



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mardi 15 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 : FLUAD (trivalent) (CT-21158) – VIFOR FRANCE

M. le P^r COCHAT, Président.- On fait rentrer le laboratoire Vifor. Bonjour Messieurs, dames de Vifor. Merci de nous rejoindre pour la réévaluation de FLUAD qui va nous être rapidement présentée par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes précises de présentation, puis nous aurons 10 minutes précises d'échanges avec la CT.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous recevons le laboratoire Vifor pour le vaccin grippe FLUAD chez les personnes de 65 ans et plus suite aux conclusions émises le 16 mars 2025 sur le vaccin adjuvanté FLUAD qui a obtenu un ISP, un SMR important et une ASMR V dans la stratégie des vaccinations grippe versus tous les autres vaccins, à savoir les vaccins dose standard et le vaccin haute dose EFLUELDA.

Vous soulignez, dans vos conclusions par rapport à l'ASMR, ce sur quoi le laboratoire vient nous demander une ASMR IV par rapport au dose standard :

- Les données issues de la littérature, notamment des méta-analyses, par rapport aux vaccins trivalent, suggèrent une efficacité somme toute faible avec des résultats hétérogènes qui varient en fonction de la saison grippale considérée, de la période grippale considérée, de la souche virale, de la correspondance entre la souche retenue dans le vaccin et les souches circulantes en population, le schéma d'études considérées et les caractéristiques démographiques.
- Vous avez noté également une taille d'effet relatif, par rapport au dose standard, au mieux modeste avec 25 % pour les cas de grippe non confirmés au laboratoire et 15 % concernant les hospitalisations et les admissions aux urgences.
- Une absence d'impact d'effet démontré sur la réduction des décès et une absence de démonstration suffisante en termes de taille d'effet, en l'occurrence par rapport à EFLUELDA. Vous soulignez toutefois qu'il y a un intérêt supposé d'avoir un vaccin trivalent adjuvanté pour les problèmes d'immunosénescence que peuvent comporter les réactions immunogènes des vaccins pour la grippe.

Je laisse le laboratoire Vifor présenter ses diapositives que je passerai volontiers.

M^{me} ALFONSI.- Bonjour. Je voulais tout d'abord remercier les membres de la commission de s'être réunis de manière exceptionnelle aujourd'hui pour examiner notre dossier. On a conscience que c'est exceptionnel, je voulais vous en remercier. Je suis accompagnée du professeur Claude Jeandel, professeur de médecine interne et gériatrie, ainsi que de Linda Mezouar, directrice médicale dans notre laboratoire.

Nous souhaitons, dans cette audition, revenir sur le chapitre de l'ASMR. Nous aborderons pour cela les données d'efficacité de FLUAD, les données cliniques et la pertinence clinique de l'effet observé dans les études. On vous remercie également, dans ce projet d'avis, de faire figurer la recommandation préférentielle de la CTV, recommandation d'utiliser préférentiellement FLUAD et EFLUELDA chez les plus de 65 ans par rapport aux vaccins standards.

Notre demande concerne la révision du niveau d'ASMR que nous sollicitons d'un niveau IV. Pour cela, notre audition va porter sur la taille d'effet de FLUAD, une taille d'effet que nous estimons pertinente dans un contexte où nous avons des vaccins standards de faible efficacité. On l'a observé dans la dernière saison notamment, cette efficacité est seulement de 22 % dans la population d'intérêts chez les plus de 65 ans. Il est important de mentionner que l'efficacité supérieure de FLUAD est associée à un profil de tolérance acceptable et comparable aux vaccins standard. Ce sont sur ces éléments que nous sollicitons une ASMR IV.

Je laisse la parole au Professeur Jeandel.

M. le P^r JEANDEL. - Bonjour. La première diapositive résume les 22 études postérieures à 2020. Elles montrent la même tendance d'efficacité, 19 d'entre elles étant assorties d'un taux de significativité concernant la réduction des hospitalisations. Elles vont toutes dans le même sens. Je vais vous présenter quatre d'entre elles tout particulièrement.

La première de ces études est une étude de grande envergure puisqu'elle a concerné plus de 4 millions de patients. C'est une étude de cohorte qui avait, comme objectif principal, le taux de réduction des hospitalisations toutes morbidités confondues. On voit ici la réduction significative du taux d'hospitalisations pour grippe établi à 25 %, de même que cette étude montre une réduction des hospitalisations pour l'ensemble des comorbidités fréquemment associées à l'infection grippale.

La suivante est une étude américaine qui porte sur 50 000 patients, également une étude de cohorte, qui s'est intéressée, en objectifs primaires, aux consultations médicales et aux hospitalisations pour grippe, PCR confirmé, avec une efficacité relative se traduisant par un taux de réduction d'hospitalisations de plus de 60 % pour le vaccin adjuvanté par rapport au vaccin conventionnel.

La troisième étude est une étude portant sur six saisons consécutives de grippe avec comme objectif principal de montrer une réduction du taux d'hospitalisation de 33 % sur l'impact des hospitalisations pour pneumopathie dans le groupe traité avec vaccin adjuvanté par rapport au groupe conventionnel.

La quatrième étude est une étude indépendante conduite par Santé Publique Canada, qui également s'intéresse à la réduction du taux d'hospitalisation, PCR confirmé, avec deux parties dans cette étude : une partie qui ne segmente pas les populations selon leurs critères de fragilité et une seconde partie, c'est tout l'intérêt de l'étude, qui a segmenté la population étudiée en introduisant un critère de fragilité à partir d'une échelle clinique de fragilité. Les échelles cliniques de fragilité en gériatrie nous permettent de différencier, pour une tranche d'âge donnée, les personnes les plus fragiles sur le plan de l'état fonctionnel. Ce sont des échelles cliniques qui nous permettent de bien différencier, à âge identique, les patients les plus fragiles susceptibles de déclarer des morbidités, notamment infectieuses. Dans cette deuxième partie de l'étude, quand on segmente la population selon ce critère de fragilité, on montre, dans cette population fragile, une réduction du taux d'hospitalisation de 25 %. Ce n'est pas sans lien avec le critère âge, puisque le taux de fragile est plus élevé dans les tranches d'âge très élevées, 85 ans et plus.

Si on transpose ces données dans la vraie vie, notamment en termes de santé publique, si on

établit une réduction de 15 % des hospitalisations, on a pu constater, cette année encore, une forte tension du système hospitalier s'agissant des hospitalisations pour grippe concernant, pour majorité, les plus de 65 ans. Je rappelle que la couverture vaccinale était faible cette année puisqu'elle était à peine de 50 % chez les plus de 65 ans toutes populations confondues, plus forte en EHPAD, supérieure à 80 %, mais en population générale, elle reste faible.

Cela se traduit par deux phénomènes : une faible couverture vaccinale et une réponse vaccinale moindre dans les populations âgées et fragiles. Ce n'est pas sans lien avec la tension du système hospitalier et le taux d'hospitalisation aux urgences, avec la nécessité cette année, en janvier, d'avoir déclenché près de 100 plans blancs avec toutes les conséquences sur le système hospitalier.

On considère qu'une réduction de 15 % des hospitalisations aurait un impact favorable sur le désengorgement des hôpitaux. C'est la raison pour laquelle ces vaccins améliorés, pour nous, gériatres, constituent indiscutablement une avancée.

Je redonne la parole à Madame Alfonsi.

M^{me} ALFONSI.- Merci, Professeur. La demande du laboratoire appuie sur les éléments que nous venons de partager :

- l'impact de la grippe particulièrement important chez cette population de plus de 65 ans en termes de complications et d'hospitalisation ;
- le progrès apporté par FLUAD par rapport au vaccin standard avec une pertinence clinique de la quantité d'effets observés ;
- le profil de tolérance de FLUAD acceptable et comparable au vaccin standard ;
- le besoin médical partiellement couvert dans cette population. On a lu dans l'avis que l'efficacité vaccinale est seulement de 22 % dans cette population couverte aujourd'hui par les vaccins standards.

Au regard des recommandations préférentielles qui induiraient une augmentation jusqu'à 20 % de la couverture vaccinale, on sollicite, sur ces éléments, une ASMR IV pour notre spécialité FLUAD.

Nous sommes à votre disposition pour répondre à vos questions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci et bravo pour l'avoir fait vraiment cours. On peut commencer la discussion avec les membres de la CT. Le chef de projet a peut-être des commentaires à faire en écho à la présentation du laboratoire.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci beaucoup. J'aimerais préciser quelques petits points s'agissant des données présentées. Il faut que les membres de la CT aient toujours en tête la différence entre effet relatif et effet absolu.

Je prends l'étude de KU qui a été présentée avec ces fameux 61,6 % sur les hospitalisations PCR confirmées. Ce que vous voyez là, c'est le tableau avec des effectifs, ce qui est assez rare

pour être souligné. En référence, le groupe vaccins dits dose standard cultivés sur œufs sur lequel l'incidence est de 1,3 % par personne/année pour 1 000 personnes, avec un nombre de cas de 53 sur 69 000, versus pour le vaccin adjuvanté FLUAD, 9 cas sur 23 000, ce qui fait 0,6 % par personne/année. Ce résultat, 1,3 versus 0,6, se traduit par cette efficacité maximale de 61,6 %.

J'attire également votre attention, c'était exactement la même chose sur l'étude Imran. Quand vous voyez les effectifs du tableau, c'est 0,1, 0,1, 0,1. C'est pour vous rappeler qu'on est sur des effectifs faibles. Les variations associées en relatif à ces mesures d'effectifs faibles apparaissent comme grandes.

Par ailleurs, j'aimerais rappeler le travail effectué côté CTV par rapport aux données présentées. Il y a des études qui ont été présentées par le laboratoire qui mettent en évidence, par exemple, dans l'étude Cocchio, un effet en Italie de 33 %. Il y a plusieurs études, potentiellement la méta-analyse qui a recueilli plus de données et qui s'est plutôt sur un effet relatif par rapport aux hospitalisations de l'ordre de 10 à 15 %.

C'est ce que nous avons retenu, les études de Coleman ou d'Imran de 2022. Je vous rappelle qu'il n'y a pas de résultats sur la mortalité. Ce sont les éléments que je voulais rappeler aux membres de la CT.

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

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais redire la même chose sur la différence entre les effets absolus et relatifs, d'autant plus que c'est présenté sur des échantillons très grands.

La deuxième chose sur laquelle je voulais insister, c'est le fait que les études que vous nous avez présentées et qui sont dans le dossier, sont des études observationnelles de cohortes comme Imran ou Boikos, et une étude de type *test negative design*, dont on connaît les limites pour porter un jugement de causalité sur l'efficacité d'un vaccin.

C'était aussi pour mettre en avant le niveau d'incertitude lié au type même de données et du niveau de preuve apportée par ces données, indépendamment de ce que vient de dire le chef de projet sur la grande incertitude de la taille de l'effet.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Catherine Simonin.

M^{me} SIMONIN.- Merci de me donner la parole. J'aimerais revenir sur les 15 % de réduction des hospitalisations qui permettent de ne pas bloquer un service d'urgence et laisser les urgences disponibles pour les autres patients. Les plans blancs ont eu un impact cet hiver sur les prises en soins qui ont été retardées. J'attire aussi l'attention des experts sur ce point. Merci.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Vous avez peut-être des commentaires à faire sur ces deux points ?

M^{me} MEZOUAR.- On vous remercie pour vos commentaires et vos observations. Linda Mezouar, directrice médicale du laboratoire Seqirus. Je me permets de répondre à quelques questions, premièrement sur la méthodologie de ces études. La grippe étant une infection

avec une variabilité saisonnière importante, mettre en place des études avec cette notion de variabilité est assez compliqué. Aujourd'hui, nous voulions vous présenter des données avec une population très large. Comme on le mentionnait dans la première slide, c'est un faisceau de preuves en faveur du vaccin adjuvanté FLUAD par rapport au vaccin standard, quelles que soient les méthodologies, qu'elles soient études de cohortes, test négatif ou études rétrospectives, toujours avec cette même tendance positive.

Nous voulions également partager avec vous des données d'études mises en place par Santé Canada – études indépendantes, ce ne sont pas des études qui ont été mises en place par le laboratoire – une large étude au niveau des autorités italiennes, des données US et des données européennes. C'est ce que nous voulions partager aujourd'hui vous pour mettre en exergue l'impact du vaccin adjuvanté sur la réduction des hospitalisations entre 15 et 25 %. L'impact sur les nombres de cas d'hospitalisations évités, c'est la notion importante, pour désengorger notre système de soins.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Thierno Diatta.

M. DIATTA.- Une question au laboratoire, vous commercialisez un vaccin dose standard, le vaccin FLUCELVAX, chez le sujet âgé qui a obtenu récemment un service médical rendu important et en intérêt de santé publique chez les patients de plus de 65 ans. Dans votre dossier, vous n'avez pas fait mention de la moindre efficacité de ce vaccin dans cette population. Aujourd'hui, vous comptez conserver la commercialisation de ce vaccin chez les sujets de plus de 65 ans au même titre que le vaccin adjuvanté. Est-ce que vous comptez faire des démarches auprès de l'Agence européenne du médicament pour clarifier les schémas thérapeutiques les plus adaptés pour ces populations, c'est-à-dire de réserver les vaccins adjuvantés aux patients les plus âgés et les vaccins non adjuvantés aux autres populations ?

M^{me} MEZOUAR.- Merci pour votre question. FLUCELVAX, qui est notre deuxième vaccin sur culture cellulaire avec les avantages de la culture cellulaire, est un vaccin indiqué à partir de 2 ans. Dans très peu de temps, on aura une extension d'indication à partir de 6 mois. Les recommandations en Europe sont pour les vaccins améliorés qui sont le vaccin adjuvanté et le vaccin haute dose. FLUCELVAX ne fait pas partie encore de cette catégorie. C'est pourquoi il a toute sa place chez le sujet de plus de 65 ans, telles que sont rédigées les recommandations de la HAS.

M. DIATTA.- Avec une efficacité de 20 %.

M^{me} MEZOUAR.- Comme tous les vaccins, effectivement, à dose standard. Ils ne sont pas exclus des recommandations. Les vaccins améliorés apportent en valeur ajoutée une efficacité relative supplémentaire.

M. DIATTA.- Pour nuancer l'efficacité relative, si on parle d'une efficacité sur la saison 2024-2025 de l'ordre de 20-22 %, on a un gain de 15 % supplémentaire par rapport à 20 %.

M^{me} MEZOUAR.- On est tout à fait d'accord.

M. DIATTA.- Ça fait passer de 20 % à 26-27 % en termes d'efficacité. Pour un vaccin, c'est important à dire, l'efficacité minimale attendue pour un vaccin est de 50 %. Il suffit de regarder

les recommandations de l'OMS pour les vaccins contre la Covid, on attend une efficacité vaccinale de l'ordre de 50 % pour les vaccins. Avec une efficacité de 20 %, même si on passe à 26 %, il faut savoir que l'efficacité relative de ces vaccins reste, si c'est ce qu'on doit retenir, insuffisante pour une protection. Aujourd'hui, c'est le travail qu'a fait la HAS en adaptant les recommandations pour proposer les solutions les plus adaptées à chaque population, l'enjeu futur serait peut-être de mettre à disposition des vaccins plus stables en termes d'efficacité, avec une durée de protection beaucoup plus longue. C'est la problématique qu'on a aujourd'hui avec ces vaccins dont l'efficacité est variable selon la saison et la souche circulante. C'est peut-être ce qui explique la faible efficacité qu'on a vu cette année, une efficacité faible probablement liée à une circulation majoritaire du H1N1, voire de la souche B/Victoria qui représente plus de 50 % des sources circulantes en 2024-2025. Si l'on ajoutait le vaccin adjuvanté, on ne changerait pas vraiment beaucoup de choses en termes d'efficacité.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Le temps est terminé. Monsieur JeanDEL avait levé la main, je vous passe la parole rapidement.

M. le P^r JEANDEL.- Je voulais réinsister sur l'impact. Quand bien même on ne réduit que de 15 %, c'est très significatif sur l'organisation du système de santé. On pense en particulier aux formes graves qui concernent particulièrement les personnes les plus âgées et fragiles qui sont à domicile ou en EHPAD. Pour nous, cliniciens, on met beaucoup l'accent sur l'importance d'augmenter la réponse vaccinale. Ces vaccins adjuvantés permettent d'augmenter la réponse vaccinale sur ces organismes immunosénescents et réduire ainsi les risques d'hospitalisation pour les formes graves. Merci.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Le temps imparti est terminé. Merci beaucoup pour votre présentation et réponses à nos questions. Merci et bonne fin de journée.

M^{me} ALFONSI.- Merci. 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 LENEUME, 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, Pierre. 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, la taille 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 traduit 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 CT 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 CTV n'a pas reconnu de supériorité, donc on ne peut pas le 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 a 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.

Cela 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 souligné 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 designe. Effectivement, ça pose question. En fonction des années 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 triplette, 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 FLUAD. 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 maintenant.

(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 V.

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