



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 septembre 2021

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. . Examen Extension d'indication : RAGWIZAX 12 SQ-AMB (rhinite allergique : pédiatrique) (Extrait allergénique de pollen d'ambrosie à feuilles d'armoise) (CT-19278) - SA ALK ABELLO

M. le P^r COCHAT, Président.- Nous passons à RAGWIZAX avec le professeur Brouard comme expert.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Concernant le dossier suivant, il n'y a pas de déport pour ce dossier et concernant notre expert, Monsieur Brouard, il est auditionné dans le cadre de la dérogation permise par la charte de l'expertise sanitaire compte tenu de ses liens avec le laboratoire.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour, Jacques. Merci de te joindre à nous pour évaluer RAGWIZAX. Avant de t'écouter, nous laissons la parole au chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. RAGWIZAX est une spécialité qui a déjà une AMM avec l'extrait allergénique d'ambrosie. Il a l'indication chez l'adulte. Je précise que cette spécialité a déjà été évaluée par la commission, il y a deux ans. Un SMR faible lui avait été attribué chez l'adulte. Aujourd'hui, le laboratoire sollicite une extension chez l'enfant à partir de cinq ans. Une étude clinique a été réalisée sur à peu près 1 000 enfants pour cette extension de population.

Je passe la parole à Monsieur Brouard.

M. le P^r BROUARD.- Merci beaucoup. Je vous remercie de m'avoir convié. Je vais vous présenter la situation de cette plante qui est arrivée d'Amérique du Nord en raison des différents commerces, notamment au niveau de la région Rhône par la guerre, par le département de Provence où les Américains sont venus avec quelques graines et ont essaimé également au niveau de notre région Rhône-Alpes.

La diapositive n'est pas tout à fait claire parce que je ne vois pas toute la géographie. Le point central en Europe c'est essentiellement l'Europe de l'Est et du Sud de l'Est. En France, en effet, c'est toute la région Rhône-Alpes, avec une sensibilisation de cette population de l'Europe du Centre, entre 15 et 80 % de la population en fonction des régions. Une étude pédiatrique récente en Croatie a montré que cette sensibilisation oscillait entre le bord de la Méditerranée, 1,5 %, à 15 % dans le côté continental de la Croatie et dans notre région française du Rhône, entre 2004 et 2014, une étude a montré une progression de ces sensibilisations de 10 % à 13, 15 % de la population, ce qui n'est pas négligeable.

La période typique d'exposition pollinique est et de fin août à mi-septembre, avec une propagation au moins à 100 kilomètres de ces pollens. Ce sont des plantes qui développent énormément de pollens. Hélas, pour des taux très faibles de pollens, les personnes sensibilisées présentent des symptômes cliniques très nets. L'éviction est quasiment impossible à obtenir dans les régions d'exposition. Ce sont les traitements symptomatiques recommandés par l'ARIA de première ligne, essentiellement les antihistaminiques et les

corticoïdes locaux. La désensibilisation est recommandée en deuxième ligne de façon internationale. De plus, cette désensibilisation ou immunothérapie est plus efficace à long cours parce qu'un effet rémanent a été mis en évidence pour les graminées et les acariens, mais pour l'ambrosie, cela n'a pas été étudié encore.

Deuxièmement, pour la désensibilisation, il y a également un acteur de prévention dans l'activité nouvelle d'autres sensibilisations. Ce sont des enfants et des adultes sujets à des poly-sensibilisation, donc ce n'est pas inutile.

Les études pédiatriques sont très rares. Cette étude, publiée par Nanfamti, qui était à Pasteur à ce moment-là, montre que la sensibilisation à l'ambrosie, chez l'enfant, c'est également autour de 10 %, quelle que soit la tranche d'âge. C'est sûr que plus on vieillit, plus on devient sensibilisé à ce pollen. 10 %, certes, c'est inférieur aux graminées, aux acariens, au chat, mais ce n'est pas négligeable.

L'exposition à ce pollen donne des symptômes respiratoires différents chez les personnes sensibilisées. Les taux faibles d'exposition pollinique avec des durées faibles d'exposition donnent des formes rhino-conjonctivales, la forme typique de l'allergie à l'ambrosie. Mais si cette exposition est plus longue, avec des taux parfois plus élevés, on peut avoir une atteinte essentiellement pulmonaire si cette exposition est de l'ordre de 20 jours. Il n'y a pas seulement le nez qui peut être atteint. On peut également avoir une atteinte respiratoire de type asthme.

La prévention, probablement, si les patients sensibilisés sont au courant du décompte pollinique de leur région, ils peuvent renforcer leur traitement de première ligne pour éviter d'avoir ces symptômes, mais il n'y a pas vraiment eu d'étude formelle de prévention, si c'est très efficace.

L'immunothérapie en général ou la désensibilisation exige :

- Premièrement, un diagnostic précis de la sensibilisation et l'association de symptômes lors de l'exposition à cet allergène.
- Deuxièmement, la disponibilité de préparation d'allergénique de qualité.
- Troisièmement, l'impossibilité d'une éviction de cet allergène.

Il y a aussi un critère d'âge. On ne le fait pas avant l'âge de cinq ans. Il y a quelques contre-indications médicamenteuses, mais rarement présentes chez l'enfant. Le problème, c'est que les préparations allergéniques sont très différentes. Il y a des extraits globaux. Il y a des extraits modifiés que l'on appelle allergeoïdes. Il y a des recombinants. Et là, nous avons à faire justement à cette protéine spécifique de l'ambrosie, l'allergène majeur qui s'appelle AMBA1. C'est très précis et très ciblé.

Il y a des vecteurs de transport différents en fonction de cette préparation. Soit c'est un travers mixte, soit c'est sublingual, et surtout des concentrations différentes. C'est pour vous dire que les études sont très complexes à analyser et il y en a très peu. Les recommandations actuelles,

européennes et internationales, c'est d'obtenir des extraits allergéniques standardisés pour limiter justement cette variabilité.

La mise en œuvre de l'immunothérapie est variable en fonction du type d'immunothérapie que nous avons. En sous-cutanée ou en travers mixte, ce sont des études anciennes qui ont prouvé le concept de la désensibilisation, mais c'est très réactogène. Il y a des effets systémiques qui peuvent être graves. Actuellement, en France, aucun produit n'existe en remboursement. Il n'y a plus de fabrication en France, il n'y a plus de prescription de cette forme d'administration d'immunothérapie. Les formes d'immunothérapie dont nous disposons sont des formes sublinguales. La recommandation BRACTEL est une recommandation européenne. Ils ont recommandé cette forme pour la sécurité et l'efficacité, notamment dans les rhinites allergiques et les rhinoconjonctivites allergiques de l'ambroisie. Il n'y a pas de risque d'anaphylaxie. Les réactions locales existent, mais sont souvent modérées et disparaissent souvent au bout de deux semaines, ce qui témoigne de la réponse immunitaire du sujet.

Le problème des APSI, ce sont les allergènes par voie sublinguale qui étaient préparés par individu jusqu'à maintenant, qui n'avaient pas besoin d'AMM. L'observance de ces gouttes mises sous la langue est très mauvaise, notamment chez l'enfant, même chez les Allemands réputés d'avoir une très bonne observance. D'autre part, les immunothérapies par goutte nécessitent une petite ration. On commence par une goutte, deux gouttes, trois gouttes. On augmente les concentrations sur trois semaines, donc c'est très long et assez contraignant. Les lyophilisats d'emblée sont maintenant le traitement d'entretien qui est recommandé au niveau européen. Nous avons des lyophilisats pour les graminées et les acariens. Cela rentre maintenant d'emblée dans ces traitements d'entretien de ces enfants sensibilisés.

Une étude 2004, ce n'est pas si vieux que ça, mais on voit que ces études sont très rares. Dans cette diapositive, l'intérêt est de montrer ce qu'est une titration. C'est sur deux semaines, par exemple. On voit que c'est long. Deuxièmement, on s'aperçoit que dans cette étude, ce sont des enfants de moins d'un an, mais il n'y en avait qu'un seul dans le placebo et un seul dans le groupe témoins. Il est important de noter que sur les 76 patients de cette étude, c'est très faible, il n'y avait aucune différence significative.

Cette étude est plus récente, faite par quelqu'un qui connaît bien l'allergologie et l'immunothérapie. C'est une étude randomisée, donc de bonne qualité, avec des doses d'allergènes différents de ceux pour lequel nous sommes réunis ce jour. Il y avait visuellement une efficacité sur ce test composite de symptômes et de traitement par la désensibilisation. Là également, c'est par voie sublinguale, ce sont des gouttes, par rapport au placebo, mais cette étude ne montrait pas de différence significative.

Ce sont deux études de désensibilisation par des gouttes sublinguales.

Voilà l'étude princeps qui nous réunit ce jour par rapport à l'enfant. C'est une étude randomisée, double insu versus placebo, avec trois cohortes successives sur trois saisons polliniques successives, avec une stratification en fonction de la présence ou de la non-présence d'un asthme chez ces enfants et la classe d'âge : par rapport à 12 ans, moins 12 ans et plus de 12 ans. Il y a un panel pédiatrique bien représenté. Il y avait un diagnostic formel

d'allergie clinique au pollen d'ambroisie. Les études précédentes, c'était uniquement une suspicion avec des rhino-conjonctivites. Là, ce sont des enfants largement atteints. Ils habitent des zones géographiques à forte prévalence d'exposition. Ce sont des enfants qui ont des asthmes alors que les études précédentes, ils n'étaient pas asthmatiques. C'est une forme plus sévère de sensibilisation à l'ambroisie. En plus, ils étaient polysensibilisés. C'est le risque de ces enfants qui peuvent être sensibilisés aux acariens, mais également aux autres graminées.

C'est une belle étude qui a pu regrouper 1 000 enfants, ce qui est absolument exceptionnel par rapport aux études précédentes où on n'en a que 70, 100. 1 000 enfants, c'est absolument énorme comme étude. Elle répondait au nombre requis de sujets pour mettre en évidence des différences significatives et ils respectaient les prérequis de la FDI par rapport à la différence par rapport au placebo.

C'est un placebo, mais ces enfants avaient le traitement de fonds recommandé, c'est-à-dire les antihistaminiques et les corticoïdes au niveau local. On a un traitement en plus par rapport au traitement de première ligne. Le début de ce traitement est à peu près de l'ordre de trois semaines avant l'exposition pollinique, donc ce sont des traitements saisonniers. On poursuit ce traitement durant toute la période pollinique, de l'ordre de deux mois d'exposition pollinique. Ce n'est pas comme les acariens ou c'est toute l'année. Là, c'est vraiment un traitement saisonnier.

Les résultats d'efficacité ont été publiés dans une bonne revue. On peut dire la différence absolue du score du critère principal d'évaluation, un score combiné de symptômes cliniques et de fardeau du traitement. Quand on voit le chiffre entre trois et deux, on se dit que ce n'est pas énorme par rapport à un score total de 38. Quand on voit l'apport de ce traitement par rapport au traitement de première ligne, lors du pic polémique, ce score combiné diminue de 38 % par rapport au traitement de première ligne attribué et le score durant toute la saison entière – on prend toute la saison et pas seulement au niveau du pic polémique – on voit également une amélioration à peu près d'un tiers de ce score.

De même, le score moyen des symptômes, qu'ils appellent DSS, était noté sur 18. Nous voyons également une différence de 1,4 par rapport au placebo, qui représente une différence de 35 % en moins. Le fardeau thérapeutique diminue également de près de 50 %, avec une différence absolue de 1,8 point.

Au niveau du pic pollinique, il y avait un critère exploratoire très intéressant à analyser. C'était justement chez ces enfants, quasiment plus de quatre sur dix avaient un asthme, avant l'effet de cette désensibilisation sur l'asthme. Il y avait également des scores spécifiques de charges thérapeutiques. On s'aperçoit qu'il y a une diminution du nombre de bouffées de Ventoline de 30 %. Surtout, ce qui est beaucoup plus intéressant, c'est le nombre de réveils nocturnes de la Ventoline qui a diminué de 75 %. Cela témoigne d'une qualité de sommeil chez les enfants récupérée, donc des journées probablement meilleures.

Les effets secondaires existent par rapport au placebo. À la première ligne de traitement, nous voyons trois à quatre fois plus d'effets secondaires, mais il n'y a eu aucun effet grave, de type décès ou anaphylaxie. Au total, 65 % des enfants sous RAGWIZAX ont eu un effet lié au

traitement, par rapport à 30 % du placebo. Les effets, le plus souvent, étaient des effets locaux. Cela se comprend par la méthode de distribution de ce médicament. C'étaient des irritations de la gorge, un prurit oral, un prurit auriculaire. Les délais médians d'apparition étaient très brefs, ce qui témoigne de cette hypersensibilisation à l'allergène d'ambrosie chez ces enfants. Ce sont des enfants très allergiques. Ils étaient d'un jour pour le COVID à dix jours pour des effets un peu plus importants comme des œdèmes. Mais surtout, ce sont des effets assez courts, de l'ordre d'un à trois jours et qui disparaissaient à la fin du traitement, parce qu'il y avait cette désensibilisation qui apparaissait.

L'arrêt du traitement, c'est sûr, a été obtenu chez ceux qui avaient cette désensibilisation puisqu'il y avait des effets secondaires. Certains ont arrêté ce traitement. Ça se voit également pour les désensibilisations aux acariens ou aux graminées, avec trop d'effets au niveau de la bouche, les enfants veulent arrêter. Sinon, c'est bien toléré. Et surtout, il n'y a pas de gravité supplémentaire de ces effets s'il y a présence ou non d'un asthme ou si ce sont des enfants jeunes.

En conclusion, je voulais dire que c'est un allergène très puissant parce que dès six grains par mètre cube et par jour de pollen d'ambrosie, les enfants sensibles peuvent développer des symptômes cliniques. C'est sûr que cela concerne essentiellement les régions impactées par l'implantation de cette plante, mais il faut souligner que cette implantation commence à s'étendre énormément en France. Il n'y a pas que la région du Rhône. Ça commence à s'implanter au niveau de la Loire, avec probablement les effets du réchauffement climatique. Ce pollen va monter de plus en plus vers le nord et il y aura sûrement d'autres régions plus impactées que la région Rhône-Alpes actuellement.

Deuxièmement, on sait que l'immunothérapie spécifique, c'est vraiment la seule réponse que l'on ait par rapport à un traitement symptomatique. C'est recommandé par l'Académie européenne d'allergologie quand il y a un échec, des mises en route de traitement de première ligne. En effet, cette immunothérapie spécifique induit un effet rémanent sur plusieurs années. C'est existant pour l'acarien et les graminées, mais cela empêche également probablement l'acquisition de nouvelles sensibilisations à d'autres allergènes, donc facilite les prises en charge ultérieures.

Je pense qu'il est nécessaire de favoriser l'immunothérapie chez l'enfant et l'accessibilité chez l'enfant, notamment pour l'ambrosie. La forme sous-cutanée n'est plus proposée. La forme par les APSI, c'est selon les petites gouttes que l'on donne, est mal standardisée. Elle nécessite une conservation au frigo. Il y a également une variabilité de mise en œuvre suivant le professionnel. Il y a ce problème de titration. Et surtout, de nombreuses études soulignent un manque d'adhésion de ce type de traitement en mettant des gouttes parce qu'il faut maintenir ces gouttes pendant deux minutes sous la langue, ce qui n'est pas évident. Des études très récentes viennent de sortir sur ce problème de l'observance.

Le lyophilisat, par notre expérience, notamment avec les acariens et les graminées, répond à cette exigence de standardisation. On change de cette médecine un peu poussiéreuse de l'allergologie à une médecine qui tend vers l'immunitaire et la connaissance de ce qui se passe. D'autre part, il y a une facilité de mise en œuvre de ces comprimés. C'est juste un petit lyophilisat qu'on met sous la langue et qui disparaît pendant une minute, très rapidement.

L'étude présentée est superbe, plus de 1 000 enfants. Sincèrement, j'ai rarement vu des études de cette importance pédiatrique et même des études adultes, sauf pour ce produit. Sinon, les autres études de désensibilisation, c'est quasiment des études microscopiques. La population pédiatrique serait vraiment susceptible de tirer un grand bénéfice de ce lyophilisat et de ce traitement. Pour moi, cela répond à un besoin médical qui n'est pas couvert actuellement.

Je suis à votre disposition pour les questions.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Jacques. Est-ce qu'il y a des questions ? Jean-Christophe Mercier.

M. le P^r MERCIER, pour la HAS.- Bonjour, Jacques. Tu nous as vraiment convaincus que cette étude était une étude superbe. La question, c'est sur l'impact de cette sensibilisation à l'ambrosie. D'abord, la durée d'exposition est en fonction de la pollinisation. À peu près combien de temps ? Deuxièmement, le fait d'avoir l'œil qui pleurniche ou le nez qui pleure, c'est très embêtant, mais est-ce qu'il y a un impact en termes d'asthme, d'hospitalisation et la scolarisation ? Est-ce que cela a été étudié ?

M. le P^r BROUARD.- Merci. Je dis un petit peu bonjour également. Ce sont des très bonnes questions. La durée d'exposition au pollen, en effet, il y a cette étude sortie récemment sur la durée d'exposition à risque pour les symptômes respiratoires ORL. Les seules études d'exposition, c'est en région Rhône-Alpes où on a plus de données françaises récentes. C'est très récent comme données. Elles montrent cette période entre fin août et septembre où ça pourrait la vie des personnes sensibilisées, la fin de l'été. En gros, il y a six semaines, en parallèle de l'exposition polémique, en sachant qu'il commence à y avoir d'autres régions impactées. Nous en avons très peu, mais nous commençons à avoir quelques pollens d'ambrosie qui apparaissent chez nous.

En effet, ce qui entache l'ambrosie, c'est l'image banale de dire « c'est le nez qui coule ». Pour les personnes qui les prennent en charge, les allergologues, les pneumologues et tout médecin également, c'est vrai que cette image banale n'est du tout la même image pour le patient. Ils ont le débouché, ils dorment mal. En plus, on sous-estime ces patients parce que c'est mal répertorié. Ils vont chez le pharmacien, on leur donne des gouttes dans les yeux et dans le nez. Cela donne une automédication énorme qui sous-estime le poids de cette pathologie. Le nez bouché chez un enfant avec un sommeil perturbé, ce sont des conséquences par rapport à la scolarité. Certes, c'est une exposition qui se passe plutôt l'été, donc il y a moins de conséquences que pour les acariens en automne et aux intersaisons, mais il y a probablement un effet important.

Hélas, c'est dommage, je ne sais pas pourquoi ils n'ont pas associé une étude de la qualité de vie qui aurait été simple à faire dans une telle étude, pour voir le gain de qualité de vie, y compris de voir ce que devient la première cohorte la deuxième année et la troisième année. Il n'y a pas cette étude de savoir s'il y a eu un effet rémanent ou non qui aurait été un argument encore plus important par rapport à ces premières données.

Mais oui, c'est une image banale, le nez et l'œil qui coule, mais c'est vraiment un handicap important pour ceux qui sont sensibilisés. Ce sont plutôt les adolescents, chez nous. Ce ne sont pas tellement les petits enfants, ce sont plutôt les adolescents. Probablement, il y a un risque. Est-ce qu'il y a un risque d'évolution vers l'asthme ? Cela a été indiqué chez les Américains parce que l'ambrosie est native chez eux. Il y a une cohorte qui s'appelle la cohorte de Tucson qui suit des enfants qui étaient tout à fait sains à la naissance et qui ont prouvé que le fait d'être sensibilisés à l'ambrosie, c'est un facteur de risque de développer un asthme plus tard.

Donc oui, c'est un facteur de risque pour développer un asthme plus tard. Est-ce que j'ai répondu ?

M. le P^r MERCIER, pour la HAS.- Merci beaucoup.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il y a une question de François Lacoïn.

M. le D^r LACOIN, pour la HAS.- Merci de votre exposé. Je suis particulièrement sensible à cette problématique puisque je suis en Rhône-Alpes. On y est confronté. Je suis bien d'accord avec vous, mais j'ai du mal à interpréter les scores parce que les scores que vous avez décrits vont jusqu'à 38 et des chiffres de l'ordre de quatre. Je me pose des questions sur l'interprétation de ces scores. Qu'est-ce que ça veut dire ? Pourquoi les scores de départ sont aussi bas ? On a des diminutions des pourcentages qui ne sont pas très importantes. Est-ce que c'est parce que ce sont des patients déjà traités, qui ont déjà un traitement, donc des patients qui n'ont pas des symptômes cliniquement importants. Je me pose la question qui en découle : quelle est la pertinence clinique du résultat dans la diminution du score ? Quel parallèle il y a entre cette diminution du score et la pertinence clinique du produit ?

M. le P^r BROUARD.- Je comprends tout à fait votre question. C'est pour cela que j'ai présenté cette diapositive où il n'y avait pas seulement la valeur absolue. J'ai également mis la valeur relative de pourcentage. Certes, ces patients sont traités. Ils ont un traitement de première ligne recommandé par les recommandations européennes, essentiellement les antihistaminiques, les corticoïdes locaux, quelquefois des antileucotriènes, pour contrôler les symptômes ORL. Ils ont déjà un traitement. C'est un placebo, oui, mais ils sont sous traitement et s'ils sont asthmatiques, ils ont un traitement antiasthmatique également. Les deux bras ont le même traitement au début.

Certes, les différences sont peu importantes. J'ai essayé de trouver de vraies études d'efficacité des traitements recommandés pour la rhinoconjonctivite allergique et la rhinite allergique, c'est-à-dire les traitements recommandés, antihistaminiques, lavage de nez, corticoïdes nasales et antileucotriènes. Je n'ai trouvé aucune étude vraiment évidente sur l'efficacité de ces traitements de première ligne. J'ai même vu des études sur des antihistaminiques assez discordantes où l'un était efficace et pas l'autre. C'est clair que ces chiffres sont difficiles à interpréter en valeur absolue, mais sincèrement, c'est au moins un traitement efficace, l'immunothérapie par rapport aux autres, qui ont eu du mal à montrer leur efficacité. Les grades de recommandations des traitements de première ligne ne sont pas très élevés. Quand on revoit un peu les recommandations européennes, on est assez étonné du niveau de preuve parfois pour des recommandations, mais il y a très peu d'études. C'est

vraiment la première fois où je vois une étude aussi bien montée et solide. Il manque cette étude de qualité de vie pour bien montrer la pertinence clinique de cette différence. Je pense qu'il y a une pertinence clinique, en effet, parce qu'ils vont quand même mieux. Quand je vois les chiffres par rapport au traitement antiasthmatique, ça veut dire quelque chose. C'est vrai que cette étude ne répond pas à tout. Je suis sûr qu'il y aura d'autres études pour explorer ce bénéfice clinique.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Jacques. Merci de nous avoir consacré un peu de temps et merci de te déconnecter pour que l'on puisse continuer la discussion.

Est-ce qu'il y a des commentaires ou des questions ? C'est vrai que l'étude de qualité de vie manque crucialement. Au niveau du bureau, pour mémoire, l'évaluation chez l'adulte, c'était un SMR faible et une ASMR V. On se proposait, sauf si vous avez d'autres arguments, de l'aligner sur l'évaluation de l'adulte. La place en pédiatrie semble quand même importante d'après ce qu'il a dit. La série de 1 000 enfants, c'est vrai que c'est rare qu'on ait des études avec des enfants en pédiatrie. Pour autant, cela ne change pas tellement l'évaluation.

Serge.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- Je me demandais si l'ASMR IV n'était pas justifiée dans la mesure où l'ASMR V, cela voudrait dire que cela n'amène absolument rien.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je n'y suis pas opposé.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- Il y a un gain tout à fait correct. C'est ce qu'on obtient dans toutes les études d'allergologie, que ce soit les antihistaminiques. Il y a pas mal de gain par rapport à l'asthme. Le différentiel par rapport au traitement de base, c'est le différentiel que l'on obtient entre le placebo et les antihistaminiques. Il y a quand même un gain.

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

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Je trouve qu'il y a quand même une discordance entre les quantités d'effets mesurés sur les critères de jugement de l'étude qui sont relativement faibles. Par contre, les différences en termes d'effets secondaires ne sont pas graves, mais dans une maladie où le but est de traiter des symptômes invalidants importants pour la qualité de vie, quasiment un patient sur deux a des irritations de la gorge, du prurit oral. Finalement, le retentissement de la quantité d'effets à la fois bénéfique est néfaste sur la qualité de vie, il n'est pas possible de l'associer à cette étude très bien conduite, mais pour laquelle il manque une évaluation de la qualité de vie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce type d'effets secondaires est vraiment inhérent à cette famille de produits. Ils sont d'autant plus actifs (*inaudible 03 :48 :05*).

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- En général, ce sont des effets transitoires. C'est vraiment consubstantiel à l'immunothérapie sublinguale. En général, ça passe en quelques semaines.

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

M. le P^r GUEYFFIER, pour la HAS.- C'est vrai qu'il n'y a que 20 patients sur 400 qui l'ont arrêté à cause des essais indésirables, donc cela relativise. Je voulais revenir sur le SMR modéré chez l'adulte parce que le dossier était...

M. le P^r COCHAT, Président.- Faible.

M. le P^r GUEYFFIER, pour la HAS.- Là, on a un bon dossier. Je ne suis pas forcément enclin à donner un SMR faible là-dessus. Je trouve que le dossier est bon. Ensuite, le rapport bénéfice/risque, on peut en discuter, mais le dossier est bon. Je ne vois pas pourquoi on donnera un SMR.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le SMR modéré n'est peut-être pas important, mais modéré ne choque pas, de même que l'ASMR IV. Je suis assez sensible à ce qui a été dit.

M^{me} FERARD, pour l'ANSM.- Je voulais revenir sur l'évaluation chez l'adulte. Les dossiers sont très similaires. On a également des études randomisées double aveugle versus placebo, avec une quantité d'effets qui était de l'ordre de moins deux avec le placebo qui a été estimé comme faible. On est sur les mêmes arguments, si ce n'est que le besoin semble un peu différent par rapport à l'observance. En termes de qualité de démonstration, on avait la même chose.

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

Un chef de projet, pour la HAS.- Je souhaite compléter ce que vient de dire Claire. Le laboratoire demande un SMR faible. Ils demandent une ASMR IV, mais un SMR faible. Pour les autres produits d'immunothérapie allergéniques standardisés comme celui-ci, on a des SMR faible.

M. le P^r COCHAT, Président.- Chez l'enfant ?

Un chef de projet, pour la HAS.- On a des indications globales.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce que veut peut-être dire Françoise, et je la rejoins, c'est qu'il est rare, chez l'enfant, d'avoir des études comme ça.

Un chef de projet, pour la HAS.- On n'avait pas d'étude sur environ 1 000 enfants.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose que l'on passe au vote s'il n'y a pas d'autres commentaires. On vote uniquement un ISP ou pas ?

Un intervenant.- Non.

M. le P^r COCHAT, Président.- Donc on vote SMR et ASMR.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Compte tenu du nombre de présents et de leurs statuts, Messieurs Luton, Bru, Lega, Favroy et Bonnet ne prennent pas part au vote.

Nous allons commencer par le SMR et nous allons commencer par le SMR faible, ce qui est demandé par le laboratoire.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons quatre voix pour un SMR modéré et 18 voix pour un SMR faible.

Concernant l'ASMR, le laboratoire souhaitait un avis SMR de niveau IV.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 12 voix pour une ASMR de niveau V et 10 voix pour une ASMR de niveau IV. C'est un SMR faible et une ASMR IV.

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