



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 juillet 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. ALUTARD – Audition – Inscription (CT)

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à ALUTARD. Là aussi, c'est une audition.

Élisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport pour ce dossier.

(Xavier Van der Brempt et Antoine Chartier rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames d'ALK-ABELLO. Merci de votre patience. Nous vous avons fait attendre un peu. Nous allons discuter d'ALUTARD, qui va d'abord nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez quinze minutes pour votre présentation puis nous aurons dix minutes d'échange précisément.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous recevez aujourd'hui en audition le laboratoire ALK-ABELLO suite à l'avis adopté par la commission le 29 juin concernant la spécialité ALUTARD, venin d'abeille *Apis mellifera* et de guêpe *Vespula* spp, dans le traitement de l'immunothérapie allergénique destinée aux patients ayant des antécédents documentés de réactions allergiques IgE-médiées généralisées et/ou systémiques provoquées par une sensibilisation au venin d'abeille (*Apis mellifera*) ou de guêpe (*Vespula* spp). Cette sensibilisation doit être confirmée par un test cutané et/ou un test intradermique et/ou un dosage des IgE spécifiques.

Pour rappel, les données présentées pour ce dossier reposaient, pour l'efficacité, sur une revue de la littérature, et, pour la tolérance, sur deux études randomisées comparatives versus d'autres extraits allergéniques, mesurant la réduction du nombre de réactions aux piqûres.

La CT avait estimé que le SMR d'ALUTARD était important pour les deux venins et que cette spécialité n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu, avec donc une ASMR V dans la stratégie thérapeutique, compte tenu :

- de l'efficacité de cette immunothérapie allergénique, variant de 78,6 % à 100 % selon les études pour le venin d'abeille et de 88 % à 100 % pour le venin de guêpe, provenant de données non comparatives issues d'une revue de la littérature ;
- de la démonstration d'une diminution des réactions systémiques dans deux essais randomisés comparatifs versus des spécialités en formulation aqueuse ;

mais prenant en compte :

- la présence d'aluminium dans la formulation d'ALUTARD, ce qui en fait une forme retard, ne permettant pas la réalisation de protocoles ultra-rush actuellement les plus pratiqués en France.

ALUTARD n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.

Concernant le positionnement dans la stratégie thérapeutique, la commission avait considéré qu'ALUTARD était, comme toutes les immunothérapies allergéniques, le traitement de première intention chez les patients ayant des antécédents documentés de réactions allergiques IgE-médiées généralisées et/ou systémiques au venin d'abeille ou de guêpe.

Il convient de préciser que la spécialité ALUTARD est une préparation adsorbée sur aluminium, et que de ce fait il s'agit d'une spécialité qui a un effet plus retardé et qui n'est donc pas adaptée aux protocoles ultra-rush, les plus utilisés par les allergologues français. À l'inverse les formes aqueuses comme ALYOSTAL sont d'absorption rapide et se prêtent donc mieux à ce protocole.

Je laisse le laboratoire présenter son diaporama.

Antoine Chartier.- Merci, Madame. Monsieur le Président, Messieurs les Vice-Présidents, Mesdames et Messieurs les membres de la commission, tout d'abord, un grand merci de nous accueillir à la fin d'une matinée qui a dû être très dense.

Effectivement, l'objet de cette audition est de discuter des éléments à l'appui de l'argumentation pour une ASMR IV pour notre spécialité ALUTARD. Pour ce faire, le Docteur Xavier Van der Brempt, coordonnateur du groupe insectes piqueurs de la Société française d'allergologie, qui a une grosse expérience de ce médicament, a accepté de m'accompagner pour cette présentation.

Je dis un mot très bref pour parler de l'AMM d'ALUTARD, qui est à ce jour le seul médicament disponible en France ayant une AMM. Il existe un ALUTARD pour la désensibilisation aux abeilles et un ALUTARD pour la désensibilisation aux guêpes. Pour chacune de ces deux formes de désensibilisation, il existe à la fois une AMM pour l'initiation et une AMM pour la maintenance.

Ce sujet est assez particulier et je vous propose, pour faciliter la présentation qui vient, de revenir sur quelques noms de médicaments qui vont émailler cette présentation. Actuellement, sont disponibles en France exclusivement deux de ces quatre produits mentionnés sur cette diapositive. Vous voyez en bas à gauche le médicament américain sous licence d'importation qui est actuellement disponible au niveau des centres experts. C'est le seul médicament actuellement utilisé en France puisqu'ALYOSTAL n'est plus disponible depuis 2018.

Évidemment, ce médicament américain n'a pas d'AMM. Il s'agit d'une forme de copie d'ALYOSTAL, puisqu'il s'agit d'un extrait aqueux non purifié. Ce terme « non purifié » désigne le fait que le venin ne soit pas débarrassé d'un certain nombre de petites substances de bas poids moléculaire connues pour être irritantes et impliquées dans les réactions d'intolérance locales.

Il est proposé avec un kit d'initiation et un kit de maintenance, mais ce médicament n'est accessible aux patients qu'auprès des pharmacies hospitalières, ce qui entraîne d'énormes contraintes logistiques comme vous l'imaginez.

En regard, le médicament ALUTARD, qui est le seul médicament avec une AMM disponible en France, est un extrait aqueux purifié, donc débarrassé de ces substances irritantes de bas poids moléculaire, adsorbé sur aluminium, dont on sait qu'il permet une délivrance progressive du principe actif et ainsi aussi potentiellement de limiter les effets indésirables. Il est disponible en kit d'initiation et en kit de maintenance.

J'ai mentionné AQUAGEN en bas de la diapositive, puisque vous le retrouverez dans la présentation des données qu'effectuera le Docteur Xavier Van der Brempt.

En pratique, pour la désensibilisation, on procède d'abord à une phase d'augmentation progressive des doses, et on parle d'initiation, puis à une phase de maintenance qui va durer de trois à cinq ans et parfois même à vie dans quelques cas de patients extrêmement à risque.

Cette initiation, en Europe, procède de trois manières possibles :

- en cluster, où, au travers d'injections réalisées semaine après semaine, on atteint la dose de maintenance ;
- en rush, où l'on procède plus vite, en quelques jours ;
- en ultra-rush, qui est la forme effectivement la plus pratiquée en France, où au travers d'une demi-journée d'hôpital de jour on atteint la dose de maintenance.

Actuellement, parmi les deux seuls vaccins que nous pouvons considérer, puisque disponibles dans notre pays, le venin américain JHS est utilisé en ultra-rush et ALUTARD, dans son kit d'initiation, peut être utilisé en cluster ou en rush.

Pour la maintenance, l'extrait américain est utilisé sous forme d'injections de maintenance qui ont été précisées récemment par le groupe insectes piqueurs, avec des injections réalisées toutes les quatre semaines lors de la première année, toutes les six semaines lors de la deuxième année, et ultérieurement toutes les huit semaines. À l'inverse, ALUTARD est proposé, selon les profils des patients et les habitudes des prescripteurs, avec des injections toutes les six à huit semaines sur une durée de trois à cinq ans.

Notre demande au regard des données qui vont maintenant être détaillées par le Docteur Xavier Van der Brempt, est que soit reconnue une ASMR IV pour cette spécialité, en gardant toujours en tête le fait que depuis 2018, aucune alternative avec AMM n'est disponible pour les patients.

Xavier, je te cède la parole.

Xavier Van der Brempt. - Bonjour à tous. Merci beaucoup pour cette présentation. Merci pour la présentation initiale qui était vraiment très claire. Je vais vous présenter quelques éléments épidémiologiques et des éléments plus cliniques. En Belgique, nous avons déjà une grosse expérience de ce produit. Comme nous l'avons dit, cela fait plusieurs années que nous l'utilisons.

Tout d'abord, il faut savoir que globalement, environ 0,5 % de la population présentera un jour dans sa vie une réaction anaphylactique à une piqûre d'hyménoptère. Si on considère les

décès, c'est 0,5 par million de personnes. Vous voyez que c'est relativement rare. Ceci dit, cela fait environ 200 décès par an en Europe qui sont évitables, ce qui est quand même triste. Au total, si on calcule ce que je viens de dire, cela fait 30 à 40 décès en France chaque année par piqûre de guêpe ou d'abeille. Ce sont tous des décès évitables puisque sous désensibilisation, ce chiffre tombe à 0.

Les tensions d'approvisionnement sont récurrentes depuis 2015. J'ai des contacts très soutenus et très fréquents avec tous mes collègues français et c'est pour cela que j'ai accepté de participer à cette présentation. Je précise tout de suite que je n'ai aucun lien de type collusion, contrat, absolument rien avec ALK. Je suis ici de façon totalement désintéressée. Je suis simplement allergologue passionné depuis trente années. Ce que j'apporte comme valeur ajoutée, c'est que cela fait déjà environ cinq ou six ans que nous utilisons ALUTARD en Belgique, où ce sont plusieurs centaines de patients qui sont traités.

Comme vous le savez, le seul médicament autorisé, ALYOSTAL, n'est plus disponible en France depuis maintenant quatre ans. Comment ont fait mes pauvres collègues allergologues ? Ils ont fait comme ils ont pu. Ils ont fait importer le venin américain. Il faut savoir que le venin américain est aussi en tension d'approvisionnement parce qu'il n'y a plus qu'un seul laboratoire, le laboratoire JHL, qui fournit du venin pour les États-Unis.

Les tensions d'approvisionnement sont très pénibles pour les patients et pour les thérapeutes comme moi mais en France, puisque certains patients ne peuvent plus se déplacer pour aller chercher leur venin en pharmacie. Il y a donc des arrêts de traitement intempestifs. Il y a eu aussi des patients qui auraient dû bénéficier d'une désensibilisation mais qui ont été reportés par manque de produit. On a reporté les moins sévères, mais malgré tout ce sont des gens qui avaient des anaphylaxies, donc avec des risques de réaction anaphylactique sévère avant le début du traitement. En janvier dernier, notre groupe dont je suis coordonnateur, a publié dans la Revue française d'allergologie un article qui tirait la sonnette d'alarme sur cette situation.

Comme nous l'avons dit, l'efficacité varie globalement de 80 % à 100 % pour l'abeille et de 90 % à 100 % pour la guêpe avec les produits actuellement disponibles, et c'est dans le monde entier, c'est certain. Il n'y a donc plus de réaction sévère et mortelle chez les désensibilisés. Par contre, il y a le problème de la disponibilité et le problème de la tolérance. Ici, nous allons parler de la tolérance.

Le principal essai est cet essai VYSIT, qui date déjà de 2009, mais ce n'est pas grave du tout parce qu'il n'y a rien de neuf depuis lors. L'expérience belge, qui est étendue, va vous confirmer ceci. C'est un essai dans lequel une thérapeutique avec l'AQUAGEN purifié d'ALK en initiation, puis l'ALUTARD d'ALK en maintenance, ont été comparés à l'ALYOSTAL, qui n'est plus disponible en France, utilisé en initiation et en maintenance.

Le deuxième essai est fort comparable et nous n'allons pas nous étendre dessus ici, sauf si vous le souhaitez.

C'est un essai multicentrique, contrôlé, randomisé, mais pas contre placebo puisque — et c'est un peu le problème dans ce domaine — comme il s'agit d'une maladie qui tue, on ne peut absolument pas utiliser un placebo puisque c'est totalement non éthique. Nous n'aurons donc

jamais, tout comme pour l'utilisation de l'adrénaline d'ailleurs, une étude avec un niveau de preuve extrêmement élevé puisque le placebo est interdit pour des raisons éthiques.

Ici, c'est donc AQUAGEN puis ALUTARD, pour l'initiation et la maintenance, versus ALYOSTAL en initiation et en maintenance. Bien sûr, tous ces patients étaient des patients avec une notion d'anaphylaxie au venin d'hyménoptère.

Le critère principal de l'étude était le pourcentage de patients ayant présenté une réaction indésirable sur vaccin, c'est-à-dire une réaction locale étendue ou une réaction anaphylactique.

Sur la diapositive suivante, vous avez le résumé de cette étude. Vous voyez que dans le groupe ALUTARD, il y a 6 réactions sur environ 700, tandis que dans le groupe ALYOSTAL, dont je vous rappelle qu'il était utilisé jusqu'à présent en France, il y a 20 réactions indésirables sur environ 700 aussi. Sur le plan statistique, c'est hautement significatif. On a pu calculer que le nombre de patients nécessaires à traiter pour éviter une réaction indésirable n'est que de 6. Je vous rappelle que statistiquement, plus ce nombre est bas, plus il y a une différence significative en faveur du produit étudié.

Sur la diapositive suivante, un grand tableau reprend plus en détail ce que je viens de dire. En bleu, vous avez les chiffres que nous venons de voir, c'est-à-dire 6 versus 20. Si nous descendons dans les caractères gras suivants, nous avons 5 réactions locales étendues versus 17, qui sont donc beaucoup plus fréquentes avec le produit ALYOSTAL. Il faut savoir qu'une réaction locale étendue peut être invalidante au point d'empêcher le patient de travailler. Vous pouvez avoir un patient qui est piqué par son thérapeute au niveau du bras et qui a un bras complètement gonflé jusqu'à l'épaule, avec pour résultat une impotence fonctionnelle qui peut varier de 1 à 3 jours et qui l'empêche de travailler. Ce ne sont donc pas simplement des réactions locales gênantes. C'est bien plus.

Dans les réactions systémiques en dessous, il y en avait 3 dans un cas et 1 dans l'autre, mais ce sont des réactions potentiellement sévères. Je n'ai pas le détail, mais ce sont quand même 3 de trop. Le nombre est trop faible pour en faire quelque chose de statistiquement significatif.

Je pense que je vais m'arrêter là. Je vais simplement vous donner un petit aperçu de notre expérience belge. Bien sûr, cela n'a pas valeur de preuve mais je confirme totalement ce type de chiffres puisque depuis que nous utilisons ALUTARD, je n'ai plus jamais eu de patient ayant eu une réaction sévère ou ayant dû interrompre son travail suite à une injection. Effectivement, le gros avantage est que dès le début, les patients peuvent passer de 6 à 8 semaines au lieu de 4 semaines. Il est évident qu'en termes de coût de déplacement, puisque les patients français doivent aller jusqu'à l'hôpital chercher le produit, en termes d'impotence fonctionnelle, en termes d'absentéisme professionnel et autres, c'est un énorme avantage.

Je vais repasser la parole au Docteur Chartier et je me tiens à votre disposition pour toute question.

Antoine Chartier. - Merci, Xavier. Nous arrivons presque au terme de cette présentation. Mon propos est maintenant de reprendre les points importants. ALUTARD, dans la stratégie thérapeutique en France, représente tout d'abord une forme de souplesse. On peut l'utiliser

en initiation et en maintenance comme on peut l'utiliser en relais de ce vaccin importé américain. En maintenance, c'est un médicament qui permet d'espacer les doses par rapport au venin aqueux non purifié.

Dans la prise en charge, le bénéfice qui pourrait justifier une ASMR IV est clairement le fait que le praticien observe beaucoup moins de manifestations locales étendues et de réactions systémiques lors des injections, et c'est évidemment en lien avec la composition de ce médicament et son adsorption sur l'aluminium.

Sur le plan pratique, et ce point nous paraît important, c'est enfin une alternative pérenne avec AMM aux extraits de venin soumis à ces tensions d'approvisionnement importés des États-Unis, comme l'explicitait Xavier. Il sera donc accessible en pharmacie d'officine ce qui, pour les patients, représente un plus assez considérable étant donné l'éloignement par rapport aux quelques centres experts que nous avons en France pour la prise en charge de cette maladie.

En synthèse, c'est :

- un bénéfice en termes de tolérance qui a été mesuré dans le cadre de l'étude VYSIT, avec une quantité d'effet correspondant à un NNT de 6 ;
- une réponse à un besoin médical, sur lequel je pense qu'il est difficile de faire plus clair puisque comme en témoigne le manifeste publié par le groupe insectes piqueurs, il y a un énorme besoin dans notre pays d'améliorer les choses en termes de prise en charge du fait de la non-disponibilité du comparateur ALYOSTAL ;
- un positionnement dans la stratégie thérapeutique souple, puisqu'il peut être utilisé en relais du venin américain pour suivre les habitudes française, et puisqu'en cas de pénurie de ce venin américain, une solution existe en matière d'initiation avec ALUTARD et avec la poursuite en traitement de maintenance.

Au regard de ces résultats et de ces données, le laboratoire ALK sollicite une amélioration du service médical rendu de niveau IV pour ALUTARD venin de guêpe et ALUTARD venin d'abeille dans la stratégie thérapeutique. Je vous remercie beaucoup de votre attention. Nous sommes tous les deux à votre disposition pour d'éventuelles questions.

Pierre Cochot, Président. - Merci beaucoup et merci pour le timing aussi. Nous avons une question d'Albert Trinh Duc.

Albert Trinh Duc, membre de la CT. - Merci pour votre présentation. Vous avez fait référence au risque de mortalité des piqûres d'hyménoptères. Or, l'essai que vous avez construit n'était pas là pour montrer la mortalité et au moins les chocs anaphylactiques, mais uniquement les réactions locales. Or, quand on reprend les recommandations européennes d'allergologie, il n'y a pas de lien entre les réactions locales et les réactions anaphylactiques potentielles.

J'ai revu, sur l'essai VYSIT, qu'il y avait un tiers de la population qui était classée en stade 2 de Mueller, donc à la limite de l'indication, puisque toujours d'après les recommandations européennes, l'indication de l'immunothérapie s'applique uniquement à des réactions

systémiques ou éventuellement à des réactions locales à partir du moment où il y a un impact sur la qualité de vie ou un risque répété de piqûres d'hyménoptères.

J'insiste surtout sur mon premier point, sur la pertinence clinique de votre traitement sur les réactions systémiques pour lesquelles nous n'avons pas d'information.

Xavier Van der Brempt.- Je pense que je peux répondre à vos interrogations qui sont légitimes. D'une part, il ne faut pas confondre l'épidémiologie et la thérapeutique. Vous avez raison, il n'y a pas de lien évident entre le fait de faire une réaction sur piqûre naturelle et le fait de faire une réaction anaphylactique. Il y a des travaux récents qui ne disent pas tout à fait la même chose, mais cela veut dire simplement qu'on considère que le risque de faire une réaction anaphylactique, pour quelqu'un qui fait une réaction locale sur piqûre d'hyménoptère, n'est pas spécialement plus élevé que celui de la population générale.

Par contre, quand quelqu'un a été désensibilisé et qu'il fait une forte réaction locale lors des injections, là, son risque d'anaphylaxie est clairement plus grand et il y a donc un lien entre les deux. Malheureusement, ce sont plus des travaux cliniques, mais tous les praticiens vous diront que quand un patient fait de très fortes réactions locales au niveau du bras lors de l'injection, le risque de réaction anaphylactique est plus grand. Il y a donc quand même une espèce de continuum entre les deux. D'ailleurs, nous étudions toujours ce type de réactions.

Il ne faut pas oublier que quand on injecte une dose de venin, on injecte pour la guêpe l'équivalent de dix à quinze piqûres de guêpes, et pour l'abeille entre quatre et cinq piqûres d'abeilles. Ce n'est pas du tout la même chose qu'une piqûre naturelle.

Je ne sais pas si je réponds au moins à une partie de votre question. Sinon, je suis à votre disposition.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Pour reprendre ce que disent les recommandations, puisque ce n'est pas moi qui le dis, « l'immunothérapie peut être proposée chez les patients présentant des réactions locales étendues, récidivantes et invalidantes, même si le risque d'évolution vers une réaction systémique reste très faible ».

Xavier Van der Brempt.- Je pense que quasiment toute cette assemblée a déjà été piquée par des guêpes, et sans doute que très peu ont présenté une réaction anaphylactique. Plusieurs d'entre vous ont certainement déjà eu des réactions locales d'au moins 10 centimètres parce que c'est quand même courant, et bien entendu, la fréquence des anaphylaxies est bien plus faible. C'est clair, c'est tout à fait exact et heureusement. On ne doit traiter que ceux qui présentent des réactions de type anaphylactique.

La classification de Mueller est effectivement la classification qui est toujours utilisée après quarante années de publications, depuis 1980, mais comme toute classification, elle met par exemple en stade 2 les urticaires avec des réactions un tout petit peu plus graves, mais il y a aussi un continuum dans ce type de réactions et il est parfois bien difficile a posteriori, pour le praticien, de savoir s'il n'y a eu que l'urticaire, s'il y a eu un malaise qui correspond à une chute de tension ou si ce n'est qu'un malaise vagal.

C'est aussi ce qui explique que parfois, et même assez souvent, en tant que praticiens nous préférons mettre le patient à l'abri pour une réaction potentiellement grave et pour l'anxiété considérable que cela représente, et c'est l'une des raisons pour lesquelles dans toutes les études dans le monde entier, une bonne partie des patients désensibilisés sont de stade 2.

Il y a une autre raison à cela qui est purement médicolégale. C'est aussi dans le monde entier et je pense que la France ne fait pas du tout exception. C'est que si un jour un thérapeute ne propose pas de désensibilisation à une réaction anaphylactique de stade 2, il est protégé par cette littérature qui dit que ce n'est pas obligatoire, mais en pratique il faut bien vous mettre dans la peau d'un patient qui vient de faire une réaction qui lui a fait peur ou d'un enfant qui a fait peur à ses parents, chez qui parfois les symptômes cliniques ne sont pas aussi simples que dans une classification, et à qui on propose la désensibilisation, y compris au niveau de la qualité de vie. Il y a donc ce côté médicolégal et ce côté qualité de vie qui ne sont pas pris en compte par la classification de Mueller.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Y a-t-il d'autres questions ?

Antoine Chartier.- Merci beaucoup, Xavier. Je voulais peut-être apporter juste une petite précision que vous trouverez dans l'article concernant le fait que le critère principal de l'étude n'ait pas pris que les réactions systémiques mais ait incorporé les réactions locales étendues. Il a fallu déjà trois ans pour recruter cet effectif de patients afin de répondre à la question. S'il avait fallu se fonder sur les réactions systémiques post-injection de désensibilisation, on imagine le temps qu'il aurait fallu pour recruter le nombre de patients nécessaires. C'est effectivement la limite de l'expérimentation clinique pour apporter la preuve que nous attendions comme praticiens.

Pierre Cochat, Président.- Merci pour ces précisions. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- J'avais juste une question. Vous dites qu'ALUTARD peut être utilisé en relais après le vaccin américain, cependant, dans le RCP d'ALUTARD il est précisé que cette spécialité n'est pas interchangeable avec les autres spécialités disponibles sur le marché. Je voulais savoir si vous le faisiez en pratique, parce qu'il est quand même écrit dans le RCP que ce n'est pas interchangeable tout à fait aussi facilement.

Xavier Van den Brempt.- Je vais peut-être donner un avis médical et je crois que le Docteur Chartier nous donnera un avis réglementaire.

C'est tout à fait exact, puisqu'effectivement cette notice date du temps où le produit a été enregistré. Depuis lors, les problèmes récurrents un peu partout dans le monde, puisque les Etats-Unis sont un très gros fournisseur de venin, ont fait que beaucoup d'équipes aux Pays-Bas, en Angleterre, en Espagne, en Italie, ont étudié justement l'interchangeabilité. Nous l'avons fait en Belgique aussi parce qu'à un moment nous avons eu un problème avec notre propre approvisionnement.

Nous avons donc déjà fait deux fois le travail de l'aqueux vers l'ALUTARD et de l'ALUTARD vers l'aqueux, et maintenant nous sommes repassés de l'aqueux à l'ALUTARD de façon définitive.

sans aucun problème et avec derrière nous quatre ou cinq études bien faites qui montrent que c'est tout à fait faisable et tout à fait sûr, mais le RCP n'a pas été modifié pour la cause.

Maintenant, je laisse la parole à Antoine Chartier.

Antoine Chartier.- Merci beaucoup, Xavier. Je pense que tu as dit exactement tout ce qu'il fallait.

Xavier Van der Brempt.- Je précise quand même que quand on passe d'un produit à l'autre, cela se fait avec le thérapeute principal, c'est-à-dire avec l'allergologue en charge du traitement. On ne confie pas cela à un médecin traitant. Le premier passage du produit aqueux au produit d'entretien retard, ALUTARD, se fait toujours sous surveillance médicale pour la première injection et je n'ai jamais observé le moindre problème.

Au contraire, il est clair que l'ALUTARD est mieux toléré que l'autre et les patients nous le disent. Parfois, je fais 50 microgrammes aqueux et 50 microgrammes retard lors du premier rappel, et clairement, quand je fais l'un dans un bras et l'autre dans l'autre bras, je n'ai pas besoin de savoir où j'ai mis l'ALUTARD. L'ALUTARD ne réagit pas localement et l'aqueux provoque une réaction qui fait en général quand même quelques centimètres dans la demi-heure.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Merci.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Y a-t-il des questions ou commentaires résiduels ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

Pierre Cochat, Président.- Écoutez Messieurs, nous vous remercions beaucoup pour vos réponses à nos questions. Bonne fin de journée, au revoir.

(Xavier Van der Brempt et Antoine Chartier quittent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Avez-vous des commentaires complémentaires ? J'avoue que je ne suis pas insensible à la présentation du laboratoire. Nous avons mis un SMR important et une ASMR V.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Nous nous étions alignés à ALYOSTAL, je pense.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais justement, c'est bien cela la question.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je ne leur ai pas dit, mais sur leur petit tableau avec des tests dans tous les sens, ils ont fait des tests de Fisher et des tests du khi-deux qui ne sont pas valides. Sur un plan statistique, c'est un peu une aberration. Ils ont fait des tests de Fisher qui sont les tests appropriés vu les effectifs, et qui ne sont significatifs sur aucune des deux composantes même s'ils le sont sur le critère composite qui réunit les deux. Ils nous ont ajouté des tests du khi-deux, qui à mon avis ne sont pas valides, et qui sont significatifs au moins sur les réactions locales étendues, mais ils les ont faits sur toutes les possibilités de comparaison. C'était un petit quart d'heure de statistiques.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais juste rappeler que l'on avait fait un alignement sur ALYOSTAL parce qu'ils ne démontrent quand même pas de supériorité par rapport à ALYOSTAL, qui avait un SMR important et pas d'ASMR parce que l'avis était assez ancien.

C'est vrai que dans leurs études, ils appellent juste cela « groupe B extrait purifié », et j'étais allée vérifier dans la publication, on ne savait pas combien de patients étaient traités par ALYOSTAL. Je ne sais pas trop si on peut le valoriser par rapport à ALYOSTAL, surtout que le clinicien expert avait quand même rappelé que l'on ne pouvait pas faire le protocole ultra-rush alors que c'était le protocole le plus utilisé.

Pierre Cochat, Président.- D'accord.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Dans leur argumentaire, ils parlent d'une meilleure tolérance et de l'espacement des doses. C'est ce qu'ils mettent en avant.

Pierre Cochat, Président.- Oui, ce n'est pas négligeable.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Les autres arguments, sur le besoin médical, etc., cela ne joue pas.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais l'effet est surtout médié sur les réactions locales étendues. Je ne sais pas si toutes les réactions locales étendues vous empêchent d'aller travailler, puisqu'ils ont insisté là-dessus.

Pierre Cochat, Président.- Ils ont assisté là-dessus, c'est vrai. Je propose que nous votions entre le maintien et le non-maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Alexandre Beauvils, pour la HAS.- Il y a eu 17 votants pour ce vote. Sur les 17 votants, il y a 9 voix pour le maintien et 8 voix contre le maintien.

Pierre Cochat, Président.- C'est donc un maintien.