



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 13 octobre 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. PALFORZIA – Examen – Inscription (CT)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Concernant ce dossier, il n'y a pas de déport des membres. Concernant Monsieur Brouard, il a été identifié un lien avec la firme ALK-ABELLO, mais comme il présente une compétence particulière et que les recherches du service pour trouver un expert à la compétence équivalente et présentant moins de liens d'intérêt ont été infructueuses, nous auditionnons donc Monsieur Brouard dans le cadre de la dérogation permise par la charte de l'expertise sanitaire. Je le fais entrer.

Pierre Cochat, le Président.- Le laboratoire que tu as cité, avec lequel il a un lien, n'est pas celui qui est indiqué sur le programme.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Ce doit être un comparateur, je pense.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Très bien.

(Jacques Brouard rejoint la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour, Jacques. Merci de t'être libéré pour cette évaluation.

Jacques Brouard.- Bonjour.

Pierre Cochat, le Président.- Nous allons commencer par la présentation par nos chefs de projet puis nous te ferons intervenir. Il y a deux associations de patients qui ont également envoyé une contribution, il s'agit de l'association « Asthme et Allergies » et de l'association « AFPRAL ».

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de PALFORZIA, à base de graines de poudre d'arachis hypogaea, sous la forme de gélules à ouvrir et sachets dans l'indication de l'allergie à l'arachide confirmée chez les patients âgés de 4 à 17 ans, le traitement PALFORZIA pouvant être poursuivi chez les patients âgés de 18 ans et plus.

PALFORZIA a obtenu l'AMM par procédure centralisée en décembre 2020. Cette demande d'inscription repose principalement sur deux études de phase 3, les études PALISADE et ARTEMIS. Ce sont des études multicentriques randomisées en double aveugle, contrôlées versus placebo, d'une durée de 12 mois et 56 semaines maximum, qui ont évalué l'efficacité de PALFORZIA à désensibiliser les patients âgés de 4 à 17 ans dans l'étude ARTEMIS et 4 à 55 ans dans l'étude PALISADE. La firme a également déposé les données d'une étude de phase 3 de tolérance, l'étude RAMSES et deux études d'extension en ouvert, les études PALISADE et RAMSES, d'une durée d'environ 6 mois.

Pour cette inscription, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau III et un ISP. Le Professeur Jacques Brouard a été sollicité dans ce dossier, et deux contributions de patients ont été déposées, l'une par l'association Asthme et Allergies et la deuxième par l'Association française pour la Prévention des allergies.

Professeur Brouard, je vous laisse la parole et je partage votre diaporama.

Jacques Brouard.- Je tiens à souligner que le dossier était très volumineux. Il y avait énormément de références bibliographiques et il y avait 15 000 pages d'études cliniques, donc cette vision est très synthétique.

En effet, l'arachide est une plante de la famille des légumineuses. Ce qui est important, c'est que l'on connaît la graisse d'arachide, mais le problème est également la protéine. C'est une graine qui est riche en protéine et une graine retient à peu près 200 à 300 milligrammes de protéines, ce qui est important pour la suite, dans l'interprétation des études. Plusieurs études ont abordé également, avec les recombinants protéiques, le risque allergénique. En effet, en fonction de l'allergie, nous n'avons pas tout à fait les mêmes risques de choc en fonction de la sensibilisation du sujet.

Les enquêtes de prévalence sont intéressantes en France. Je ne reprendrai que l'exemple français. Nous avons l'enquête MIRABEL, menée par Antoine Deschambre qui est très intéressante parce qu'elle s'adressait au niveau de la vie réelle des allergies potentiellement graves à l'arachide. Ils ont remarqué que plus l'enfant vieillissait plus cette prévalence augmentait, on s'en doutait un peu, mais surtout que cette allergie à l'arachide est diagnostiquée avant l'âge de 3 ans pour la moitié de ces enfants. Ce diagnostic est donc assez précoce. Il y a également la gravité de l'association entre allergies alimentaires et asthme, avec des accidents aigus, voire mortels.

L'enquête ELFE est en cours. C'est une étude longitudinale française où beaucoup de données régulièrement publiées. Dans cette étude, c'était l'analyse de 16 000 enfants et on remarque que la prévalence de l'allergie alimentaire tout venant est de l'ordre de 6 % chez les enfants de moins de 6 ans. Après, nous le verrons plus tard, l'enquête est encore trop jeune. Les protéines animales sont en première place mais l'arachide est située en troisième place. D'autre part, on s'aperçoit que deux tiers de ces enfants allergiques à l'arachide sont des polyallergiques.

Je passe à la diapositive suivante. Cette étude est très intéressante. Elle est issue du réseau d'Allergo-Vigilance, qui est un réseau d'allergologues qui déclarent spontanément les anaphylaxies sévères qu'ils ont eu à prendre en charge. C'est une étude sur 1 900 cas. On remarque déjà que sur 16 décès, 11 concernaient des enfants. Par ailleurs, l'arachide venait en première place dans ces accidents sévères. Je ne parle pas uniquement de prévalence des allergies alimentaires. Vous voyez sur le camembert en haut à droite que les légumineuses représentaient environ la moitié de ces principaux allergènes végétaux, mais que dans ces légumineuses, c'est essentiellement l'arachide qui est en cause.

Le diagnostic d'allergie est différent du diagnostic de sensibilisation. L'allergie est l'association de symptômes évocateurs et de tests allergologiques positifs, qui donne ce diagnostic. Nous avons le test de provocation orale, qui est très compliqué à faire et très risqué, avec des posologies qui augmentent progressivement, et les techniques sont différentes en fonction des pays. Il y a des références européennes et des références françaises. Ce TPO est indispensable avant de débuter une immunothérapie. Il est également nécessaire au cours du suivi pour voir un peu l'intensité de la désensibilisation qu'a pu avoir l'enfant.

Le but initial de la désensibilisation est d'accroître la réactivité, le seuil réactogène, et de prévenir des conséquences graves d'une exposition accidentelle. Ce n'est pas nouveau. Les premiers cas datent du siècle précédent et ont débuté plutôt avec l'œuf, le lait de vache, puis l'arachide. Il y a eu une immunothérapie injectable en 1997, efficace mais donnant des chocs anaphylactiques. Il y a eu des tentatives d'immunothérapie sublinguale. Il n'y avait pas de problèmes aigus, et la sécurité était présente, mais le bénéfice est encore à prouver et il y a des études complémentaires actuellement. Il y a des patchs, pour lesquels une étude a été effectuée, mais qui ont besoin d'autres études pour voir si cette voie est efficace.

Par rapport à l'ITO, il y a de nombreuses études depuis une dizaine d'années avec l'arachide native, mais sur de très faibles effectifs. Pour tout vous dire, il n'y a qu'une seule étude réellement faite avec l'arachide native avec vraiment les critères méthodologiques et c'est une étude sur une trentaine d'enfants. Vous voyez que la différence par rapport aux études PALISADE et ARTEMIS est majeure.

En effet, l'étude PALISADE est une étude incontournable, publiée dans une grande revue, qui a pu inclure à peu près 500 enfants dont 400 jusqu'au bout de l'étude. Vous avez le flow chart à droite, avec dans les carrés rouges les enfants. C'était des enfants allergiques à l'arachide, avec un seuil très bas, à moins de 100 milligrammes de protéine d'arachide. Je vous rappelle que la graine de cacahuète est de l'ordre de 300 milligrammes.

Il y avait une initiation séquentielle. Vous avez ici les escaliers très progressifs des doses, des posologies de ce produit, l'AR101. Il y avait ensuite une dose de maintien pendant 6 mois supplémentaires. Il est à noter qu'on considère qu'il n'y a pas de réponse à cette désensibilisation s'ils n'ont pas terminé la phase d'escalade à 40 semaines.

Voilà schématiquement les résultats. Deux tiers des enfants traités par l'AR101 étaient désensibilisés, c'est-à-dire avaient une acquisition de tolérance de 600 milligrammes, donc de l'ordre de 2 graines de cacahuète. Ce n'est pas énorme, mais c'est considérable par rapport à la prévention d'une exposition accidentelle. 90 % des enfants qui ont reçu le placebo n'ont pas eu d'amélioration de la tolérance à l'arachide. Il faut également remarquer que ces patients doivent toujours suivre un régime d'éviction rigoureux, avoir le stylo d'adrénaline, et que tout oubli de dose peut entraîner un risque anaphylactique par perte de désensibilisation, et ils devaient donc revenir en arrière pour remonter les posologies.

Cette étude PALISADE a été étendue en ouvert, avec un schéma complexe avec 5 cohortes, mais nous allons surtout nous fonder sur les deux cohortes ayant un traitement prolongé de 6 mois ou de 12 mois. La question était la suivante. Est-ce que l'effet de cette désensibilisation se maintient et s'accroît ? On peut remarquer, à l'analyse de ces enfants, que durant l'extension, parmi ceux qui ont bénéficié de 6 mois supplémentaires de ce traitement, 50 % ont augmenté leur tolérance à 2 000 milligrammes de protéine d'arachide lors du TPO de sortie. Dans le bras où ils ont eu une année supplémentaire, 80 % toléraient 2 000 milligrammes d'arachide, ce qui n'est pas nul du tout.

Vous avez évoqué également l'étude ARTEMIS, qui est une étude européenne, ce qui est important, uniquement pédiatrique chez les enfants ayant une tolérance un peu plus élevée à l'arachide, parce que le seuil n'est plus de 100 milligrammes, mais de 300 milligrammes. Le seuil d'évaluation était également sur une posologie plus élevée d'arachide. Vous avez, en bas

à droite, le schéma comparatif entre ceux qui ont bénéficié du traitement et ceux qui étaient sous placebo. Nous remarquons qu'à l'issue, 73 % des enfants traités ont toléré 300 milligrammes versus 16 % dans le groupe placebo, et que 60 % des enfants avaient toléré jusqu'à 1 000 milligrammes versus 2,3 % dans le groupe placebo. La différence entre PALISADE et ARTEMIS est en effet :

- la réactogénicité qui est différente, moins intense dans ARTEMIS ;
- la phase d'entretien qui est plus courte dans ARTEMIS ;
- la posologie d'arachide plus élevée dans le test TPO de sortie dans ARTEMIS par rapport à PALISADE.

L'immunothérapie aux arachides peut induire un degré significatif de désensibilisation. Les études, auparavant en ouvert, l'avaient montré. Les études, à présent en double aveugle, l'affirment. Il est démontré qu'il y a un bénéfice pour ces enfants, avec une tolérance qui permet de s'affranchir d'un risque accidentel d'exposition à l'arachide. Des questions se posent sur la transition adulte et sur la durée de cette désensibilisation, parce que même s'il y a l'étude ouverte PALISADE, nous n'avons pas encore les études qui montrent le temps d'utilisation qu'il faut de ce produit, avec peut-être même des questions éthiques vis-à-vis de la population adulte.

On peut voir également qu'il y a eu beaucoup d'effets secondaires lors du traitement, mais que ces réactions sont assez simples à contrôler par rapport à une exposition accidentelle. Il y a donc vraiment un besoin médical non satisfait actuellement pour de nombreuses personnes allergiques aux arachides, en sachant qu'on peut faire des confusions parce que quelqu'un d'allergique à l'arachide peut tolérer l'huile d'arachide parce qu'il n'y a pas de protéine d'arachide dans l'huile. C'est une des questions que nous avons eues la semaine dernière dans nos échanges.

C'est également un problème de rigueur de prescription. Il y a besoin de l'information, du consentement éclairé, de savoir expliquer à quel moment il faut donner cette désensibilisation. Par exemple, on ne la donne pas juste avant de se coucher, au cas où il y ait un risque secondaire. On ne le donne pas à jeun. On ne le donne pas avant de faire un effort. C'est vraiment très compliqué à gérer. Il faut une grande participation motivée de l'enfant et de la famille. Souvent, ces enfants n'aiment pas l'arachide du point de vue du goût, et il y a un problème d'observance de ces désensibilisations dans le temps parce que c'est une contrainte. Pour moi, il faut que ce soit mis en œuvre avec un centre expert en allergologie. Je n'ai pas marqué « hospitalier » parce qu'il y a quelques fois des centres experts avec des allergologues très qualifiés qui peuvent manier cette ITO en ambulatoire, mais il faut vraiment que ce soit des gens très compétents.

Ce n'est pas, pour l'instant, un traitement curatif définitif. L'observance est essentielle, parce que si l'on arrête cette désensibilisation, le risque anaphylactique peut même être plus élevé qu'avant la désensibilisation.

Je suis à votre écoute pour vos questions.

Pierre Cochat, le Président.- Nous allons écouter les deux associations et nous poserons les questions après.

Jacques Brouard.- Je reste branché ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui. C'est Catherine Simonin qui nous les présente.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Bonjour à tous. Il y a deux contributions sur ce médicalement. L'Association française pour la Prévention des allergies est une association agréée qui comprend 10 000 personnes environ. Il y a des réseaux sociaux, sur lesquels ils ont eu de nombreux témoignages recueillis, et un questionnaire qui a été diffusé vers les adhérents en juin 2021.

Le diagnostic de l'allergie alimentaire est posé pour 82 % des répondants par l'allergologue, et 65 % d'entre eux ont fait une réaction sévère nécessitant une prise en charge médicale et hospitalière. Il est à noter que l'adrénaline sous forme de stylo est le premier médicament d'urgence, qui doit être à disposition en permanence.

Les symptômes, qui se retrouvent chez plus de la moitié des personnes interrogées, sont l'anaphylaxie, l'œdème de Quincke, l'asthme, l'éruption cutanée, l'eczéma, l'urticaire, les douleurs abdominales, de la conjonctivite, de la rhinite, de l'éternuement et de l'œdème du visage. Ces symptômes apparaissent uniquement lors des réactions allergiques sévères mais d'autres sont présents dans le quotidien des personnes allergiques. Ces symptômes altèrent la vie des patients et de leur entourage avec des rhinites, des démangeaisons, de l'urticaire entraînant de la fatigue, un manque de sommeil, un décrochage scolaire, des arrêts de travail et des discordes au sein du noyau familial.

Ils vivent avec une épée de Damocles au-dessus de la tête et donc une permanente anxiété avec un pronostic vital qui peut être engagé à tout moment. C'est une éviction permanente de toute arachide de l'alimentation, et des problèmes dans la famille au niveau culinaire lorsqu'on doit préparer à manger. Cela pose donc des problèmes sur le reste de la famille.

Ils sont restreints dans toutes les activités : pas de restaurants, et un impact sur les achats alimentaires. Les destinations de voyage sont également impactées. Il y a également des changements de voie professionnelle liés à cette maladie. La scolarité des enfants est complexe. Parfois, ils sont mis à l'écart dans les différentes activités scolaires, avec des refus d'admission dans les restaurations collectives. Ensuite, quand les enfants sont autorisés à fréquenter la restauration scolaire avec un panier-repas, la facturation des repas continue à être effectuée.

Les personnes allergiques subissent une errance médicale en moyenne de 7 années pour certains, ce qui est assez long. Cela a un impact quand même assez important.

Concernant l'expérience avec les thérapeutiques actuelles, on a parlé du stylo injecteur d'adrénaline, d'antihistaminiques, de corticoïdes, de bronchodilatateurs. Il y a également des protocoles d'induction de tolérance proposés en milieu hospitalier avec des éléments natifs. Seulement 36 % des répondants en ont bénéficié.

Concernant l'éducation thérapeutique, les patients informent qu'ils souhaiteraient en bénéficier plus facilement. Une prise en charge du soutien psychologique serait demandée par les patients.

Quelles sont les principales attentes vis-à-vis du médicament ? C'est de ne plus ressentir cette angoisse, d'avoir un médicament qui soit une prise en charge efficace et la mise en place de ce suivi et de ce protocole. C'est un espoir pour les jeunes enfants et les patients qui pourraient en bénéficier et cette avancée pourrait offrir aux enfants et aux parents une possibilité de ne plus vivre avec cette angoisse d'une réaction sévère.

Voilà pour la première association.

La deuxième est non agréée. C'est l'association Asthme et Allergies. Ils ont reçu des témoignages d'enfants allergiques aux arachides sur le numéro d'écoute de l'association. Je ne vais pas reprendre l'angoisse et les risques vitaux. Ils reparlent aussi du problème du régime d'éviction et de la mise à l'écart de ces enfants. Pour eux, le médicament représente un espoir considérable pour avoir une vie plus normale et enlever cette épée de Damoclès au-dessus de la tête.

« Le traitement par PALFORZIA nécessite une observance parfaite et une capacité à réagir rapidement en cas d'effets indésirables. Compte tenu des risques, il nous semble indispensable d'accompagner la dispensation de ce médicament et de proposer aux parents et aux enfants des outils leur permettant de gérer correctement le traitement, avec une éducation thérapeutique et un programme d'accompagnement. Par ailleurs, le régime d'éviction ne doit pas être interrompu. Il serait intéressant d'avoir des recommandations sur les suites à donner après l'arrêt du traitement. »

Voilà pour la deuxième association.

Pierre Cochat, le Président. - Merci, il y a plusieurs questions. Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT. - J'ai deux ou trois questions. Y a-t-il des marqueurs biologiques qui témoignent de l'efficacité thérapeutique, avec un switch IgE-IgG ? C'est ma première question.

Deuxièmement, nous avons bien compris que l'on doit poursuivre cette désensibilisation au long cours. On ne sait pas très bien combien de temps. Compte tenu des problèmes de compliance qui pourront se manifester dans la vraie vie, je voulais savoir si l'on avait des indications quant à savoir quelle est la durée de non-prise qui entraînerait une rechute dans la situation de dangerosité. Je ne sais pas si je suis clair dans ma question.

Jacques Brouard. - Si, les deux questions sont claires. La première est un peu plus facile à résoudre, s'agissant des biomarqueurs. Il y a des études qui ont montré qu'a priori, il semblerait qu'il y ait certains biomarqueurs qui reflètent l'acquisition de tolérance, notamment avec la baisse des IgE spécifiques, et nous avons les recombinants à notre disposition maintenant, et l'élévation d'IgG4 spécifiques.

Il existe des marqueurs, mais nous sommes encore dans le domaine des études, des recherches. En pratique quotidienne, nous ne le faisons pas. Par contre, dans l'étude de

PALISADE, il y avait ces données qui étaient disponibles pour retrouver un peu ces marqueurs. Peut-être que plus tard nous aurons quelque chose de plus formel. Là, ce sont des pistes.

Ensuite, en effet, c'est tout le problème de l'observance et du traitement au long cours, pour l'instant c'est un traitement uniquement pour prévenir des expositions accidentelles. Très clairement, l'étude PALISADE de prolongation de 1 an donne quelques éléments, avec peut-être une augmentation du seuil de réactivité. Dans l'étude même de PALISADE, il y avait tout un protocole, si on oubliait 1 jour, si on oubliait 3 jours, si on oubliait 5 jours. Si c'était deux semaines, il fallait repartir à zéro pour reprendre la désensibilisation.

La gestion de 1 ou 2 jours semble satisfaisante. Si c'est un peu plus long, on revient à l'étape précédente et on remonte d'un étage. Cela a été souligné par les associations, il est évident qu'il faut une coordination, un suivi, une éducation.

Cela a été dit, le risque est de savoir si l'on peut arrêter ce traitement. Risque-t-on de faire des réactions plus graves par la suite ? C'est possible. Nous savons très bien que l'éviction favorise quelques fois des réactions graves. Jusqu'à maintenant, en France, il y a eu plusieurs études, hélas pas beaucoup d'études publiées correctement. Quand vous discutez avec les allergologues, tout le monde a fait de l'ITO à l'arachide, notamment avec le Curly. Une frite de Curly, cela fait à peu près 100 milligrammes de protéine d'arachide. Les allergologues solides sont tout à fait capables de faire cette tolérance.

Il y a beaucoup d'études dans lesquels on voit que l'on peut augmenter à 5 ou 6 Curlys par jour mais les enfants n'aiment pas le produit, ils n'aiment pas l'arachide. Ils arrêtent, notamment les adultes. Je pense qu'il va y avoir beaucoup d'arrêts à l'âge adulte. Ils préfèrent avoir un régime d'éviction stricte, avec leur stylo sur eux, qu'avoir quelque chose qu'ils n'aiment pas tous les jours. C'est une grande question presque éthique que de savoir combien de temps il faut mettre ce traitement. Pour l'instant, nous n'avons pas assez d'arguments pour dire « il y a une guérison avec une ITO qui permet de le montrer », alors que pour l'œuf et le lait de vache, on a des guérisons. Est-ce que dans 3 ou 4 ans, on pourra dire qu'on a passé un cap dans cette désensibilisation et qu'ils sont guéris ? Il y a encore beaucoup de questions.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, le Président.- Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Bonjour. Je voulais te poser une question parce que tu es manifestement un expert du sujet. J'ai été frappé par cette publication de George du King's College dans le New England qui montrait que l'introduction précoce dans l'alimentation de protéines de cacahuète permettait d'éviter le développement de l'allergie par rapport à ceux qui avaient un régime d'éviction stricte. Puis, est arrivé dans certains commentaires le fait que l'allergie venait du fait qu'il y avait des petites quantités de cacahuète sur la peau des enfants, et que finalement l'allergie venait d'une voie transcutanée et non pas d'une voie digestive.

Comment réconcilier cela ? J'ai une première question. Est-ce que les enfants qui ont été sujets à ces désensibilisations avaient été exposés tôt dans la vie postnatale à des cacahuètes ? La deuxième question est la suivante. Est-ce que véritablement la différence entre la voie

digestive et la voie transcutanée jouent encore un rôle après l'âge de 6 ans, puisque l'étude de George du Toit, qui avait été un véritable pavé dans la mare dans les conceptions de l'allergie aux arachides, montrait que jusqu'à 5 ans il y a sensibilisation lorsque l'on apporte des cacahuètes par voie digestive ? Que penses-tu de tout cela ?

Jacques Brouard.- Ce sont de très bonnes questions. En effet, c'est de la prévention, et je n'ai pas abordé ce point, c'est une révolution depuis environ 5 ans. Avant c'était l'exclusion de l'arachide jusqu'à l'âge de 2 ou 3 ans, et on s'est aperçu que ces enfants qui étaient exclus de l'arachide étaient plus sensibilisés que les enfants qui avaient une exposition à l'arachide précoce.

Cela a été très bien mis en évidence par les Londoniens, par Gideon Lack qui a comparé la population juive à Londres, qui respectait les recommandations des allergologues européens d'exclusion de l'arachide, par rapport à une population de Jérusalem, apparue et tout ce que l'on veut, et qui n'était pas allergique. Il a démontré en effet qu'une exposition à l'arachide avant l'âge de 1 an était importante pour avoir cette fenêtre de tolérance. C'est ce que l'on appelle maintenant la fenêtre de tolérance, où la diversification donne lieu à une prévention et à une acquisition de tolérance de différentes protéines. C'est valable pour l'œuf, le lait et tout cela.

Maintenant, vous voyez que les recommandations de nos sociétés savantes ont absolument enlevé toutes ces exclusions, et qu'après la diversification, c'est-à-dire entre l'âge de 4 et 6 mois, il faut en effet au contraire donner ces protéines à l'enfant pour la prévention. Je pense qu'il y a donc beaucoup d'allergiques à l'arachide qui ont eu une exclusion de l'arachide dans les premiers mois, en effet. Peut-être que nous aurons un retour et que nous aurons moins d'enfants allergiques. C'est une question que l'on peut se poser pour nos 10 prochaines années, pour voir un peu si cette modification de recommandations va être suivie d'une prévention. La notion de prévention est très récente. Maintenant, les recommandations sont à peu près homogènes.

La deuxième question est la voie de désensibilisation. J'ai abordé le fait que l'on avait la voie transdermique. En effet, c'est toujours l'équipe de Lack qui avait bien mis en évidence que c'était par des produits cosmétiques que les enfants se sensibilisaient, puisque les lipides y avaient été remplacés en prenant des lipides pas chers, l'arachide. Les enfants se sont sensibilisés avec les produits émollients, avec notamment le lait d'amande, où en fait c'était de l'arachide.

Il y a des pistes. Il y a l'étude de DVB, avec des patchs d'arachide pour acquérir une désensibilisation par voie transdermique, avec moins d'effets secondaires graves. Ils ont sorti une étude en phase 3 qui montrait une tendance, mais l'objectif principal n'était pas atteint, donc une autre étude a été demandée avec des formes plus sévères. C'est une voie de recherche actuellement, d'avoir une désensibilisation par voie transdermique.

Les deux questions sont donc tout à fait censées.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, le Président.- Bernard Guillot ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Merci pour votre rapport très intéressant, Monsieur Brouard. Ma question concerne le critère de jugement principal, avec cette tolérance à 1 000 milligrammes. N'aurait-il pas été possible d'avoir un critère un peu plus stringent, par exemple la quantité de recours à un traitement de fond ou à un traitement d'urgence par ANAKIT, qui permette de mieux cerner l'efficacité du produit dans la stratégie de prise en charge de ces enfants ?

Jacques Brouard.- Il faut bien comprendre que le principe thérapeutique, cela a été expliqué par les associations, est bien l'éviction. C'est le principe de base. Normalement, les placebos sont complètement sous éviction. Ils n'ont pas d'arachide. Il est donc clair que ces enfants qui suivent bien ce traitement d'éviction font moins d'effets secondaires, et paradoxalement, c'est dans le bras traitement qu'il y a eu le plus d'effets secondaires parce qu'on leur donne des milligrammes d'arachide à ingurgiter. Ce qui est un peu paradoxal dans ces études, c'est que les effets secondaires, notamment l'utilisation d'adrénaline, sont plus élevés dans le bras traitement, mais c'est le but d'avoir une désensibilisation et de ne pas avoir un choc lorsque l'on a une exposition accidentelle. Par conséquent, ces études ne sont pas montées pour montrer cela.

Après, dans le temps, il faut voir à combien est l'évaluation de ce risque accidentel. Je sais que les enfants et les parents sont très bien suivis, et ils sont très rigoureux. Vous avez entendu la difficulté de la cantine scolaire. Tout le monde est branché. C'est difficile. Avec cette méthodologie, il était évident que ceux qui avaient le traitement faisaient le plus de réactions, puisqu'ils avaient la valeur de 1, 2 ou 3 graines de cacahuète.

Bernard Guillot, membre de la CT.- C'est un peu paradoxal, quand même.

Jacques Brouard.- Oui.

Pierre Cochat, le Président.- Hugues Blondon ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'ai plutôt un commentaire qu'une question. Si on prend ce produit, il faut être particulièrement attentif au risque de rupture d'approvisionnement ou aux arrêts de commercialisation. Si jamais c'était le cas, quelle serait l'alternative ? Est-ce que le Curly, dont vous avez parlé, serait une alternative ? Il faut sûrement prévoir une rescue en cas de rupture d'approvisionnement.

Jacques Brouard.- Il faudrait peut-être faire une étude en débutant avec ce traitement et faire ensuite un switch avec le Curly, qui sera sûrement moins cher. La concentration d'arachide dans le Curly est assez stable et c'est vrai que je pense que les approvisionnements seront moins sujets à des risques d'arrêt. C'est une vraie question. En effet, quand on arrête le traitement, on repart à zéro. Cela aggrave-t-il le risque allergénique ? On ne le sait pas. C'est plutôt une réflexion personnelle.

Au bout de 6 mois, comme dans l'étude PALISADE, il faut voir peut-être avec une étude qui ferait un switch avec un produit de type Curly tous les jours mais c'est vrai que les enfants n'aiment pas ce produit. Ils n'aiment pas l'arachide, donc je ne suis pas sûr que l'observance soit meilleure, mais c'est une vraie question.

Pierre Cochat, le Président.- Merci beaucoup pour ta présentation et ta réponse à nos questions, Jacques. Merci de te déconnecter pour que nous puissions discuter et voter.

(Jacques Brouard quitte la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Je ne sais pas si vous avez d'autres commentaires. Je trouve que le dernier commentaire d'Hugues est tout à fait pertinent. Il faudra peut-être que nous mentionnions dans l'avis cette histoire de rupture. Il est important que le sujet ait été soulevé. Je ne sais pas si vous aviez d'autres commentaires.

Sinon, je peux vous dire ce que le Bureau proposait. Il proposait un SMR important et une ASMR IV ou V, et personnellement je reste toujours sur cette petite hésitation après la présentation de Jacques Brouard. Nous proposons également une demande d'être destinataires des données de suivi permettant de disposer des données à long terme. Un ISP était aussi envisagé. Je pense effectivement qu'il faudra que nous assortissions notre avis de ce que vient de dire Hugues. Bernard a un commentaire.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je suis un peu perplexe sur ce produit, sur son efficacité. Sur la question que j'ai posée, la réponse de Jacques Brouard est claire. Fait-on vraiment mieux qu'un régime d'éviction bien suivi et bien fait ? Cela ne me paraît pas évident, donc je suis un peu mal à l'aise.

Je pense que nous avons déjà dû avoir des produits d'ITO, et je ne suis pas certain que nous ayons mis des SMR importants, mais ma mémoire n'est pas suffisamment fidèle. Je n'ai pas l'impression que l'on renverse la table avec ce produit sur l'allergie à l'arachide. Je trouve qu'un SMR important et une ASMR IV, ça paraît très bien payé. Ils demandent une ASMR III, d'ailleurs.

Concernant l'ISP, je ne le vois pas. Je ne suis pas certain que le service médical soit majeur et pour l'amélioration, j'attends de voir des données supplémentaires. Si les services ont des idées sur d'autres ITO que nous aurions pu examiner, je suis intéressé et cela m'aiderait à me décider.

Pierre Cochat, le Président.- Pour l'ISP, je reprends nos recours. Nous serions dans le cadre d'une prévalence élevée. Nous serions sur une gravité moindre, donc nous serions dans le cas « impact supplémentaire sur la morbidité et amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie ». Tout dépend ce que l'on appelle une amélioration importante.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Si dans l'étude ils ont plus recours à l'adrénaline dans le groupe traité que dans le groupe éviction pure, c'est quand même un peu embêtant et c'est très paradoxal.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. On peut considérer quand même que c'est une amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie. Après, je reconnais que c'est un peu subjectif.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je vais faire du mauvais esprit. C'est vrai que c'est sympa d'avoir recours à l'adrénaline de temps en temps.

Pierre Cochat, le Président.- Francis ?

Francis Bonnet, membre de la CT.- En vous écoutant, s'il y a une rupture on passe en régime d'éviction, en sachant que j'ai entendu que finalement, les enfants n'aimaient pas le produit, et que dans le groupe dit placebo, qui était un régime d'éviction, finalement ils ne s'en sortaient pas si mal non plus. Tout cela est relatif.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Absolument.

Pierre Cochat, le Président.- François Gueyffier ?

François Gueyffier, membre de la CT.- Pour le SMR important, c'est vrai que c'est un dossier bien ficelé et beaucoup plus puissant, en termes d'études, que ce qu'il y avait avant, mais en même temps, les critères de jugement ne sont pas extrêmement satisfaisants. Cela démontre que le produit est efficace avec un effet important, mais sur un critère qui n'est pas hyper pertinent puisque le critère hyper pertinent serait de pouvoir avoir un régime complètement libéré et ce n'est pas vraiment le cas. C'est-à-dire qu'ils sont obligés de continuer l'éviction et d'avoir quand même des mesures de prudence importantes avec le maintien de l'adrénaline dans la poche. Le bénéfice de santé publique, je ne le vois pas. C'est à la fois convaincant en termes de méthodologie, mais sur un critère qui n'est pas suffisant.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Oui.

Pierre Cochat, le Président.- Je trouve que concernant l'intérêt de santé publique, nous n'avons peut-être pas assez d'arguments de vie réelle, paradoxalement. C'est peut-être un peu tôt pour l'affirmer, justement eu égard à cette consommation d'adrénaline en parallèle. Catherine ?

Catherine Simonin, membre de la CT.- Je suis un peu surprise par les réactions. Si l'on met de l'allergène à quelqu'un qui est allergique, évidemment il a plus de réactions que dans la cohorte où il y a juste l'éviction. Personnellement, je suis allergique au latex et à tout ce qui est croisé, c'est-à-dire tous les fruits exotiques, avec des allergies graves, œdème de Quincke et autres. J'ai vécu des choses difficiles. Effectivement, s'il existait une désensibilisation pour ne pas risquer un choc grave en raison d'une allergie, cela changerait ma vie au quotidien. Pour ces petits patients, je pense que le fait d'avoir une moindre réaction quand ils sont au contact avec l'allergène est un progrès pour leur vie au quotidien.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, je suis assez de ton avis. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je voulais aller dans le même sens que Catherine. C'est une démonstration d'une première étape de modification d'une histoire naturelle de maladie. C'est sûr qu'il y a encore beaucoup de points d'interrogation, et je suis d'accord avec Pierre pour dire que l'intérêt de santé publique ne viendra qu'avec l'accumulation des données positives ou négatives dans la vraie vie. Par contre, en ce qui concerne l'augmentation de l'utilisation de l'adrénaline, il me semblait que c'était dans la phase de continuation, où il n'y avait plus de double aveugle et où les enfants et les parents, qui savaient qu'il y avait une tolérance meilleure, desserraient peut-être un peu les freins en ce qui concerne l'éviction. Je suis tout à fait partisan d'avoir un SMR important et une valorisation à IV.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Je propose que nous votions sur l'ISP, le SMR et l'ASMR. Notre chef de projet a un dernier commentaire.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais rappeler que les produits d'immunothérapie par voie orale, je l'ai mis en commentaire, sont bien différents et sont indiqués dans la rhinite allergique, la conjonctivite allergique ou les deux. L'évaluation des produits est vraiment différente, on est quelques fois pas dans l'éviction. Ce n'est pas le risque grave que l'on a avec l'arachide dans les symptômes. C'est bien différent aussi. Dans la rhinite et la conjonctivite allergique, on essaie d'avoir un peu moins de symptômes de rhinite ou de conjonctivite. Là, les symptômes sont bien différents avec l'arachide.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Merci beaucoup.

Pierre Cochat, le Président.- Nous pouvons voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour une absence d'ISP, 7 voix pour un SMR important et 15 voix pour un SMR modéré. Nous avons 10 voix pour une ASMR de niveau V et 12 voix pour une ASMR de niveau IV. C'est donc une absence d'ISP, un SMR modéré et une ASMR IV.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- L'ASMR, c'est dans la stratégie incluant le Curly ?

Pierre Cochat, le Président.- Pour moi, oui.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Nous n'avons pas souvent mis d'ASMR versus Curly.

Bernard Guillot, membre de la CT.- C'est une ASMR IV versus éviction seule.

Pierre Cochat, le Président.- Ou, cela peut être une ASMR IV versus éviction seule. C'est dans la stratégie, quoi.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Dans le dossier ils vont mieux avec l'éviction, donc c'est un peu difficile de dire que c'est mieux. Moi, j'ai mis V.

Pierre Cochat, le Président.- Nous allons revoir ce qu'ils disent dans le dossier. Peux-tu nous relire la partie de comparaison du dossier ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est versus placebo, et dans les deux bras c'est associé avec un régime d'éviction à l'arachide. Dans l'AMM, c'est avec un régime d'éviction à l'arachide.

Pierre Cochat, le Président.- Si nous laissons « dans la stratégie », à mon avis, cela convient.

Claire Brotons, pour la HAS.- La stratégie comprend de toute façon l'éviction.

Pierre Cochat, le Président.- Cela paraît-il correct à notre chef de projet ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, c'est bien précisé dans l'AMM que c'est associé à l'éviction. Je voulais aussi dire que la mise en place du traitement se fait par des

professionnels, dans des établissements de soins adaptés, donc il n'y a aucun problème, et c'est bien sûr avec un régime d'éviction.

Pierre Cochat, le Président.- Nous mentionnons aussi dans l'avis ce qu'Hugues a signalé. Il faudra que nous le reformulions.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, les problèmes de rupture de stock.

Claire Brotons, pour la HAS.- Adoptons-nous sur table ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Cela me convient, si cela convient aux chefs de projet.

Sarah Koné, pour la HAS.- Je propose d'adopter une prochaine fois, vue la note.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ce serait mieux.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord.

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