



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 juin 2022

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 d'inscription : ALUTARD (CT-19724) – SA ALK ABELLO

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à ALUTARD avec un expert externe que l'on peut faire rentrer musique. Monsieur Guilleminault, bonjour et désolé du retard qu'on vous a imposé. On va voir le dossier ALUTARD qui va nous être présenté d'abord par notre chef de projet. Ensuite, on vous donne la parole, puis il y aura deux contributions d'associations de patients, l'association Asthme et Allergies et l'association AFPRAL. Ensuite, on échangera.

M^{me} KELLEY.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. L'expert externe présent a été sollicité pour expertiser ce dossier après prise en compte de ses liens d'intérêts. Il n'a pas été identifié de liens de nature à placer l'intéressé en situation de conflit d'intérêts.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Vous examinez aujourd'hui la demande d'inscription de la spécialité ALUTARD, venin d'abeille et venin de guêpe sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications suivantes : Immunothérapie allergénique destinée aux patients ayant des antécédents documentés de réaction allergique IgE-médiées généralisées et/ou systémique provoquées par une sensibilisation au venin d'abeille *apis mellifera* ou au venin de guêpe *vescula spp*, confirmée par un test cutané (prick-test) ou un test intradermique et/ou un dosage des IgE spécifiques.

La spécialité ALUTARD a obtenu son AMM dans ces deux indications le 18 juin 2019.

Concernant les données, le laboratoire a fourni une revue de la littérature comprenant essentiellement des études non comparatives pour démontrer l'efficacité de cette spécialité. Il a également déposé deux études randomisées comparatives pour la tolérance versus d'autres extraits allergéniques mesurant la réduction du nombre de réactions aux piqûres. Je laisserai au Professeur Guilleminault le soin de décrire ces études.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important, une ASMR IV et pas de ISP. Je cède la parole au Professeur Guilleminault.

M. le P^r COCHAT, Président.- On vous donne la parole.

M. le P^r GUILLEMINAULT.- Merci beaucoup de m'avoir donné la possibilité de donner mon expertise sur ce dossier.

Je vais reprendre très brièvement le rapport que j'avais fait. Cela concerne la pathologie de réaction allergique systémique au venin d'abeille ou de guêpe, *vescula*. Concernant cette pathologie, c'est une pathologie potentiellement grave avec 10 à 20 décès par an en France. C'est assez peu, mais malheureusement 10 à 20 personnes vont décéder de cette pathologie. Elle est source également de réactions sévères potentiellement graves avec des décès concernant des chocs anaphylactiques.

L'immunothérapie ALUTARD permet de modifier l'histoire naturelle de la maladie, comme c'est le cas dans toutes les immunothérapies d'hyménoptères, c'est-à-dire de diminuer la réactivité vis-à-vis de l'allergène et également d'investir dans le temps puisque les patients ont une réactivité faible, même à distance de l'arrêt du médicament. Souvent, on le fait cinq

ans, mais parfois plus chez certaines catégories de patients.

Un seul laboratoire commercialise des immunothérapies au venin d'hyménoptères. Il y a des tensions avec parfois des ruptures, ce qui est catastrophique parce que les patients se retrouvent en rupture de soins. Malheureusement, certains patients ont arrêté leur traitement avec le risque, en cas de piqûre, de faire une réaction grave. De plus, les produits sont à délivrance hospitalière. Cela fait peser un poids énorme sur le centre expert. Quand on connaît la pénurie de venin dans les centres hospitaliers, c'est dire la difficulté que l'on rencontre actuellement. La disponibilité d'une spécialité en pharmacie d'officine est la bienvenue.

En ce qui concerne les études versées au dossier, il n'y a pas d'étude randomisée. Il y a une étude du New England Journal of Medicine en 1974 qui mentionne que faire un bras placebo pour des patients allergiques à qui on va faire des tests de piqûre à l'insecte, ils font des réactions graves, donc ce n'est pas acceptable éthiquement. Ce sont des études majoritairement en ouvert qui analysent, avec le test de piqûre, le taux de réaction sévère. Dans ces études, l'efficacité va de 78 à 100 %, ce qui est une protection très acceptable.

En termes de protocoles, ils ont respecté les protocoles de l'AMM, même si pour certaines études, il y avait de l'AQUAGEN, une autre spécialité utilisée initialement, puis un relais avec l'ALUTARD.

En termes de population étudiée, ce sont bien les patients qui ont fait une réaction systémique et qui ont une sensibilisation. Cela respecte les recommandations européennes. C'est parfaitement adapté à la pratique, encore que les protocoles sont utilisés sur une montée de dose de sept semaines. Actuellement, on utilise le produit à notre disposition en ultra-rush, c'est-à-dire sur une seule journée en montée de dose. Cela demandera une certaine adaptation pour les centres parce que la montée de dose sera beaucoup plus lente sur sept semaines, mais c'est lié au fait qu'il y a la présence d'hydroxyde d'aluminium. On ne peut pas faire de la montée de dose rapide avec cette spécialité.

Le critère de jugement principal est correct. C'est le taux de protection après un test de la piqûre ou une exposition en milieu naturel. Les patients vont se faire piquer par eux-mêmes et voient la réaction systémique.

Il existe trois types de désensibilisation, l'abeille et la guêpe vescula fournis par le kit ALUTARD. Il y a aussi la guêpe poliste dans le pourtour du bassin méditerranéen. On fait souvent une double désensibilisation, vescula et poliste. Avec l'ALUTARD, on ne pourra pas le faire. Je voulais le mentionner.

Une dernière chose sur la population cible. Il y a 8 500 personnes dans le dossier d'AMM. C'est un chiffre basé sur les délivrances des immunothérapies dans le passé. C'est un chiffre difficile à appréhender, comme souvent, mais il me semble cohérent. Il est toujours difficile de prévoir ce qui va se faire en pratique.

Est-ce que vous avez des questions ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Probablement. On va d'abord écouter les associations.

M. le D^r THIERRY.- La première association, c'est l'Astral. C'est une association agréée par le Ministère de la Santé qui revendique 10 000 membres. Elle commence par présenter l'impact de la maladie. Ils parlent d'épée de Damoclès avec :

- Un impact psychosocial important. Leur permanence téléphonique est régulièrement sollicitée.
- Un impact sur la santé mentale avec du stress, de l'anxiété et de l'isolement.
- Une restriction des activités courantes, donc un impact sur la qualité de vie.

Les professionnels concernés sont cités : apiculteurs, pompiers, métiers du jardinage, maîtres-nageurs et métiers de plaisance. Et pour tout le monde, les activités de plein air qui sont une source d'angoisse constante. Il faut lire la contribution pour voir les conseils qu'ils donnent.

Il y a un coût financier induit notamment par la distance kilométrique pour la consultation de spécialistes et le suivi de protocole de prise en charge. Quelques fois on cite plusieurs centaines de kilomètres avec des frais importants.

Cela impacte toute la famille avec des tensions et des incompréhensions puisque ce n'est pas une maladie et ce n'est pas visible. C'est un risque important.

Lors de la première action anaphylactique, le choc émotionnel est caractérisé comme très important. C'est ce qui motive la crainte de la récurrence.

Dans les traitements actuels, en titre préventif, l'adrénaline est citée, l'immunothérapie intraveineuse. Il y a une demande d'éducation thérapeutique. L'AFPRAL est très souvent sollicitée pour un soutien psychologique. Ils attendent la mise à disposition de ce médicament pour améliorer la qualité de vie.

La deuxième contribution, c'est Asthme et Allergies, une association mixte non agréée par le système de santé, mixte parce qu'elle réunit les professionnels de santé et des patients. On retrouve les mêmes éléments dans la première contribution, mais elle demande surtout aux autorités de santé de tout mettre en place pour que les patients aient accès à un traitement dont on connaît l'efficacité et qui est vital pour eux. Le besoin médical est fort et ces produits doivent être disponibles en pharmacie de ville. Le traitement est initié dans un centre expert, ensuite le relais est effectué par un médecin de ville. Or, les pharmacies de ville ne sont pas approvisionnées. Ceci provoque une vraie perte de chance pour les patients et des inégalités sur le territoire.

M. le D^r COCHAT, Président.- Est-ce que vous avez des questions ou des commentaires ? Jean-Christophe Mercier.

M. le P^r MERCIER.- Je voulais demander au Professeur Guillemainault s'il y a une réaction croisée avec les nouveaux frelons asiatiques. Est-ce que ce sont purement les abeilles et les guêpes ou est-ce que cela peut s'étendre aux autres insectes piqueurs ?

M. le P^r GUILLEMAINAULT.- On a les allergies au frelon. Ce n'est pas tellement différent, le frelon asiatique et le frelon européen. On désensibilise en cas de réaction sévère en utilisant le venin de guêpe vescula. Effectivement, cette spécialité concernera également les patients allergiques au frelon, même si on ne fait pas de différence entre le frelon asiatique et le frelon

européen.

M. le P^r COCHAT, Président.- D'autres questions ? La chef de projet voulait donner une précision.

Une chef de projet, pour la HAS.- Suite à la rupture d'approvisionnement concernant les spécialités ALYOSTAL, les hôpitaux ont pu avoir accès à des traitements d'importation des spécialités ALUTARD, le Professeur Guilleminault pourra confirmer ou préciser, entre mai 2018 et septembre 2021. C'étaient effectivement des traitements qui n'étaient pas accessibles en rétrocession et les patients étaient obligés d'aller dans les centres hospitaliers pour recevoir ce traitement et assurer leur continuité de protection.

M. le P^r GUILLEMINAULT.- J'avoue que je n'ai pas le souvenir de la spécialité exacte. Actuellement, on a des flacons à 550 µg/ml. Ils sont en errance hospitalière. On a arrêté certaines désensibilisations. Après, on a la spécialité ALUTARD mais c'était la pharmacie qui dispensait. Je n'ai plus souvenir de quelle spécialité c'était exactement.

M. HARTMANN, pour l'ANSM.- Sur ce point, des autorisations d'importation ont été octroyées par l'ANSM. Pour encadrer la délivrance, quand les importations portaient sur des spécialités à 120 µg/ml, il n'y avait pas de risque pour le patient, donc elles étaient rétrocédables. C'est le circuit des importations qui fait que cela devait passer par une pharmacie à usage intérieur. En revanche, des spécialités à 550 µg/ml ont été importées. Cela représentait un risque pour le patient si la spécialité était délivrée directement aux patients. C'est pour cela que le circuit a été verrouillé vers les prescripteurs, sans possibilité de rétrocéder directement aux patients.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce qu'il y a d'autres questions ou commentaires ? *A priori* non. On vous remercie beaucoup pour vos topos et réponses à nos questions. Merci et bonne journée.

Est-ce que vous avez des commentaires complémentaires ou des questions ? Sinon, on proposait un alignement sur ALYOSTAL. Pour mémoire, le labo revendiquait un SMR important, une ASMR IV et pas de ISP. ALYOSTAL avait un SMR important, une ASMR V dans la strate et pas de ISP. On passe au vote. Ils ne disent pas versus quoi.

M^{me} KELLEY.- Pour le vote, on proposait un alignement avec ALYOSTAL, un SMR important, une ASMR V dans la stratégie thérapeutique et pas de ISP. Si cela vous convient, on vote pour ou contre cet alignement.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} KELLEY.- 18 votants et 18 voix pour l'alignement, donc un SMR important, une ASMR V dans la stratégie thérapeutique et pas de ISP.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci.