



**HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ**  
**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Mercredi 4 septembre 2019**

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.

## 1. RAGWIZAX – Inscription

**M<sup>me</sup> GATTULLI pour la HAS.**- Tous les membres peuvent participer aux débats.

**M. LE PRÉSIDENT.**- [REDACTED], tu as la parole.

**[REDACTED], pour la HAS.**- Nous voyons la spécialité RAGWIZAX, 12 SQ-Amb, des laboratoires ALK-Abello. C'est un traitement d'immunothérapie allergénique par voie nasale.

Son indication est chez l'adulte, pour le traitement de la rhinite allergique, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par le pollen d'ambrosie insuffisamment contrôlée par les médicaments symptomatiques.

Actuellement, pour le traitement de la rhinite allergique à l'ambrosie, pour l'immunothérapie allergénique, on ne dispose que d'APSI. C'est la première spécialité pharmaceutique pour traiter de ce type d'allergie.

Je voulais vous faire un rappel des conclusions de la décision du Collège du 21 février 2018 concernant les APSI. En effet, le Collège avait considéré que la place des APSI était soit en deuxième intention après les traitements symptomatiques soit en troisième intention lorsque des spécialités pharmaceutiques peuvent être utilisées.

Le Collège avait fait la précision suivante : comme quoi l'efficacité des APSI était faible et mal démontrée. Le Collège avait également recommandé que les modalités de prise en charge des APSI soient harmonisées sur celles des alternatives médicamenteuses sous forme de spécialités à l'exception des formes injectables qui ne devraient pas relever de la prise en charge par une solidarité nationale.

De fait, les spécialités pharmaceutiques actuellement disponibles pour les traitements d'immunothérapie allergénique sont ORALAIR, GRAZAX et ACARIZAX. Elles ont un SMR faible avec un taux de remboursement à 15 %.

Depuis la décision du Collège, le taux de remboursement des APSI a été baissé de 65 à 30 % depuis le 4 juin 2018. Et les APSI sous forme injectable ont été déremboursées par arrêté du 29 mars 2019.

Comme pour les autres traitements d'immunothérapie allergénique, le traitement doit débuter au moins 12 semaines avant la date prévue de début de la saison pollinique et ensuite être poursuivi pendant trois années.

Le laboratoire a fourni à l'appui de sa demande deux études d'efficacité de supériorité versus placebo. Il s'agit donc d'études randomisées en double aveugle ayant comparé plusieurs doses, une première étude ayant comparé la dose 6 SQ et la dose 12 SQ, 12 SQ étant celle retenue

pour l'AMM de RAGWIZAX. La deuxième étude a comparé trois doses : 1,5, 6 et 12 SQ. Je laisse Jacques Birgé donner le détail de ces études.

Pour finir, je donne les revendications du laboratoire. Il revendique un SMR modéré et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Merci beaucoup. Jacques, tu as la parole.

**M. le D<sup>r</sup> BIRGE.**- Je vais essayer de vous présenter RAGWIZAX. C'est un laboratoire dans. Ils ont donné un produit compliqué à mémoriser et à écrire.

C'est un extrait allergénique standardisé de pollen d'ambroisie. Mes sources documentaires sont essentiellement le document préparatoire de [REDACTED], le document du laboratoire, mais également l'avis du Collège et une recommandation française avec différentes sociétés savantes de 2010 et la synthèse de la revue *Prescrire* et un excellent historique sur l'histoire de l'ambroisie publiée en 2016, qui fait le point sur la problématique de l'ambroisie et qui est passionnante. J'ai découvert cela grâce à vous. Merci.

Les rhinites allergiques, qui sont souvent des rhino-conjonctivites allergiques, sont liées en partie au pollen, mais pas que. C'est le rhume des foins. C'est désagréable, on n'en meurt pas, mais c'est très impactant sur la vie quotidienne. Je suis sûr que certains d'entre vous sont atteints. Rhinorrhée, éternuement, etc., cela peut être très pénible. C'est souvent associé à l'asthme. Cela perturbe les apprentissages, la vie professionnelle. Cela peut être très invalidant.

La prévalence a explosé depuis 25 ans, pour des raisons d'environnement qui nous échappe, mais cette rhino-conjonctivite est problématique.

L'ambroisie, c'est une cochonnerie. C'est une mauvaise herbe envahissante. C'est un peu un dégât collatéral de la Libération suite à la Seconde Guerre mondiale. Si c'était importé par les curistes américains, cela a surtout été les véhicules à chenilles qui ont débarqué pour nous libérer et ont amené cette ambroisie qui s'est répandue dans toute l'Europe avec les premiers cas en France dans les années 50 qui ont explosé en 80.

C'est un problème de santé publique. Vous verrez que le médicament proposé n'est pas la solution, mais c'est un vrai problème. L'allergie à l'ambroisie est particulièrement délétère, parce qu'elle est sévère, qu'elle dure longtemps et qu'elle est associée à un asthme dans 50 %. Ce n'est pas le cas des pollinoses habituelles où c'est plutôt 10 ou 15 %. La problématique de l'asthme est complètement mise de côté. Le produit n'a aucune prétention dans le domaine. Elle peut apparaître tard dans la vie et provoquer, en prime, de l'eczéma, des sinusites aiguës et des allergies alimentaires croisées.

La lutte contre l'ambroisie fait partie des priorités du Plan santé national 2015. La région la plus atteinte en France, c'est la région Auvergne Rhône-Alpes, où plus de 10 % des habitants sont atteints, voire plus de 20 % dans les zones les plus exposées. Certains pourront peut-être se

reconnaître. Peut-être que des membres de la Commission de la zone lyonnaise viennent souvent à Paris pour échapper au désastre.

Les traitements disponibles sont d'abord l'éviction des allergènes quand c'est possible : fuir la région quand c'est possible. Ce n'est pas toujours possible, mais d'autres mesures sont utiles et faisables : les antihistaminiques oraux et nasaux, les cromones, puis en deuxième et en troisième intention, les corticoïdes nasaux, qui sont efficaces mais non dénués d'effets secondaires locaux systémiques, et, en cas d'échec, les corticoïdes oraux en cure courte. Quelquefois, on n'a pas d'autres solutions que de prescrire une courte corticothérapie pour passer un cap avec les risques de la corticothérapie. La corticothérapie injectable, KENACORT, est toujours commercialisée et prescrite. C'est une catastrophe, car c'est une corticothérapie de longue durée.

En cas d'échec de tout cela, reste la place de l'immunothérapie allergénique. Jusqu'à présent pour l'ambrosie, nous n'avions que les APSI. Les membres de la Commission précédente se souviendront des longs débats qui ont permis d'expertiser les APSI et d'aboutir à une décision du Collège. Les APSI allergènes préparés spécialement pour un individu sont très mal évalués. La voie injectable a été déremboursée à juste titre, car elle n'est pas plus efficace et expose à des effets secondaires dramatiques. La voie sublinguale a été proposée pour un SMR faible par le Collège. Probablement sur la pression de la communauté allergologique en France. Le ministère n'a pas suivi et le remboursement actuel des APSI est à 30 %.

Dans la rhinite sévère en échec de la corticothérapie nasale, une immunothérapie allergénique peut être proposée pendant trois ans. C'est important puisque les essais n'ont eu lieu que pendant un an.

Les médicaments disponibles par voie orale, c'est ORALAIR, et GRAZAX, qui sont des mélanges de pollens, et les APSI dont j'ignore la prescription pour l'APSI ambrosie.

L'évaluation des médicaments dans la rhinite allergique est particulièrement difficile. Il y a une variabilité saisonnière. Cela peut marcher une année, parce qu'il a beaucoup plu, donc on croit que c'est efficace, mais c'est parce que la météo est favorable. L'histoire naturelle est variable, et globalement, on assiste à une diminution des symptômes au fil du temps.

Le médicament RAGWIZAX est un extrait de pollen standardisé d'ambrosie. Il n'est indiqué que quand la corticothérapie nasale ne fonctionne plus ou pas bien et que le diagnostic d'allergie au pollen d'ambrosie est documenté.

Le laboratoire demande un SMR modéré dans cette indication.

Les études : il y en a plusieurs. J'en propose une vision synthétique. Les comparateurs cliniquement pertinents devraient être les APSI. Comme leur évaluation est relativement indigente et qu'il n'y a pas eu d'évaluation de l'APSI ambrosie, les études ont été faites contre placebo. C'est cohérent. Les APSI ont fait l'objet d'une décision au Collège le 21 février 2018 et sont donc indiqués en troisième ligne après les comprimés s'ils existent.

Concernant les critères de jugement, le critère principal était un score total combiné pendant le pic de la saison qui combine le score quotidien des symptômes sur une échelle DSS de 0 à 18 points et le score de la prise de médicament DMS sur 36 points, soit un total de 54 points. C'est à mémoriser pour la suite de l'évaluation.

Les critères de jugement secondaires sont nombreux mais hiérarchisés. Je les mets là pour information. Nous verrons leur analyse.

Sur la population incluse, je ne me suis intéressé qu'aux études qui incluaient les patients traités à la dose de 12 SQ, puisque c'est la dose AMM. Il s'agit d'adultes de 18 à 50 ans, qui n'ont pas d'asthme ni modéré ni sévère. Ce sont des gens qui ne prennent pas de corticoïdes inhalés ou qui les prennent à dose faible. La durée de l'étude était d'un an.

Les résultats sont concordants sur le critère de jugement principal. J'indique les résultats sur le critère de jugement principal des deux essais poolés. La différence est clairement significative : 2 points (sur 54). Bien sûr, la pertinence de cette différence laisse probablement à désirer.

Sur les critères secondaires, les résultats sont un peu divergents selon les études. Ils sortent tous pour l'étude 5233 et pas tous pour 5234 à cause de cette notion de hiérarchisation des critères. Quant à la qualité de vie, ce n'est qu'un critère exploratoire qui sort dans un seul des essais avec une différence également significative mais de pertinence clinique tout à fait discutable.

La tolérance : dans les essais qui ont duré un an, cela se passe bien. Il y a quand même une réaction systémique avec auto-administration d'adrénaline et prise en charge aux urgences, mais le patient a survécu. Dans le pays où le produit est déjà commercialisé, sur 10 000 années de traitement, il y a eu 33 réactions systémiques sévères, dont un choc anaphylactique. C'est un effet classe à prendre en considération. Ce sont pour des réactions comme cela, mais plus fréquentes, que la forme injectable des APSI a été déremboursée.

En conclusion, il s'agit d'un médicament d'efficacité modérée, 2 points sur 54, de pertinence clinique discutable, sans analyse probante de la qualité de vie. Or ce qui prime dans le rhume des foins, c'est quand même la qualité de vie. On a des effets secondaires préoccupants dans la vraie vie, des études limitées à un an alors que le traitement est indiqué pendant trois ans, ne concernant que des patients âgés de moins de 50 ans, donc un rapport quantité d'effet sur effet secondaire défavorable qui plaiderait (je dis : « qui plaide ») pour un SMR insuffisant. Cependant, les évaluations des produits similaires ont abouti à un SMR faible. Nous sommes placés à nouveau devant la cohérence de l'ensemble. Pour ce produit en particulier, je plaide pour un SMR insuffisant. Si la Commission votait néanmoins pour un SMR faible, il paraîtrait logique que seuls les patients de moins de 50 ans bénéficient du produit, puisque c'est la classe d'âge dans laquelle il a été étudié.

Je vous remercie et je remercie les techniciennes de la Commission qui ont réussi à faire que le diaporama a été présenté.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci. Y a-t-il des questions ?

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Est-ce que les symptômes ont été étudiés tout au long de l'année ou seulement pendant la période saisonnière ? Avons-nous un graphique pour voir comment cela a évolué chronologiquement, aussi bien dans le bras contrôle que dans le bras actif ?

**M. le D<sup>r</sup> BIRGE.-** Je n'ai pas de réponse à cette bonne question. Peut-être que [REDACTED] l'a. Il n'y a pas de graphique.

**[REDACTED], pour la HAS.-** Pour l'évaluation des symptômes, en fonction des critères, ils étaient évalués soit en fonction du pic de la saison pollinique, soit sur la saison pollinique entière, donc que la saison pollinique.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Je crois qu'il y avait un certain nombre de gens polysensibilisés. L'absence ou la modicité de l'essai peut être due au fait que la désensibilisation est inefficace ou qu'il y a un fond de rhino-conjonctivite lié à d'autres choses qui obère avec une contribution du RAGWIZAX négligeable ? Il pourrait être intéressant de savoir quel est le niveau de fond des symptômes tout au long de l'année.

Est-ce que les patients inclus étaient encore symptomatiques malgré les traitements antihistaminiques et autres ou était-ce les tout-venant ?

**M. le D<sup>r</sup> BIRGE.-** Ils avaient à leur disposition un traitement antihistaminique.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.-** Nous avons un score sur 54. Quel est le seuil de significativité clinique des constructeurs du score ? Nous n'avons pas.

**[REDACTED], pour la HAS.-** Nous n'avons pas de données dessus.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.-** C'est limité. Deuxièmement, je n'ai pas regardé (je m'en excuse) les résultats avec les deux autres produits qu'on a acceptés. Est-ce que les quantités d'effet étaient de la même concordance ?

**[REDACTED], pour la HAS.-** Les effets étaient faibles, mais ce n'était pas tout à fait les mêmes critères utilisés.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Ils étaient faibles. Souviens-toi des discussions.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.-** Il faut parler aussi du fait que dans le PSUR, il y a des effets allergiques graves décrits et qu'il y a une exacerbation des symptômes très importante : 60 % des cas dans les sept premiers jours qui suivent le début du traitement.

**M<sup>me</sup> SIMONIN.-** Je voulais rebondir sur les effets indésirables. On retrouve exactement les mêmes symptômes que l'allergie à l'ambrosie. Je m'interroge sur l'efficacité. C'est assez fréquent.

**M. LE PRÉSIDENT.**- La fréquence des allergies ?

**M. le D<sup>r</sup> BIRGE.**- À l'ambrosie, c'est 10 % de la population et 20 % dans le couloir rhodanien.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Mais les effets indésirables du traitement.

**M. le D<sup>r</sup> BIRGE.**- Dans les essais, ils sont très modérés.

**M. LE PRÉSIDENT.**- En pourcentage ?

**M<sup>me</sup> SIMONIN.**- Effet indésirable fréquent supérieur à 1 sur 100 et inférieur à 1 sur 10 et très fréquent, supérieur à 1 sur 10. 1 sur 10, cela me paraît important.

**[REDACTED], pour la HAS.**- Il faut préciser que la sévérité était légère à modérée, qu'ils survenaient en début de traitement, qu'en général, ils disparaissaient après une semaine.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- C'est inhérent au mode d'action du produit. C'est une dose fixe contrairement aux désensibilisations que l'on faisait autrefois avec des doses très lentement progressives. Au début du traitement, on est en contact avec l'allergène. Après, cela a tendance à diminuer. Si nous condamnons à cause de cela, nous condamnons tout le mode de système du traitement.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- La désensibilisation orale a été développée sur les prémices qu'il n'y aurait pas d'accident de prophylaxie. Les développements d'APSI ou de GRAZAX, ORALAIR, etc., montraient qu'il y avait certes des problèmes locaux, œdèmes buccaux, etc., mais qu'il n'y avait pas de choc anaphylactique. Je ne sais pas si tous les chocs anaphylactiques rapportés, c'est uniquement pour le GRAZAX ou toutes spécialités confondues. S'il y a des chocs anaphylactiques, la raison du basculement de l'injectable à l'oral va disparaître. En fait, avant, l'injectable devait se faire chez le spécialiste. Il fallait rester une heure au cabinet pour être sûr qu'il n'y ait pas de choc anaphylactique. C'est préoccupant. Mais est-ce uniquement le RAGWIZAX ?

**M. le D<sup>r</sup> BIRGE.**- Oui, je crois que c'est avec le pollen d'ambrosie.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Quand nous lisons les critères d'inclusion des patients, ils ne sont pas résistants au traitement standard, antihistaminique ou corticoïde nasal. Ils doivent mélanger toute une gradation de gravité de symptômes. Quand vous avez des gens peu symptomatiques et des gens très symptomatiques, s'il y a 80 % de peu symptomatiques, vous ne montrez rien. J'ai l'impression que l'essai n'a pas ciblé des gens très symptomatiques ou symptomatiques malgré le traitement bien conduit des standards.

**M. le D<sup>r</sup> BIRGE.**- Cela expliquerait le score assez faible. C'est environ 7 dans le groupe placebo et 9 dans le groupe témoin ou l'inverse sur 54 points. Mais le score est faible.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Dans le document, sur les critères d'inclusion de l'étude versus placebo, les inclusions de patients, ce sont les patients avec rhino-conjonctivite induite par le pollen

d'ambroisie depuis au moins deux ans avec ou sans asthme, ayant reçu des traitements symptomatiques lors de la session précédente. Ils ont déjà été traités par les autres traitements.

██████████, pour la HAS.- Oui, mais on ne précise pas qu'ils étaient en échec.

M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.- Oui, ils ne sont pas en échec, c'est le tout-venant.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, il y a une nuance.

██████████, pour la HAS.- On ne précise pas qu'ils étaient en échec de ces traitements.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est gênant. Par ailleurs, c'est un essai sur une seule saison pollinique. Normalement, il en faut plusieurs.

D'autres remarques ?

*(Réponse négative)*

Nous passons au vote. Le laboratoire demande une SMR modérée. Qui est pour ?

*(Il est procédé au vote.)*

SMR insuffisant : unanimité.

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

