de patients. Mais pas du tout de nier l'importance des actions de santé publique qui sont bien sûr majeures. On a vu cependant cette année un très faible taux de vaccination et, comme disait le Collège, la perception d'efficacité est importante, c'est un élément que l'on a vu dans la recommandation, que l'on n'a pas avancée de nulle part, la perception d'efficacité est majeure dans cette population, ce n'est pas notre étude.

M^{me} MEZOUAR.- Je peux compléter, si vous le permettez, effectivement, c'est certain que l'augmentation de la couverture vaccinale est un élément clé et c'est la meilleure façon, j'allais dire, d'éviter ces situations de plan blanc. Il n'en demeure pas moins que ce que nous voulions partager avec vous aujourd'hui, c'est encore une fois l'efficacité relative le plus qu'apporte un vaccin aujourd'hui adjuvanté par rapport au vaccin standard dans un gain additionnel pour

éviter justement les hospitalisations, pour encore une fois diminuer ces nombres d'hospitalisations. Ce que l'on voulait vous montrer dans cette slide, c'est que seulement un gain de 15 % permettrait effectivement de ne pas être en situation inaudible 3.38.33 avec nous. Il est indéniable qu'augmenter la couverture vaccinale est un élément important, et FLUAD permettra justement de contribuer à cette augmentation de la couverture vaccinale par la perception d'une efficacité importante démontrée au vu de nos études.

M^{me} ALFONSI.- Nous reprenons les chiffres de la décision du Collège dans cette diapositive. Ces réductions d'hospitalisation et de consultation ne sont pas nos chiffres.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Je n'en vois ni dans la salle ni en distanciel. Je vous remercie beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci et bonne journée.

(Professeur Claude Jeandel, Aude Alfonsi, Linda Mezouar, Anne-Claude Crémieux 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 ISP : 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 voterai, 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 les uns 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 dissémination 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 évènement. 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 évènement, 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'évènements défalqués 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 où 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, EFFUELDA et FFUAD sont reconnues préférentiellement par rapport au dose standard. Il n'y a pas de distinction entre EFFUELDA 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 votants. J'ai 11 voix pour le niveau IV et 8 voix pour le niveau V.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Donc l'ASMR important, w.