



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 décembre 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 – Audition

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport. Je fais entrer le laboratoire.

(Les représentants de l'industriel rejoignent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Mesdames et Messieurs du laboratoire AIMMUNE THERAPEUTICS IRELAND, nous allons vous écouter concernant votre audition demandée pour PALFORZIA. Auparavant, nous allons donner la parole au chef de projet concernant ce produit pour rappeler nos conclusions. Vous aurez ensuite la parole pour une quinzaine de minutes de présentation, et nous discuterons une dizaine de minutes avant de vous demander de vous déconnecter.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Pour le contexte, le laboratoire AIMMUNE THERAPEUTICS a sollicité une audition suite à l'avis de la commission du 27 octobre 2021 concernant l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité PALFORZIA, à base de poudre de graine d'arachis hypogaea, dans le traitement de l'allergie à l'arachide confirmée chez les patients âgés de 4 à 17 ans. Le traitement par PALFORZIA peut être poursuivi chez les patients âgés de 18 ans et plus. PALFORZIA doit être utilisé en association avec un régime d'éviction de l'arachide.

Pour rappel, dans l'avis du 27 octobre dernier, la commission avait estimé que le SMR était modéré dans l'indication de l'AMM, que le SMR était de niveau IV dans la prise en charge, et que PALFORZIA n'était pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Concernant la place dans la stratégie thérapeutique, vous avez placé PALFORZIA comme étant une option thérapeutique dans le traitement de l'allergie à l'arachide chez les patients âgés de 4 à 17 ans en association à un régime d'éviction à l'arachide, et la commission a souligné que l'intérêt de ce traitement devait être pesé au regard :

- de la survenue plus importante de réactions anaphylactiques sous traitement par PALFORZIA que dans le groupe de l'éviction alimentaire bien conduite ;
- d'une efficacité seulement démontrée à court terme, au prix d'une observance quotidienne et d'une information des patients optimisée par les conduites de l'étude ;
- d'une incertitude concernant l'arrêt de ce traitement sur le maintien de l'efficacité.

Je laisse la parole au laboratoire.

Michel Clanet, Vice-Président.- Vous avez la parole.

Éric Guignard.- Merci, Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs. Nous vous remercions de nous accueillir pour cette audition concernant PALFORZIA que nous avons sollicitée. Je suis Éric Guignard, le Directeur de l'accès au marché et des affaires externes pour AIMMUNE THERAPEUTICS en France. Pour cette audition, je suis accompagné du Docteur Antoine Deschildre, praticien hospitalier dans le service de pneumoallergologie pédiatrique au CHU de

Lille, qui est membre du conseil scientifique de la Société française d'allergologie et membre du conseil d'administration du Cercle d'investigation clinique et biologique en allergologie alimentaire. M'accompagnent également Monsieur Romain Montagne, Directeur médical pour AIMMUNE THERAPEUTICS en France, et Monsieur Nicolas Sidlarewicz, notre Directeur général.

Je rappelle brièvement les points sur lesquels nous centrerons cette audition pour permettre à votre commission de juger de notre demande, à savoir reconnaître :

- l'existence d'un besoin médical non couvert, auquel PALFORZIA répond ;
- un impact de PALFORZIA sur la santé publique ;
- un service médical rendu important ;
- une amélioration du service médical rendu de niveau III.

Pour vous apporter les informations qui viennent à l'appui de nos demandes, je vais d'abord laisser la parole au Docteur Antoine Deschildre.

Antoine Deschildre.- Bonjour à tous. Je suis Antoine Deschildre, pédiatre allergologue et responsable de l'unité de pneumologie et d'allergologie pédiatrique au CHU de Lille. Je souhaiterais commencer par pointer quelques caractéristiques de l'allergie à l'arachide.

L'allergie à l'arachide est de plus en plus fréquente et s'exprime dès les premières années de la vie, comme le montrent des données récentes issues de la cohorte ELFE, où près de 1 % des enfants ont été confrontés à cette allergie dans les cinq premières années de la vie, ou celles de la cohorte MIRABEL, qui pointe un âge médian au diagnostic de 3 ans.

Il faut souligner quelques particularités de cette allergie par rapport à d'autres aliments. Elle est plus sévère, avec un tiers des patients ayant présenté une anaphylaxie sévère dans la cohorte MIRABEL au moment du diagnostic. Elle peut mettre en jeu le pronostic vital. C'est ainsi l'aliment le plus fréquemment en cause dans les anaphylaxies alimentaires admises en réanimation pédiatrique. Elle peut même tuer, et c'est la première cause de décès par anaphylaxie chez l'enfant et l'adulte jeune. Toutes ces données sont françaises et ont déjà été publiées.

Je voudrais également signaler le risque de récurrence important.

Cette allergie a pour conséquence un impact fort sur la qualité de vie. Vous voyez sur cette diapositive qu'elle est source de restrictions, d'anxiété, de frustration, comme le montrent également ces données issues de patients français, et les pourcentages que vous voyez représentent les patients exprimant le plus fortement ce ressenti. En d'autres mots, cette allergie pourrit la vie des patients, qui sont souvent des enfants, et donc de leurs parents.

Deux autres points importants doivent être rappelés. Le premier est l'imprévisibilité de la réaction, de sa gravité, y compris lors des récurrences, avec une prise en charge souvent difficile car le lieu de survenue ne garantit pas la présence de la trousse d'urgence et sa bonne utilisation. Cette allergie est donc une épée de Damoclès et elle est ressentie comme telle par les patients, par leurs parents, mais aussi par les allergologues.

Le deuxième point est que contrairement à d'autres allergies alimentaires de l'enfant, cette allergie ne guérit pas spontanément et le risque perdure, voire se renforce, notamment à l'adolescence. L'enjeu majeur est donc de protéger l'enfant d'une réaction anaphylactique en cas d'exposition accidentelle aléatoire.

Que propose-t-on actuellement ? On propose l'éviction, la trousse d'urgence, et l'éducation à son utilisation. Toutefois, l'éviction est rendue compliquée car l'arachide est un aliment souvent caché ou masqué. Ni l'enfant ni sa famille n'anticipent à 100 % sa présence, et les exemples recueillis en consultation sont nombreux. Cet aliment se répand dans l'alimentation du quotidien, alimentation qui se mondialise. L'éviction est un parapluie, mais un parapluie à trous. Elle ne répond pas à l'enjeu majeur qui est de protéger d'une exposition accidentelle, et donc d'une réaction.

Loin de la maison, que ce soit à l'école ou sur les lieux de loisir, la trousse d'urgence reste souvent indisponible, retardant donc le bon traitement et donc augmentant le risque d'aggravation et d'anaphylaxie. De plus, si elle permet de traiter les symptômes, elle ne permet pas de prévenir le risque.

Preuve que tout cela ne répond pas aux besoins de nombreux patients, des équipes se sont lancées dans l'immunothérapie orale avec des produits du commerce. Il faut toutefois souligner et dire les insuffisances et les limites de cette pratique et notamment le défaut de validation de ces protocoles, en termes de dose, et le défaut d'études sur l'efficacité et la tolérance. L'offre de cette stratégie reste restreinte à quelques centres, et donc à un nombre limité de patients, qui ont toutefois souvent connaissance de ces traitements mais n'y ont pas accès. Par conséquent, il y a un besoin non couvert et une demande des allergologues de disposer d'un traitement validé, efficace, bien toléré, pour répondre à l'enjeu majeur de protéger d'une réaction en cas d'exposition accidentelle.

Ceci est d'autant plus nécessaire que les recommandations internationales du groupe GALEN, à paraître prochainement, recommandent avec un haut niveau de preuve cette nouvelle proposition de traitement sous une forme validée.

Comment lire les résultats des essais cliniques disponibles ? Il faut les lire sous deux angles prioritaires : l'efficacité et la tolérance. Concernant l'efficacité, l'EMA définit, comme toutes les recommandations, la dose réactogène lors du test de provocation orale en double aveugle comme le gold standard pour l'évaluation de ce type de traitement. D'un point de vue clinique, c'est cet examen qui simule le mieux les effets d'une exposition accidentelle. En disposant de la dose réactogène et en l'associant à la sévérité de la réaction, on approche la maladie dans son expression. C'est donc un critère pertinent.

Je rappelle que l'objectif n'est pas de permettre au patient de consommer l'arachide mais de mettre en place un bouclier de sécurité pour protéger d'une réaction en cas d'exposition à l'allergène. Par conséquent, on comprend bien le bénéfice obtenu en augmentant la dose réactogène tout en diminuant la sévérité de la réaction.

Concernant la tolérance, il est important de différencier le contexte des réactions allergiques qui surviennent dans les deux groupes. Pour le traitement actif, ce sont des effets attendus qui correspondent au mécanisme de la désensibilisation. Ils sont prévisibles, et donc plus

faciles à gérer. Ils surviennent à la maison, où la trousse d'urgence est disponible et les parents sont éduqués à son utilisation adéquate. Ce n'est pas paradoxal d'en observer davantage dans le bras traité mais, point important, ces effets vont diminuer très significativement au cours du traitement.

En revanche, dans le groupe placebo, c'est attendu que l'on en retrouve moins mais ce sont des réactions imprévisibles, liées à l'expression même de la maladie, moins faciles à gérer, et avec un risque qui perdure faute de traitement. Par conséquent, il faut être attentif, quand on lit les résultats de ce type d'essai, pour ne pas faire d'erreur d'interprétation quant aux réactions allergiques. Ce qu'il faut regarder, c'est où et quand elles surviennent, leur sévérité, mais aussi leur évolution dans le temps.

Romain Montagne.- Merci, Docteur Deschildre. Je suis Romain Montagne, Directeur médical d'AIMMUNE THERAPEUTICS. Je vais maintenant vous présenter les éléments clés du dossier clinique de PALFORZIA. Comme le Docteur Deschildre vient de souligner l'importance de bien analyser les données de tolérance, je vais commencer par ce point, bien que ce soit un peu inhabituel.

Vous voyez sur ce schéma la fréquence des réactions anaphylactiques, qui surviennent à un moment, au cours du traitement, dans les deux essais pivots principaux menés sur 12 mois pour l'essai PALISADE et 9 mois pour l'essai ARTEMIS. On retrouve effectivement des réactions plus fréquentes dans le groupe traité. C'est logique, on donne l'allergène à des doses croissantes à un patient qui y est allergique, versus quelqu'un qui reçoit du placebo. Cependant, il est important de noter que ces réactions anaphylactiques ont été quasiment exclusivement légères à modérées. Déjà, ce sont des données qui rassurent sur le profil de sécurité du patient.

Ensuite, il est vraiment important de voir l'évolution de l'apparition de ces effets indésirables au cours du temps chez les patients traités. C'est ce que vous avez sur ce schéma. Ce graphique représente cette évolution à partir des données agrégées de cinq études aujourd'hui terminées avec PALFORZIA. On avait à peu près 1 800 patients traités dans les cinq essais réalisés. La partie grise est important, représente la part des patients qui n'ont plus aucun effet indésirable lorsqu'ils sont exposés à l'arachide.

Alors bien sûr, lors de la montée de dose, comme on le voit très bien sur la deuxième barre de ce schéma, les événements indésirables augmentent. C'est ce qui explique les chiffres plus élevés de réactions anaphylactiques, et c'est ce que nous venons de voir sur le tableau précédent, mais c'est transitoire car ensuite les effets indésirables diminuent tout au long de la phase de maintenance pour arriver, si l'on prend la dernière barre, à près de 90 % de patients qui n'ont plus aucun effet indésirable. Le système immunitaire du patient s'habitue donc à tolérer l'allergène. Ceci est totalement cohérent avec le principe même de désensibilisation. C'est même l'effet recherché, à savoir de ne plus avoir de réaction en cas d'exposition à l'allergène, mais cela prend un peu de temps.

Cela nous amène maintenant à parler d'efficacité du traitement. Là, je reprends plus particulièrement l'étude PALISADE. C'est l'étude avec le plus grand nombre de patients, et surtout qui a fait l'objet d'une étude de suivi dont je reparlerai un peu plus tard, mais les

résultats des autres études vont bien sûr dans le même sens. Comme je l'ai dit, nous avons quand même eu près de 1 800 patients inclus dans nos cinq essais.

Tout d'abord, je vais vous parler de la dose réactogène lors du TPO de sortie. Là, on est vraiment au TPO qui est réalisé à la fin des périodes de traitement, à 12 et 9 mois, et en l'occurrence ici à 12 mois. C'est le critère qui reproduit le mieux l'effet de la maladie, comme cela a été expliqué par le Docteur Deschildre. Pour vous donner un point de repère, en France, la dose médiane qui provoque une réaction allergique est de 125 milligrammes de protéine d'arachide, soit environ une demi-cacahuète.

Après 12 mois de traitement avec PALFORZIA, si nous commençons par le schéma de gauche, vous avez 77 % des patients qui tolèrent 300 milligrammes de protéine d'arachide, versus 8 % dans le groupe placebo. Là, c'est clair que l'on a une quantité d'effet tout à fait importante. C'est donc plus du double de la dose médiane réactogène classique en France. Il y a jusqu'à 50 % des patients qui tolèrent même 1 000 milligrammes, versus 2 % dans le groupe placebo. Là, encore une fois, il y a vraiment une amplitude d'effet importante. C'était d'ailleurs le critère principal. 1 000 milligrammes étant l'équivalent de 4 cacahuètes, nous sommes vraiment largement au-delà de la simple exposition accidentelle.

Cette augmentation du seuil réactogène démontre la capacité de PALFORZIA à protéger le jeune patient lors d'une exposition à l'arachide. C'est ce fameux effet bouclier dont vous a parlé le Docteur Antoine Deschildre.

Maintenant, je vais aborder deux autres critères secondaires qui étaient préspecifiés et hiérarchisés. Ce sont des critères qui s'intéressent plus précisément au vécu du patient et qui sont une traduction concrète de l'effet de la désensibilisation après 12 mois de traitement. Nous sommes toujours sur l'étude PALISADE. À gauche, c'est le TPO de sortie. On voit que PALFORZIA réduit la sévérité des symptômes lors de l'exposition à l'arachide. Lors de ce TPO de sortie, on voit que dans 70 % des cas, il n'y a aucune réaction ou uniquement une réaction légère pour le groupe traité, et à l'inverse, dans le groupe placebo, ce sont 70 % de réactions modérées à sévères.

Sur la figure de droite, on voit que PALFORZIA réduit l'utilisation des traitements d'urgence. Il s'agissait d'ailleurs d'une interrogation initiale de la commission. Le groupe traité a 5 fois moins recours à l'adrénaline par rapport au groupe placebo. Ça, c'est vraiment à la fin, testé par des TPO après 12 mois de traitement. Il s'agit donc d'un impact important de PALFORZIA sur la morbidité et le parcours de vie du patient.

Par ailleurs, et c'est aussi très important, plus le traitement est pris longtemps plus l'effet protecteur va augmenter. Là, à la fin des 12 mois de cette étude PALISADE, un suivi en ouvert a été effectué sur deux groupes dans l'étude 004. Chez 104 patients traités 6 mois de plus par PALFORZIA, la proportion de patients qui toléraient 1 000 milligrammes passe de 64,4 % à 79,7 %. Chez 26 patients, dans une autre cohorte différente qui était traitée 12 mois supplémentaires, donc 24 mois, cette proportion est passée de 65,4 % à 96,2 % de tolérance.

Ces données de suivi jusqu'à 2 ans confirment bien le bénéfice de PALFORZIA.

Je redonne maintenant la parole au Docteur Deschildre pour une traduction concrète de ces données dans sa pratique clinique.

Antoine Deschildre.- Pourquoi ce traitement vaut-il la peine ? Pourquoi est-il attendu ? On pourrait se poser la question, puisqu'il faut maintenir l'éviction et conserver la trousse d'urgence. En fait, la mise à disposition d'un traitement comme PALFORZIA répond à un besoin non couvert par l'éviction en permettant une protection, un bouclier efficace vis-à-vis des expositions accidentelles.

En d'autres mots, des études ont montré que tolérer 300 milligrammes ou plus de protéine d'arachide évite quasiment tous les accidents liés à l'arachide présente de façon inopinée dans l'alimentation. C'est donc un vrai changement dans la vie de ces patients et de leur famille. Ce traitement permettra de passer un cap important, en particulier quand l'enfant s'éloigne de ses parents, à l'école, à la cantine, dans les activités de loisir, par exemple.

Aujourd'hui, sans immunothérapie, ces moments sont difficiles à gérer et à vivre pour les familles. Pour nous, cliniciens, la disponibilité de ce type de traitement est une amélioration très significative de la prise en charge dès que le besoin est identifié, et sans retarder sa mise en œuvre. C'est donc un progrès très important dans la prise en charge de l'allergie à l'arachide, soutenu par les recommandations avec un haut niveau de preuve.

Le succès de ce traitement passe toutefois par un travail préalable d'identification des patients éligibles, bien rappelé dans les recommandations. C'est l'expertise de l'allergologue, car il faudra expliquer, initier, avec le plus souvent la réalisation d'un test de provocation orale, puis accompagner et surveiller le traitement afin de l'évaluer.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous ne vous entendons plus. Votre micro est débranché.

Nicolas Sidlarewicz.- De toute façon, je pense que nous étions arrivés aux derniers mots du Docteur Deschildre. Merci à lui. J'aurai quelques mots de conclusion. Je suis Nicolas Sidlarewicz, le Directeur général d'AIMMUNE THERAPEUTICS. Pour conclure cette présentation, nous souhaitons replacer nos demandes dans le contexte de la doctrine de la commission. Ainsi, notre demande d'intérêt de santé publique pour PALFORZIA est soutenue par l'existence :

- d'un besoin non couvert, puisque nous avons bien vu que l'éviction seule ne permettait pas de répondre à la problématique de l'exposition accidentelle ;
- d'une réponse apportée à ce besoin par PALFORZIA, grâce à cet effet bouclier ;
- d'un impact significatif sur la morbidité et le parcours de vie du patient, démontré par la réduction de la sévérité des symptômes et la réduction du recours à l'adrénaline.

Ensuite, le SMR important nous paraît justifié :

- par le fait qu'il s'agit d'une pathologie qui peut engager le pronostic vital des patients ;
- par l'absence d'alternative thérapeutique, qui est reconnue par l'absence de comparateur cliniquement pertinent ;

- par une démonstration de l'efficacité de PALFORZIA sur des critères cliniquement pertinents, notamment l'élévation du seuil réactogène, comme cela a été bien expliqué, mais pas seulement, puisque nous avons vu d'autres critères ;
- par un profil de tolérance bien établi et qui s'améliore avec le temps.

Enfin, notre demande d'ASMR modérée est cohérente avec :

- un besoin médical non couvert, sur lequel je ne reviens pas ;
- des résultats de supériorité dans les différentes études par rapport à la prise en charge actuelle, qui se limite à l'éviction ;
- une quantité d'effet importante sur le critère de jugement principal et les principaux critères secondaires qui ont été rappelés aujourd'hui.

Il nous semble ainsi que nos demandes sont cohérentes avec les critères énoncés dans la doctrine de la commission.

Nous vous remercions pour votre attention et nous sommes à l'écoute de vos questions.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci de votre présentation. Nous abordons les questions. Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- J'ai une question pour le Docteur Deschildre. Pouvez-vous estimer le nombre d'enfants définis par une allergie à l'arachide grave ? En effet, il y a peut-être plusieurs niveaux.

Antoine Deschildre.- Tout à fait. Globalement, aujourd'hui on est sur une prévalence de la maladie qui est de l'ordre du pour cent. Vous avez vu, dans ce que je vous ai montré, que globalement un tiers de ces patients ont un antécédent au moins d'allergie grave. Je pense qu'il faut envisager l'allergie à la fois sous l'angle de cet antécédent, mais aussi sous l'angle de la sévérité qui s'exprime par l'impact sur la vie et sur la qualité de vie du patient.

Je pense que certainement tous les enfants allergiques à l'arachide n'ont pas besoin de ce type de traitement. Il y a vraiment une discussion qui doit s'engager entre les parents, le soignant, et l'enfant quand c'est possible, pour identifier le besoin de ce type de traitement, parce que c'est une forte source d'anxiété, parce qu'il y a des antécédents, parce qu'il y a une volonté proactive de l'enfant ou de sa famille de prendre en charge son allergie. Ce sont des points importants. Ce n'est pas pour tous, clairement, mais comme vous l'avez vu il y a quand même un fort pourcentage de patients susceptibles d'avoir des critères de sévérité.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Si l'on prend les 700 000 naissances en France environ, cela veut dire qu'il y a 7 000 patients et qu'un tiers d'entre eux, soit environ 2 000, seraient susceptibles de développer une allergie grave. C'est cela ?

Antoine Deschildre.- Tout à fait. C'est quelque chose à bien souligner, parce qu'ici nous sommes sur une fréquence d'allergie grave qui est plus grande que celle que l'on peut voir pour d'autres aliments.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- J'ai une deuxième question. Chez cette population à allergie grave, que connaît-on de l'évolution naturelle de cette maladie ? Est-ce qu'avec le temps la tolérance s'améliore, outre les effets d'intervention ?

Antoine Deschildre.- Non. Clairement, c'est une autre caractéristique importante de l'allergie à l'arachide. C'est une allergie qui ne guérit pas, et il y a un point important. Non seulement elle ne guérit pas, mais il y a clairement une période de la vie où elle a même tendance à s'aggraver, probablement par le fait des cofacteurs qui peuvent s'exprimer davantage dans cette période de la vie. C'est l'adolescence et la période adulte jeune. C'est à ce moment-là que le risque est le plus important. Anticiper cette période et protéger l'enfant en amont, c'est probablement une meilleure garantie de passer cette période avec moins de difficultés et moins de risques. Il y a des données dans la littérature qui le montrent.

Éric Guignard.- J'apporte peut-être un élément de complément par rapport à ce que vient de dire le Docteur Deschildre. Quand il a parlé de la fréquence de la prévalence de l'allergie à l'arachide dans la population, on était bien sur une population pédiatrique, c'est-à-dire pas seulement sur les cohortes de naissance. Je parle sous votre contrôle, Docteur Deschildre, bien évidemment, mais la cohorte ELFE concerne bien l'ensemble des populations concernées au plan pédiatrique.

Antoine Deschildre.- Oui, c'est la cohorte néonatale en population générale, donc je pense que les chiffres qu'a donnés le Professeur Mercier sont tout à fait justes.

Michel Clanet, Vice-Président.- Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour. Je voudrais revenir sur la fréquence accrue des événements anaphylactiques. Je comprends qu'il y a une augmentation initiale qui est un peu le prix à payer de l'augmentation de l'exposition. Par contre, je comprends aussi que lors du TPO, qui est une exposition prévisible, il y a une diminution des réactions anaphylactiques. Par contre, n'est pas claire pour moi la question de savoir comment le nombre d'anaphylaxies liées à des expositions accidentelles évolue au fil du temps dans les deux bras. En particulier, et c'est une sous-question, qu'en sera-t-il quand, au fil des mois et des années, il va y avoir une rupture thérapeutique ? Avons-nous des éléments pour penser que les expositions ultérieures seront plus graves ?

En gros, j'ai ces deux questions. Quid de données qui répliquent ce que l'on appelle la vraie vie ? Y a-t-il des données sur l'évolution des accidents après rupture thérapeutique ?

Nicolas Sidlarewicz.- Excusez-moi, je me permets d'intervenir. Je pense qu'il y a deux questions, l'une à laquelle le laboratoire peut peut-être apporter un premier élément de réponse, et une autre pour laquelle l'expertise du Docteur Deschildre sera intéressante.

Vous soulignez la nécessité ou l'intérêt d'avoir des données qui soient plus représentatives de la vie réelle. Nous avons une diapositive, dans la présentation, qui a été soumise à la commission mais que nous n'avons pas présentée pour ne pas rallonger le temps, mais qui répond à cette question. Si vous le permettez, nous pouvons juste vous la projeter. Éric, veux-tu bien nous mettre les résultats de l'étude RAMSES ? À la base, c'est une étude d'évaluation

de la tolérance, mais évidemment, ici, vous l'avez bien compris, tolérance et efficacité peuvent parfois être confondues dans la mesure où il s'agit d'amener l'organisme à tolérer l'aliment.

Le critère principal était la fréquence d'événements indésirables sur la totalité de l'étude. Il n'est pas très intéressant. Il ne nous apprend pas grand-chose. On est à des pourcentages très élevés d'effets indésirables, quels qu'ils soient, dans les deux bras.

Par contre, ici vous avez des critères secondaires, donc des critères qui étaient préspecifiés au protocole, et qui mesuraient le pourcentage de patients qui allaient rapporter au moins un effet indésirable associé à une exposition accidentelle à l'allergène, et on retrouve finalement en vraie vie ce qu'on retrouvait simulé lors du TPO de sortie, c'est-à-dire une diminution avec une quantité d'effet importante, de ces effets liés à une exposition accidentelle dans le bras PALFORZIA par rapport au bras placebo, et on retrouve même l'impact sur le recours à l'utilisation de l'adrénaline, d'un facteur 3,5, entre le groupe PALFORZIA et le groupe placebo.

Cela vient donc compléter les données des TPO, qui étaient une simulation d'une exposition accidentelle, et cela confirme le bénéfice de PALFORZIA sur la protection du patient vis-à-vis de l'exposition à l'allergène de façon aléatoire.

J'espère que cela a répondu à la première partie de votre question. Pour le reste, sur le long terme et la rupture thérapeutique, je laisse le Docteur Deschildre nous faire part de son expérience.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Juste avant la réponse à la deuxième question, ces données faisaient-elles partie de celles qui ont été soumises à la commission ?

Nicolas Sidlarewicz.- Oui, tout à fait, elles étaient présentes dans le dossier. L'intégralité de l'étude RAMSES était versée au dossier.

Antoine Deschildre.- Pour compléter sur le versant clinicien pratique, j'ai une expérience de l'immunothérapie et j'ai eu la possibilité de participer aux essais cliniques. Clairement, vous ne modifiez pas le risque d'exposition, puisque c'est aléatoire et c'est la vraie vie, mais vous voyez les événements disparaître au moment de l'exposition, quand elle a été identifiée, et quand événement il y a, vous voyez clairement diminuer la sévérité de l'événement. Quand on parle d'anaphylaxie, on ne parle pas exclusivement de choc anaphylactique. On parle de toutes les réactions possibles, légères à modérées, de ce type.

Vous voyez ces réactions diminuer en sévérité, et notamment pour les plus graves, en rappelant là encore que le risque est très difficile à prévoir. On protège. Ce bouclier vaut pour les patients à partir du moment où ils sont dans ce type d'étude.

Que se passe-t-il si jamais il y a rupture ?

Je n'ai pas eu l'expérience de vivre ce genre de situation, par chance, notamment dans le cadre des essais cliniques, par contre nous avons des données de la littérature qui ont regardé ce qu'il se passait si l'on arrêta l'immunothérapie au bout de quelques années de traitement. On a une belle étude qui a été publiée dans le Lancet en 2019, qui montre que globalement il n'y a pas d'effet rebond. Globalement, on ne voit pas davantage de choses ou de choses plus graves chez les patients qui ont arrêté le traitement. Par contre, ce qu'on peut voir chez un

pourcentage relativement important de patients, c'est que le temps passant, la protection diminue. Il y a donc un bénéfice très clair pour garder la protection d'un traitement maintenu au long cours.

Éric Guignard.- Par rapport à cette question sur les ruptures, je peux peut-être aussi vous proposer de vous dire comment AIMMUNE THERAPEUTICS s'est organisé pour justement éviter absolument cette situation. Je vais repartager une slide que nous vous avons transmise également.

Michel Clanet, Vice-Président.- Excusez-moi, mais le temps est écoulé. Il faut que nous nous arrêtions, je suis désolé. Vous avez eu le temps de la présentation. Je pense qu'il faut que nous nous arrêtions et que nous puissions discuter, par équité pour les laboratoires qui arrivent derrière vous. Nous allons vous remercier et vous demander de vous déconnecter, s'il vous plaît.

Nicolas Sidlarewicz.- Merci à tous, bonne fin de journée.

(Les représentants de l'industriel quittent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Serge, d'avoir posé la question pour savoir si cette étude qu'ils ont présentée après était dans le dossier ou non. J'avoue que je n'en avais pas souvenir. Jean-Christophe, veux-tu prendre la parole ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- J'avoue que la présentation était beaucoup plus claire que lorsque notre rapporteur nous avait exposé les choses, et pourtant je le connais bien. Je trouve quand même que les résultats sont assez remarquables, en tout cas à court terme. Le problème est de voir le long terme et de savoir si l'on a effectivement évité un certain nombre d'accidents mortels par anaphylaxie grave. Ce qu'ils ont présenté est tout à fait en ligne dans cette révolution qu'avait constitué l'étude qui avait été présentée par George du Toit dans le New England en 2015, qui inversait complètement le paradigme et qui finalement aboutissait à proposer une mithridatisation, donc une tolérance progressive pour éviter les accidents graves, alors que jusqu'alors le concept était d'un évitement total.

Michel Clanet, Vice-Président.- J'ai bien vu que Sylvie avait proposé une question qu'elle avait retenue, pour commenter maintenant.

Sylvie Chevreton, membre de la CT.- C'était juste pour souligner que l'effectif d'enfants suivis, au cours du temps, s'amenuise énormément. Notamment, ce qu'il a donné comme chiffres à 2 ans c'est sur 24 enfants. On ne peut donc pas non plus s'assurer que ce ne soit pas une sélection d'enfants particuliers, plutôt que de penser que c'est forcément un effet persistant qui s'améliore avec le temps.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, c'est toujours le cas. Y a-t-il d'autres commentaires ? Il y avait plusieurs points dans leur discussion. D'abord, le besoin est-il couvert ou non ? Ils disent que le besoin est non couvert. Nous avons considéré en Bureau hier que le besoin était partiellement couvert, puisqu'il y a déjà la première approche qui est l'approche d'éviction, et que le médicament est un médicament donné en add-on. Par conséquent, on ne peut pas considérer que le besoin n'est pas couvert.

Par contre, ils demandent un SMR important, une ASMR III et un ISP. Il nous semblait, en discussion hier en Bureau, que les éléments qu'ils apportent pourraient nous permettre de proposer un SMR important. Finalement, c'est un traitement en add-on qui fait mieux que l'éviction mais qui ne l'évite pas complètement, donc nous proposons une ASMR IV. Enfin, en ce qui concerne l'ISP, il faut qu'il y ait la modification importante du parcours du patient, qui y est effectivement un peu, mais il y a le maintien de l'éviction qui persiste, par conséquent il nous semblait que cela ne répondait pas à tous les critères de l'ISP. Nous avons donc la proposition d'un SMR important et d'une ASMR IV, sans ISP. C'est ouvert à la discussion avant de voter.

Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je suis d'accord avec votre proposition. J'ajoute qu'il serait intéressant que nous ayons des données au long cours et que la commission demande de manière explicite, parce que Sylvie a raison, les données que nous avons au long cours sont très parcellaires et il est hyper important de savoir s'il y a un maintien du bénéfice, et si d'autre part ce maintien de bénéfice s'accompagne vraiment d'un changement d'histoire naturelle, ce qui pourrait justifier un ISP par la suite.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je ne me souviens pas de ce que nous avions prévu.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Dans l'avis d'octobre vous avez souhaité être destinataires des résultats de l'étude de suivi en ouvert qui évaluait la tolérance à long terme, et les résultats préliminaires sont attendus en 2024.

Michel Clanet, Vice-Président.- D'accord, Sophie ou Sarah, faut-il voter entre maintien ou non-maintien, ou pouvons-nous d'emblée voter ou revoter l'ISP, le SMR et l'ASMR ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est comme vous voulez. Nous pouvons revoter d'emblée.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous perdrons moins de temps comme cela. Nous revotons tout, ISP, SMR et ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Madame Barka ne peut pas prendre part au vote compte tenu de son statut. Nous avons 20 voix pour le maintien d'absence d'ISP. Nous avons 20 voix pour un SMR important et 20 voix pour le maintien d'une ASMR IV.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je crois qu'il y a deux observations à voir.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Exactement. À droite de l'écran, ce sont les modifications souhaitées par le laboratoire. Dans la première phrase en haut à gauche pour le traitement médicamenteux, qui est dans la place dans la stratégie thérapeutique, le laboratoire souhaite une modification pour qu'il n'y ait pas de confusion avec l'utilisation de l'adrénaline, en mettant « pour le traitement symptomatique des réactions allergiques sévères lors d'expositions accidentelles à l'allergène, l'adrénaline doit être administrée en situation d'urgence ».

Concernant l'ASMR, c'est en lien avec leur demande, ils voudraient supprimer l'absence de données à long terme au-delà d'environ 6 mois, l'absence de données sur le recours au traitement de fond d'urgence et de données robustes sur la qualité de vie.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il n'y a pas de raison de changer. Ce que nous avons écrit est factuel.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Tout à fait.

Un chef de Projet, pour la HAS.- D'autant plus que de fait, l'ASMR ne sera pas modifiée.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Ce qui est recevable, c'est « les réactions anaphractiques plus fréquentes » plutôt que « plus importantes ».

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, c'est mieux.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Est-ce qu'on ne met pas deux fois la même chose sur les données robustes sur la qualité de vie ?

Un chef de Projet, pour la HAS.- Tout à fait. Cela a été souligné par le laboratoire, d'ailleurs.

Claire Brotons, pour la HAS.- Nous acceptons donc le changement de « plus fréquente est attendue », mais nous refusons le reste. C'est bien cela ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'enlèverais « et de données robustes sur la qualité de vie », sur le deuxième item.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, parce qu'il y a un doublon.

Un chef de Projet, pour la HAS.- D'accord.

Pour la suite, dans la place dans la stratégie thérapeutique, vous aviez écrit que l'efficacité était seulement démontrée à court terme, puisqu'on a un recul sur 2 ans avec uniquement 26 patients, comme le disait Madame Chevret. Ils souhaitent supprimer cette phrase.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je pense qu'il faut supprimer « seulement », parce que cela pondère, mais par contre l'efficacité est démontrée à court terme, donc nous le laissons. Il faut enlever « seulement », mais laisser « à court terme ».

Serge Kouzan, membre de la CT.- Il y a aussi l'information dans les conditions de l'étude. Ce n'est pas du tout dans le niveau de vie standard.

Michel Clanet, Vice-Président.- « D'une information des patients optimisée dans les conditions de l'étude », c'est réel aussi, non ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Absolument.

Michel Clanet, Vice-Président.- Enlevez simplement « seulement » et laissez tout le reste.

Un chef de Projet, pour la HAS.- D'accord. Ensuite, concernant le besoin médical, ils souhaitent que le besoin médical soit important. Vous avez considéré qu'il était partiellement couvert. Nous restons donc sur ce que vous avez dit sur le fait que le traitement était donné en add-on.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui. Ils tiennent très fortement à ce que nous disions que le besoin n'est pas couvert du tout, ce qui n'est pas vraiment le cas. D'ailleurs, ils ont dit qu'ils n'avaient pas besoin de ce traitement pour tous les patients non plus, donc il y a une gradation. Je crois qu'il faut rester sur ce que nous avons dit là.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Est-ce que nous disons « éviction thérapeutique » ? C'est le terme employé.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est l'éviction. On peut supprimer « thérapeutique ».

Michel Clanet, Vice-Président.- N'est-elle pas thérapeutique, justement ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Elle est prophylactique, non ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, c'est vrai, elle est plutôt prophylactique.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est une éviction alimentaire.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ne faut-il pas mettre qu'elle doit être effectuée également, en association au médicament ?

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est bien pour cela que c'est un médicament en add-on, avec éviction prophylactique.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ne faut-il pas mettre qu'elle reste nécessaire ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je crois que c'était rappelé dans la place dans la stratégie.

Claire Brotons, pour la HAS.- Si ce n'est pas le cas, nous le rappellerons.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien. Merci.