



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mardi 3 juin 2020

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. EMGALITY – Inscription

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons un expert qui est présent pour ce dossier. C'est le Professeur Brochet. Nous avons également Michel Clanet, référent avec le Professeur Gueyffier, qui est absent, mais dont nous avons le rapport écrit que vous avez reçu.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Je fais entrer M. Brochet. Il n'y a pas de dépôt pour ce dossier.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Malheureusement, nous n'avons pas de contribution patients.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Si.

(L'expert, M. Brochet, rejoint la visioconférence.)

M. LE PRÉSIDENT.- M. Brochet nous a rejoints. Merci d'être présent. Christian Thuillez, président de la Commission. Merci d'avoir accepté d'être expert pour EMGALITY.

L'organisation est la même qu'en présentiel. Dans un premier temps, la chef de projet présente le dossier, et immédiatement après, nous vous cédon la parole.

[REDACTED] pour la HAS.- Bonjour à tous.

Je vous ai transmis la présentation PowerPoint pour ce dossier j'ai fait un partage d'écran.

Vous allez examiner ce jour EMGALITY, à base de galcanézumab, second anticorps monoclonal anti-CGRP que la Commission va évaluer. Elle avait évalué le premier l'AIMOVIG, à base de erenumab, en février 2019. C'est une inscription en ville et en hôpital. L'indication AMM d'EMGALITY est la suivante : prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.

Tout d'abord, un petit rappel afin de bien comprendre le contexte du dossier et les restrictions qu'il y aura notamment en termes de demande sur les niveaux de SMR et ASMR.

Différents types de migraine existent définis par le nombre de jours de céphalée par mois et le nombre de jours de migraine qui en découlent selon la symptomatologie clinique notamment et des critères symptomatiques.

Pour faire simple, lorsque nous sommes en dessous d'un nombre de jours de céphalée par mois de 14, ce qui correspond aux deux premières tranches de cette crise, nous sommes dans le cadre d'une migraine épisodique. Puis il y a deux types de migraine épisodique à basse fréquence ou à haute fréquence selon le nombre de jours de migraine par mois inférieur ou égal à 8. Dans les autres cas (plus de 15 jours de céphalée par mois), nous sommes dans le cadre d'une migraine chronique.

Pour ce dossier, le laboratoire va revendiquer un périmètre restreint, comme je l'ai dit, du SMR. Il demande un SMR important chez les patients ayant au moins 8 jours de migraine par mois, soit

la migraine épisodique haute fréquence et la migraine chronique, les patients en échec à au moins deux traitements prophylactiques et les patients ne présentant pas d'atteinte cardiovasculaire. C'est lié au fait que ces patients étaient exclus des études cliniques.

Sur l'ASMR, le laboratoire a fait deux demandes bien distinctes. Il sollicite une ASMR V chez les patients en échec à au moins deux traitements, comme mentionné, et pour une sous-population de patients qui est issue de l'étude CONQUER que nous présenterons, une ASMR IV chez les patients plus sévères en échec d'au moins trois traitements prophylactiques antérieurs. Le laboratoire revendique également un ISP.

Sur les données d'efficacité du produit, nous avons eu quatre études cliniques en tout. Ce sont toutes des études randomisées en double aveugle versus placebo. Les études étaient faites selon les différents types de migraine. Nous avons eu deux études réalisées dans la migraine épisodique, EVOLVE 1 et EVOLVE 2, avec une analyse de l'efficacité du traitement à 24 semaines, une étude dans la migraine chronique, REGAIN, où le critère de jugement principal était évalué à 12 semaines et une étude spécifique chez les patients en échec de deux à quatre traitements, qui comportait à la fois migraine épisodique la migraine chronique. C'est la dernière étude, CONQUER, qui a évalué l'efficacité à 12 semaines. J'ai rappelé les effectifs de patients pour toutes les études.

Sur les résultats d'efficacité, j'ai instauré un code couleur dans la diapositive. En rouge, ce sont les critères principaux de jugement pour chaque étude. C'était à chaque fois le même, la variation du nombre de jours de migraine par mois à l'issue de la phase en double aveugle du traitement. En violet, vous avez les données relatives à la qualité de vie.

Dans ces quatre études, les critères étaient tous, soit hiérarchisés, soit avaient fait l'objet d'une procédure d'ajustement pour la multiplicité des tests. De ce fait, les résultats ont été observés comme significatifs sur les critères de jugement secondaire.

Pour la migraine épisodique (EVOLVE 1 et EVOLVE 2), sur la variation du nombre de jours de migraine par mois à 24 semaines, on observait une variation de l'ordre de -1,9 à -2,0 jours. Concernant le pourcentage de répondeurs à 50 %, critère de jugement secondaire hiérarchisé, cela correspond au nombre de patients qui ont eu une réduction d'au moins 50 % du nombre de jours de migraine par mois. On a observé également des résultats significatifs, présentés dans la diapositive.

Nous avons également eu une significativité observée sur la variation du sous-score du domaine de qualité de vie de la migraine sur l'échelle MSQ, avec des variations de +7,7 points à + 8,8 points sur une échelle de 100 points ; des variations également sur le nombre de jours de migraine sous traitement de la crise et une variation sur un score d'invalidité du patient relative à la maladie. Ce n'est pas une échelle, mais une échelle générique de qualité de vie, évaluée de 1 à 7 points, nous avons une variation de -0,3 point. Il y a également une activité observée sur le pourcentage de répondeurs à 75 % et à 100 %.

Pour l'étude dans la migraine chronique, on a une variation du nombre de jours de migraine par mois de -2,1 jours et une significativité sur le taux de répondeurs à 50 % 28 % versus 15 % dans le groupe placebo.

Pour la troisième étude, CONQUER, nous avons vu une significativité observée sur le nombre de jours de migraine par mois, pour tout type de migraine, avec une variation de -3,1 jours à 12 semaines, une significativité observée sur le pourcentage de répondeur à 50 %, 37 % versus 13 % et une significativité observée sur la variation du sous-score du domaine restrictif d'échelle spécifique de qualité de vie de +12,5 points. La significativité a été également observée sur les pourcentages de répondeurs à 75 et 100 % et sur une sous-population migraine épisodique incluse dans la procédure hiérarchisée.

Sur les données de tolérance, rapidement, les principaux événements indésirables rapportés pour EMGALITY par rapport au groupe placebo étaient les réactions au site d'injection, les réactions d'hypersensibilité, des symptômes de constipation et des vertiges. Les événements indésirables graves associés ont été également des réactions de type réaction au site d'injection, urticaire et rash généralisé. Le plan de gestion des risques actuel a rapporté comme risque important potentiel les cas d'hypersensibilité sévère, des atteintes cardiovasculaires graves chez les patients à risque élevé d'événement cardiovasculaire et cérébrovasculaire (ils étaient exclus des études) et des hypertensions au cours de la grossesse et la prééclampsie. Le PGR mentionne que nous avons également des informations manquantes sur la tolérance à long terme, y compris les tumeurs malignes.

Pour ce dossier, nous avons un expert externe et un membre référent. Nous avons demandé l'avis de M. Gueyffier pour la méthodologie.

Je laisse la parole au Professeur Brochet pour présenter son rapport.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci [REDACTED]. Nous vous cédon la parole.

M. le Pr BROCHET.- Merci beaucoup. Merci de m'avoir sollicité pour expertiser ce dossier. Pour débiter, je dis un mot sur l'immunologie de la migraine. C'est une pathologie extrêmement fréquente, estimée à 17 % de la population. Une étude récente évaluait à 11 millions le nombre de migraineux en France. Si on se restreint aux patients qui ont des céphalées chroniques quotidiennes, c'est 3 % de la population dont les deux tiers ont une migraine chronique.

Des études ont essayé d'évaluer l'incapacité liée à la migraine, notamment l'étude GBD, qui a évalué le nombre d'années de vie avec incapacité qui est d'environ 517 500 pour la France par rapport à 77 000 pour les céphalées de tension. L'impact est important, lié aux patients avec migraine chronique et migraine avec abus médicamenteux.

Pour évaluer la sévérité de la migraine, un outil fréquemment utilisé est le MIDAS, utilisé dans l'étude CONQUER dont nous parlerons dans un instant. Il divise la population en quatre grades, les grades III et IV correspondant aux patients avec une incapacité sévère qui mesure les jours d'arrêt de travail ou de productivité diminuée dans les trois mois précédents. On estime que la

prévalence de la population des migraines de type MIDAS III est de 8 % et de MIDAS IV, de 4 %. Cela représente l'essentiel des patients avec incapacité importante.

Par rapport au produit, il s'agit d'un anti-CGRP. Le programme de développement de ce médicament a comporté deux études de phase II dans les migraines épisodiques et quatre études de phase III.

Les deux études de phase III EVOLVE, qui concernent les migraines épisodiques, excluaient les patients en échec de thérapeutique, de plus de deux traitements de fond antérieurs. C'étaient des patients avec des migraines épisodiques, mais pas en échec thérapeutique. Ces études montrent l'efficacité du médicament, mais elles ne sont pas très intéressantes par rapport à la demande précise qui concerne les patients en échec thérapeutique.

L'étude REGAIN concernait les patients en migraine chronique, c'est-à-dire au moins 15 jours de céphalée par mois d'au moins 8 jours de migraine par mois. Elle excluait les patients avec plus de trois échecs de traitement prophylactique de la migraine.

L'étude CONQUER nous intéresse plus aujourd'hui, avec des patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois et qui étaient en échec de deux à quatre traitements.

La demande concerne les patients qui ont au moins 8 jours de migraine par mois. La moyenne dans CONQUER était de 13,2 jours avec une médiane de 8.

Sur le critère de jugement principal, diapositive suivante, je représente sur cette diapositive l'efficacité sur le critère de jugement principal dans les différentes études de développement du produit. Le critère principal, c'est la relation du jour de migraine par mois. Cette variation dépend de deux facteurs. D'une part, l'importance de l'effet placebo et, d'autre part, l'importance du nombre de jours de migraine initialement.

Dans chaque étude, il y avait une phase de pré-randomisation où les patients étaient analysés pour connaître le nombre de jours de migraine mensuels. Dans les différentes études, en bleu, vous avez la quantité de jours de migraine avant l'essai, dans le mois précédent. C'est très variable d'une étude à l'autre. En orange, il y a une différence par rapport au placebo. Ce qui est plus pertinent que le nombre de jours de migraine en moins, c'est la différence de diminution entre le groupe traité et le groupe placebo.

En gris, vous avez le pourcentage d'amélioration par rapport aux jours de migraine dans la phase de pré-randomisation pour voir l'ampleur de l'essai.

Vous avez, sur la partie droite de la diapositive, l'étude CONQUER avec 23 % de diminution de jours de migraine par mois pour les patients ayant en moyenne 13,4 jours de migraine par mois avant étude. Dans les autres études, l'ampleur de l'effet était inférieure (à part une étude de phase II).

Quand nous nous intéressons à la sous-population qui a été en échec de trois traitements prophylactiques, les patients qui étaient véritablement les plus sévères, vous voyez que l'effet

était plus important, puisque nous avons 32 % de diminution du nombre de jours de migraine par mois. Il est vrai que cet effet pour les patients qui ont déjà eu au moins trois échecs de traitement de fond... Il faut savoir dans la migraine actuellement, il y a le traitement par bêtabloquants, les antiépileptiques et l'amitriptyline fréquemment utilisée hors-AMM chez les patients en échec de traitement. Les patients en échec de trois thérapeutiques avaient reçu ces trois lignes et ont obtenu une amélioration de 32 % sur le nombre de jours de migraine. Dans ce sous-groupe, c'est significatif. Dans la population globale de CONQUER, c'étaient des patients en échec de deux à quatre médicaments.

Concernant l'efficacité sur la qualité de vie, je vous ai mis sur la dernière diapositive l'efficacité sur le score MIDAS qui permet de comparer les différentes études. C'est le seul qui a été utilisé dans toutes les études. À droite, dans l'étude FOCUS d'un autre anti-CGRP, vous voyez en gris le pourcentage d'amélioration par rapport au score MIDAS sur la baseline.

CONQUER est à gauche. L'amélioration du score MIDAS est importante. Elle était plus importante dans REGAIN (migraine chronique). Mais vous voyez que l'amélioration du score MIDAS est plus significative : 54 % d'amélioration, presque 55, dans la population en échec de trois traitements prophylactiques de la migraine. C'est 35 % d'amélioration sur l'ensemble de l'étude CONQUER.

Toutes les études ont été faites contre placebo, notamment l'étude CONQUER. Cela paraît bien sûr impossible de faire autrement, vu que tous les patients étaient en échec. Plus de 70 % étaient en échec du topiramate et près de 50 % en échec des bêtabloquants ou de l'amitriptyline. Une étude contre un autre traitement aurait été impossible. Il n'y a pas de traitement de cette indication référent dans ce domaine.

Le critère principal, le nombre de jours de migraine par mois est un critère utilisé dans tous les essais thérapeutiques de phase III de la migraine et recommandé par les sociétés savantes comme l'IHS.

Je ne reviens pas sur la tolérance qui a été expliquée assez clairement. Le point principal, c'est que le CGRP a une action cardiovasculaire connue, donc il y a un risque potentiel de trouble cardiovasculaire. Les patients à risque de trouble cardiovasculaire étaient donc exclus des études. Il est important de ne pas prendre ce risque dans la population traitée après mise sur le marché.

En conclusion, je pense que globalement, le dossier montre que le médicament, comme tout anti-CGRP, a une certaine efficacité sur la prise en charge prophylactique de la migraine. C'est efficacité devient significative et cliniquement pertinente chez les patients en échec d'autres thérapeutiques de soin. Notamment chez les patients qui sont en échec de trois lignes thérapeutiques, cela devient vraiment un résultat intéressant et utile pour les patients.

M. LE PRÉSIDENT. - D'accord. Merci beaucoup.

Nous vous poserons des questions par la suite. Je cède la parole à Michel Clanet qui a lu le dossier. Puis, nous aurons l'avis de notre méthodologiste, François Gueyffier.

M. le P^r CLANET. - Les avions ont repris au-dessus de moi. Excusez-moi.

Je remercie Bruno Brochet d'avoir évalué ce dossier et partagé sa compétence dans la prise en charge des malades migraineux. Beaucoup de choses ont été dites et expliquées. Je ne reviens pas sur l'ensemble des données.

Je voudrais simplement souligner que nous sommes dans une période où nous sommes en train de voir, de façon régulière, des anti-CGRP. Nous avons déjà vu AIMOVIG il y a quelques mois. Nous avons EMGALITY actuellement. Nous aurons dans un mois AJOVY, un autre anti-CGRP.

Je voudrais dire simplement que le dossier de ce médicament est probablement le plus robuste des dossiers que nous ayons, puisque vous avez vu le nombre d'études présentées avec le nombre de patients inclus dans les études. Je dirai également qu'il y a aussi une étude de safety, de phase III, qui a duré un an. C'est l'étude CGAJ, ce n'est pas une étude d'efficacité, mais de safety que nous avons référencé dans nos rapports.

Concernant les questions, j'en ai quelques-unes à poser à Bruno. Il a répondu partiellement. Je voulais d'abord entendre de la part d'un expert qui a l'habitude de prendre en charge des malades soit avec des céphalées chroniques quotidiennes, soit avec des migraines graves en échec du traitement, par rapport à l'intensité d'effet que nous mettons en évidence dans ces études, est-ce qu'il considère que c'est un gain assez significatif pour les patients et pour la prise en charge de ces patients, puisque le nombre de patients qui ont plus de 50 % d'amélioration des crises est quand même relativement modéré ?

Deuxièmement que je voudrais souligner, c'est concernant, dans l'étude CONQUER, tu l'as dit Bruno, ce sont les patients en échec de plus trois traitements prophylactiques. C'est probablement chez ceux-là que nous avons, dans une étude qui est une étude préspecifiée dans le protocole, l'amplitude d'effet la plus importante. Or, malheureusement, après avoir beaucoup discuté avec François Gueyffier, c'est une étude exploratoire, puisqu'il n'y a plus de gestion du risque alpha. Ce n'est pas entré dans le protocole d'analyse hiérarchisée de la gestion du risque alpha. Il faudra le prendre en compte.

Le dernier point que je voudrais préciser dans ce dossier, c'est que pour une fois, nous avons dans ce dossier des échelles de qualité de vie prises en compte dans l'analyse hiérarchisée et dans la gestion des risques. Cela me paraît important à souligner. Je voudrais demander, dans ce contexte, à Bruno Brochet, si l'échelle MSq représente pour un expert une échelle adaptée.

M. le P^r BROCHET.- Concernant le caractère pertinent de la réponse, oui, pour des patients qui ont 15 jours de migraine par mois, avoir une diminution du nombre de jours de 30 à 35 % est significatif. Il y a un élément intéressant dans le dossier, c'est la diminution du nombre de jours associés à une prise de traitement de crise. Un des gros problèmes de la migraine chronique, c'est l'évolution vers un abus médicamenteux, favorisée par des comorbidités, dépression, anxiété... La diminution de jour de migraine avec prise de traitement de crise est diminuée de façon importante dans le groupe global de -27 % et dans le groupe en échec d'au moins trois traitements de -37 %.

Pour répondre à la première question, Michel, je pense que c'est cliniquement important et utile pour ces patients. Nous sommes dans un sous-groupe particulier. Ce sont les migraineux qui ont une maladie chronique handicapante.

Je laisse l'aspect méthodologique.

Sur l'échelle de qualité de vie, j'ai parlé du MIDAS qui était utilisé dans plusieurs études et permettant une comparaison. Le MSq est une échelle tout à fait validée qui comprend trois domaines. Les demandeurs ont utilisé le domaine restrictif, qui est le plus utilisé dans les essais cliniques de la migraine. C'est le premier des trois domaines. Il mesure l'impact fonctionnel sur la limitation de la relation humaine, des activités professionnelles et personnelles, la fatigue et l'énergie. C'est assez large.

Les deux autres domaines, préventif et émotionnel, concernent plus l'arrêt des activités pour le préventif, et l'émotionnel, les aspects émotionnels et la fatigue à nouveau. Ces deux domaines dans l'étude CONQUER étaient également améliorés par le produit. Les trois domaines étaient améliorés, mais ils avaient choisi le domaine restrictif comme le critère principal. Je pense que c'est un critère valide.

M. le P^r CLANET. - Merci.

M. LE PRÉSIDENT. - Je vous propose d'écouter l'avis de François Gueyffier avant de vous céder la parole.

[REDACTED], pour la HAS. - M. Gueyffier est absent. Je vous ai transmis dans la discussion de la commission son retour. Il a fait un retour par mail. Nous avons posé une question précise sur le fameux sous-groupe de l'étude CONQUER en échec à au moins trois traitements. Comme présenté par le Professeur Brochet, nous aurions une efficacité plus grande observée sur les critères de jugement principaux et secondaires.

Nous voulions savoir si ce sous-groupe était considéré comme robuste et s'il pouvait faire l'objet d'une valorisation. Il a répondu, après avoir analysé le plan d'analyse statistique, qu'il s'agissait d'une analyse de nature exploratoire et qu'elle n'était pas prévue dans le plan d'analyse statistique au titre de la multiplicité des analyses et de la réduction du risque alpha. C'est donc une analyse exploratoire. C'était mentionné comme une analyse dans une sous-population et non comme un sous-groupe. Il est vrai que cela pouvait prêter à confusion. Néanmoins, comme je l'ai dit, les autres critères de jugement secondaire avaient été bien hiérarchisés ou bien gérés au niveau de l'analyse et M. Gueyffier précise que cette analyse apparaît au même plan que celle du sous-groupe des migraines épisodiques qui était clairement inscrit dans la hiérarchie des hypothèses testées au sein du plan de limitation de la consommation du risque alpha.

C'étaient ses principales conclusions sur ce sous-groupe.

M. LE PRÉSIDENT. - Voulez-vous ajouter quelque chose ? C'était une remarque de méthodologie pure. Bruno Brochet, voulez-vous ajouter quelque chose ?

M. le P^r BROCHET.- Non. Je n'ai pas de commentaire sur la méthodologie.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Les associations de patients se sont prononcées.

M. Le P^r THIERRY.- C'est une contribution d'une jeune association créée en septembre 18, la Voix des migraineux. Elle a 130 adhérents, 1 600 abonnés, très présente sur les réseaux sociaux. Elle a fait plusieurs sondages dont le dernier en janvier/février 2020 avec 660 répondants sur les migraines sévères et chroniques, réparties par tiers entre 4 à 8 jours, 8 à 14 jours et 15 jours.

Ils rappellent le fardeau de la maladie, très important. Il y a 56 % des gens qui travaillent. Ils insistent sur le retentissement sur la vie familiale et notamment sur le suivi et l'éducation des enfants impactés. 15 % des répondants déclarent avoir songé plus d'une fois au suicide. C'est beaucoup plus que dans la population générale. Nous voyons l'impact en matière de dépression et d'anxiété, très important.

L'abus médicamenteux est également cité, avec les limites des traitements actuels, à la fois sur les effets secondaires importants cités, le risque d'abus médicamenteux avec des sevrages fréquents.

Pour résumer, ils sont en attente de nouvelles solutions. Par rapport aux médicaments, la voie injectable est plébiscitée par la quasi-majorité des répondants et elle a l'avantage de ne pas être impactée par les vomissements qui sont fréquents au décours des crises.

Voilà ce que je peux dire.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Cet avis est important dans cette pathologie.

M. le P^r DAUBERT.- J'avais deux remarques. La première sur la qualité de la présentation autant de XXXXX que de M. Brochet. Elle n'est pas seulement liée à leur talent d'orateurs, mais au fait que leurs propos étaient soutenus par un diaporama, très limité, quatre et trois, extrêmement clair et résumant les données principales du dossier. Je me demande si cela ne devrait pas devenir la règle pour tout nouveau dossier, notamment tant que nous travaillons en visioconférence.

La deuxième remarque porte sur la tolérance du produit. Nous avons vu, avec son prédécesseur, AIMOVIG, qu'il existait un fort signal de mauvaise tolérance cardiovasculaire, notamment cardiaque dans les études ouvertes de suivi à long terme. Qu'en est-il pour son concurrent, EMGALITY ?

M. LE PRÉSIDENT.- Vous avez la parole.

M. le P^r BROCHET.- Dans le dossier, en effet, il y a eu comme l'a dit M. Clanet une étude de suivi sur un an concernant la tolérance. Il y a eu également des études d'extension, notamment une extension de l'étude REGAIN sur neuf mois, qui a été l'étude des migraines chroniques.

Il n'y a pas eu de signal cardiovasculaire particulier, qui est ressorti. Notamment, il n'y a pas eu d'effet secondaire grave. Dans l'étude de phase III, il y a eu trois EG cardiovasculaires dans le

groupe placebo et trois dans le groupe avec le produit à 200 mg, dose testée dans les études initiales, et aucun dans le groupe à 120 mg, dose retenue.

M. LE PRÉSIDENT.- L'autre sous-question, ce sont les incidents cardiovasculaires avec AIMOVIG. Cela a été décrit.

M. le P^r DAUBERT.- Oui, c'était une comparaison.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui.

M. le P^r DAUBERT.- Les données n'étaient pas bien précisées. M. Brochet vient de le faire.

M. le D^r KOUZAN.- J'avais une question un peu naïve sur l'étude de continuation au long cours de l'étude REGAIN. Quand nous voyons l'amélioration, nous voyons (mais il n'y a plus de groupe placebo, tout le monde passe au traitement actif) une continuation de l'amélioration au long des 12 mois. Je voulais demander à l'expert si c'est le témoin du fait que le médicament nécessite plusieurs mois pour avoir son effet maximal ou si c'est un effet placebo majoré. Qu'en pensez-vous ?

M. le P^r BROCHET.- En l'absence de groupe contrôle, nous ne pouvons pas répondre avec certitude. Dans la période de double aveugle, nous constatons une tendance à un effet plus marqué au troisième mois. La courbe est déjà descendante. Cela s'accroît le quatrième mois, dans le suivi de REGAIN, puis c'est relativement stable avec une tendance à une petite augmentation de l'effet. Est-ce l'effet placebo ? Nous pouvons nous attendre à ce qu'il s'atténue avec le temps. Je n'en suis pas sûr. En l'absence de groupe contrôle, nous n'avons pas de certitude.

M. LE PRÉSIDENT.- Ou, au contraire, qu'il s'accroît compte tenu de l'amélioration de la maladie.

M. le P^r BROCHET.- Nous ne pouvons pas dire.

M^{me} le D^r DEGOS.- Concernant le problème des placebos, sur la diapositive à l'écran, les barres orange présentent l'effet du placebo ou la différence du médicament versus l'effet placebo.

M. le P^r BROCHET.- La différence de l'effet du médicament versus l'effet placebo.

M^{me} le D^r DEGOS.- D'accord. Donc, il y a quelque chose. Merci.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour la précision.

M. le P^r CLANET.- Bruno, nous sommes avec des études qui sont relativement limitées dans le temps. La question, c'est : à partir du moment où nous avons commencé de traiter les patients avec un anti-CGRP, y a-t-il un consensus pour savoir combien de temps nous allons les traiter et à partir de combien de temps nous sommes susceptibles d'arrêter le traitement, eu égard à la question de Jean-Claude Daubert, concernant un risque cardiovasculaire sur le long terme ?

M. le P^r BROCHET.- C'est une excellente question à laquelle nous n'avons pas de réponse totale.

Le consensus actuel dans le traitement de la migraine est de maintenir les traitements de fond de la migraine pendant trois à six mois pour obtenir un résultat et ensuite, une fois la situation stabilisée, sevrer le patient du traitement et reprendre si la maladie migraineuse repart sur un mode aussi sévère.

Si nous sommes dans l'indication de patients ayant une migraine sévère, avec des crises fréquentes, un nombre élevé de crises par mois, je pense que ce sera assez pertinent de proposer une durée de traitement de trois à six mois. Si le patient a quitté cette zone rouge de migraine très fréquente, alors soit il arrête le traitement soit il passe à un traitement de fond de la migraine classique. C'est vraiment le traitement pour passer la phase difficile des migraines à très haute fréquence.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela reste un traitement d'exception pour les formes graves. On peut considérer que le suivi à notre disposition correspond à la durée de traitement préconisée. Il y a un suivi déjà de l'ordre de neuf mois, qui a été réalisé avec ce médicament.

M. le P^r BROCHET.- Neuf mois dans Regain et un an dans l'étude de tolérance.

M. le P^r CLANET.- Pour la stratégie, il sera peut-être important d'en reparler avec l'expert.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, il faut voir comment s'exprimer précisément.

M. le P^r THIERRY.- Sur la forme d'administration sous-cutanée mensuelle, est-ce qu'il peut y avoir un impact, pas obligatoirement présenté dans l'étude, sur l'observance et indirectement sur la diminution de l'abus de médicaments ?

M. le P^r BROCHET.- L'observance dans les études a été bonne. Si le produit est efficace, les patients sont observants. Sur l'abus médicamenteux, nous le disons tout à l'heure : il y a le résultat obtenu sur le nombre de jours de migraine avec prescription de traitement de crise de l'ordre de 30 %. Nous pouvons espérer une diminution de l'abus médicamenteux chez ces patients.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Nous avons fait le tour des questions. Merci pour votre présentation remarquable et le temps passé. Nous allons délibérer entre nous. Merci.

M. le P^r BROCHET.- Je me déconnecte. Merci.

(L'expert quitte la visioconférence.)

M. LE PRÉSIDENT.- Michel, tu veux ajouter quelque chose avant que d'autres s'expriment ?

M. le P^r CLANET.- Oui, je voudrais dire comme Jean-Claude Daubert que la qualité des présentations et supports était positive. Je remercie [REDACTED] qui a beaucoup travaillé sur le dossier.

Je reviens sur le fait que je considère que, parmi les dossiers d'anti-CGRP à notre disposition, celui que nous avons aujourd'hui à discuter est le plus robuste, en particulier, parce que par le nombre

des études, le nombre de patients inclus, et le fait, comme je l'ai dit tout à l'heure, qu'ils ont pris en compte, pour une fois, la qualité de vie dans d'excellentes conditions.

Pour revenir aux commentaires de Jean-Claude Daubert, il y a une prise en compte toute particulière, dans une des études, des problèmes de risque cardiovasculaire, de risque d'hypertension artérielle, de dysrythmie cardiaque. Il n'y a pas de signal significatif apparu dans la durée de l'étude.

Nous pouvons noter que les patients atteints de pathologie cardiovasculaire significative ou de pathologie thromboembolique étaient totalement exclus des études. Nous n'avons pas de données sur le sujet.

De la même façon, nous n'en avons pas parlé, mais s'il y a immunogénicité des produits, elle existe avec des anticorps neutralisés sur 4,5 à 5 % des patients. Les taux sont faibles. Il ne semble pas y avoir de corrélation avec une neutralisation de l'effet.

Si nous discutons maintenant du SMR et de l'ASMR, contrairement à ce que j'ai écrit dans mon rapport et après en avoir rediscuté en bureau hier, il me semblerait pertinent de proposer pour ce médicament un SMR important dans la population ciblée de l'AMM. Par contre, il me semble plus difficile de dissocier l'ASMR comme cela a été demandé par le laboratoire puisqu'il demandait une ASMR V pour les patients qui étaient en échec de plus de deux médicaments en prophylaxie et ils demandaient une ASMR IV pour la population des patients qui avaient un échec à plus de trois médicaments prophylactiques. Or, comme nous l'avons vu, la sous-population pour laquelle ils demandent l'ASMR IV est purement exploratoire. Il nous a semblé, en réfléchissant hier en bureau, qu'il serait préférable de regrouper ces deux populations et en prenant généralement la population globale de l'AMM de donner une ASMR V par rapport aux autres médicaments.

Je rappelle que pour AIMOVIG, nous avons donné un SMR modéré. Il me semble que nous valoriserions le médicament avec un SMR important et une ASMR V, car l'intensité d'effet est à peu près comparable.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci Michel. Les deux points sont importants. Sur l'ASMR, au plan méthodologique, il y a un problème pour identifier deux populations différentes. Le SMR important tient compte de la qualité du dossier, des effets observés qui sont pertinents, et l'expert le confirme. Je partage l'avis.

Quelqu'un veut-il poser une question ?

(Réponse négative)

Nous pouvons passer au vote, si vous voulez bien. Merci [REDACTED].

M. le P^r CLANET.- Il reste l'ISP. Je ne pense pas qu'il y en ait.

M. LE PRÉSIDENT.- Moi non plus. Est-ce que quelqu'un veut s'exprimer ?

(Réponse négative)

Nous pouvons passer au vote global comme nous le faisons d'habitude, c'est-à-dire ISP, SMR et ASMR.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous votez dans l'indication restreinte, c'est-à-dire pas celle de l'AMM, mais celle de la slide, revendication du laboratoire.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faudra voter en miroir pour les autres cas.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Exactement.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous votons pour l'AMM.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pas d'ISP : 20 voix

SMR important : 16 voix

SMR modéré : 14 voix

ASMR V : 20 voix

Absence d'ISP, SMR important et ASMR V.

M. LE PRÉSIDENT.- Michel, veux-tu ajouter quelque chose dans la stratégie ou le suivi ?

M. le P^r CLANET.- Il faudra demander à Bruno Brochet sur la dernière question : une fois prescrit, qu'est-ce qu'il faut faire et quel est le consensus ? Nous mettrons que c'est un avis d'expert.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui. Il est important de savoir que c'est un traitement qui a une durée limitée. Merci.

Mathilde, je te cède la parole sur le libellé exact du vote en miroir.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- [REDACTED] veut rendre la parole sur le suivi de la tolérance à long terme, pour cette indication et pour être en miroir avec AIMOVIG.

[REDACTED], pour la HAS.- C'était pour être en miroir par rapport à AIMOVIG pour lequel la Commission avait demandé à être destinataire des données de tolérance à long terme des études en cours (il y a une étude de tolérance en cours, CGAIJ) et des données dans le cadre du plan de pharmacovigilance fait également. Nous proposons d'aligner avec ce qui a été fait pour AIMOVIG, que la Commission demande à être destinataire de ces données pour suivre la tolérance du produit.

Il y a une étude de cohorte prospective sur l'efficacité et la tolérance au long cours dans la pratique clinique de routine. Nous proposons de faire la même demande.

M. LE PRÉSIDENT.- Même si nous avons davantage de renseignements et d'études en cours qu'avec AIMOVIG.

[REDACTED], pour la HAS.- Oui, mais nous l'avons mentionné dans les informations manquantes mentionnées aux PGR. Nous avons toujours des incertitudes sur le point.

M. LE PRÉSIDENT.- Bien sûr. Nous préciserons et tu traiteras dans le document.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je propose de voter le SMR miroir, c'est-à-dire toutes les situations couvertes par l'AMM qui n'ont pas été admises avec l'évaluation (SMR important, ASMR V) que vous venez de voter.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est le miroir.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Miroir, c'est plus simple.

M. LE PRÉSIDENT.- Ça sera détaillé. Il n'y a pas de problème. Merci.

Pour le miroir, il faut voter aussi. Nous votons pour un SMRi dans tout ce qui n'a pas été indiqué précédemment, soit les autres indications.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMRi : 20 voix

M. LE PRÉSIDENT.- Caroline sur le statut de médicament d'exception qu'avait AIMOVIG.

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- Bonjour. Nous en avons discuté avec [REDACTED] hier par mail. C'était pour s'aligner sur AIMOVIG pour lequel la Commission avait statué pour un médicament d'exception.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu peux rappeler les contraintes liées au statut de médicament d'exception.

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- C'est un formulaire spécifique de prescription pour le prescripteur. Théoriquement, le pharmacien ne délivre que si le patient lui présente une ordonnance dite ordonnance médicament d'exception.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est par analogie avec AIMOVIG. Cela paraît raisonnable compte tenu du caractère particulier du médicament.

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- D'autant que le champ du remboursement est limité par rapport au champ de l'AMM.

M. LE PRÉSIDENT.- Je pense qu'il faut voter.

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- Ce n'est pas un vote formalisé.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est une demande des organes qui connaissent le prix du médicament.

M. le P^r CLANET.- Je voudrais souligner que c'est associé à une restriction de prescription aux neurologues. C'est cela ?

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- Pas forcément.

M. le P^r CLANET.- Dans le cas de l'antimigraineux ?

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- Oui, mais ce n'est pas corrélé au statut de médicament d'exception.

M. le P^r CLANET.- Je souligne que nous avons mis une restriction de prescription pour AIMOVIG, déjà, pour les neurologues. C'est bien cela. Cela me gêne, puisque des patients sont pris en charge dans des centres de douleur où il n'a pas toujours de neurologue.

M. LE PRÉSIDENT.- Des centres vasculaires ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est l'AMM.

[REDACTED], pour la HAS.- Dans les conditions de prescription de AIMOVIG, la prescription est réservée aux spécialistes en neurologie, et dans la prescription posologique du RCP, il est précisé que le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la migraine.

M. Le D^r BINARD.- Il y a pas mal de centres antidouleur qui ont des consultations céphalées dédiées et qui prennent en charge les patients migraineux. Ce n'est pas géré par des neurologues, mal des algologues.

M. le D^r KOUZAN.- Je voudrais appuyer sur le fait que la migraine n'est pas prise en charge que par les neurologues et restreindre aux neurologues ne semble pas cohérent.

Je voulais faire une remarque générale sur les statuts de médicament d'exception. En tant que prescripteur encore dans un hôpital, c'est une couche de bureaucratie supplémentaire et ce n'est jamais nettoyé. C'est comme des lasagnes, nous avons des médicaments d'exception en pneumologie, cancérologie, pneumologie qui datent qu'il y a 10 ans, maintenant totalement banalisés, et nous ajoutons des obstacles administratifs.

Je ne discute pas sur le médicament actuel, mais ce n'est jamais nettoyé. J'attire votre attention là-dessus. Après, il y a des incohérences administratives importantes.

M. LE PRÉSIDENT.- Caroline, il va falloir veiller à cela.

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- Nous avons commencé à initier la révision de cette liste. Nous avons radié une fois, je ne sais plus lequel, avant votre arrivée. Il faudrait continuer à toiletter cette liste. Tout à fait.

M^{me} le Dr GARNIER.- Si l'AMM indique que c'est bien une prescription par un neurologue, est-ce que la CT a la possibilité d'aller au-delà ? Au niveau pratique, si la prescription n'émane pas d'un neurologue, le médicament ne sera pas pris en charge et nous ne pourrions pas le faire passer en tiers payant.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui. Nous avons souhaité passer à l'AMM. Nous n'avions pas dit que nous dérogerions. C'était neurologue nécessairement ou centre antidouleur spécialisé dans les migraines ?

M. le Pr CLANET.- Il y a un terme qui a été utilisé [REDACTED], médecins experts dans la prise en charge de la migraine.

Pour répondre à Serge Kouzan, ce type de patients avec des céphalées chroniques quotidiennes ou de telles migraines, c'est pris en charge par des médecins experts, souvent des neurologues, mais pas toujours.

Est-ce que l'on peut considérer que « médecins experts dans la prise en charge de la migraine », ce sont les médecins algologues des centres de douleur ? Vis-à-vis des pharmaciens, cela peut-il passer ? Ou est-ce que juridiquement cela ne tient pas la route ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je pense que vous avez une accroche pour rappeler que l'AMM a défini des conditions de prescription, neurologues et prescripteurs experts de la migraine et que la commission considère que sont inclus les centres de prise en charge de la douleur migraineuse.

[REDACTED], **pour la HAS.**- La condition de prescription, c'est spécialiste en neurologie. Après, c'est dans le RCP et la posologie que nous précisons les experts dans le diagnostic de la migraine, mais la prescription, c'est « spécialiste en neurologie ».

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- La CT peut être plus restrictive, mais ne peut pas élargir. Je propose de marquer dans nos recommandations que vous considérez que les conditions de restriction de prescription pourraient être élargies aux centres de prise en charge de la douleur. Du coup, nous ferons un petit courrier à l'ANSM pour proposer un élargissement.

M. LE PRÉSIDENT.- Michel ?

M. le Pr CLANET.- Cela me paraît logique. Des malades sont suivis dans les centres.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous élargissons.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous ajoutons le fait que vous allez solliciter auprès de l'ANSM une possibilité d'élargir les conditions de restriction de prescription. En parallèle, il y aura la FIT à préparer et le courrier à l'ANSM.

M. le P^r CLANET.- Je souhaite en parler avec Bruno Brochet.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Le parcours semble clair. Merci, [REDACTED] pour la présentation claire.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Seriez-vous d'accord pour adopter ce médicament sur table, puisque les conclusions, outre le SMR, sont assez similaires avec ce que vous aviez fait pour AIMOVIG ? Si je reprends vos échanges et pour être fidèle à ce que vous avez évalué, nous pourrions estimer que comme le SMR est important, il est sous-tendu par un rapport efficacité/effets indésirables important, compte tenu des données obtenues uniquement versus placebo dans les migraines épisodiques et dans la migraine chronique alors que nous avons des études versus comparateur actif réalisables (c'est l'argumentaire classique), des données d'efficacité observée chez les patients en échec à deux traitements prophylactiques et de la supériorité en termes de qualité de vie versus placebo et donc de l'intérêt de ce résultat dans cette maladie chronique. Cela explique le SMR important, notamment la différence avec le modéré du concurrent.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis d'accord. Je ne vois pas d'inconvénient avec la nuance sur le mode de prescription.

Vous êtes d'accord pour adopter sur table ?

(Réponse positive)

Merci Mathilde, [REDACTED] et Michel.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous ferons relire la stratégie thérapeutique de Michel.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut un vote formel.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour : 20 voix