



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 juillet 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. AJOVY – Inscription

M^{me} DEGOS, Présidente.- [REDACTED], avec le Michel Clanet et le Professeur Brochet.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent participer à l'examen. Je fais entrer le Professeur Brochet.

(L'expert rejoint la visioconférence.)

M^{me} DEGOS, Présidente.- Bonjour et merci de nous avoir rejoints.

M. le P^r CLANET.- Merci de ta présence.

M. le P^r BROCHET.- Je vous en prie.

M^{me} le D^r DEGOS.- [REDACTED] va résumer les éléments importants du dossier, et Michel Clanet et vous-même, vous pourrez présenter les éléments importants du dossier.

Pour ce dossier, nous avons 30 minutes, vote compris.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous examinez une demande d'inscription pour AJOVY sous forme de stylo ou seringue préremplie sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le frémanézumab est un anticorps anti-CGRP dont l'indication AMM est la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins quatre jours de migraine par mois. Je voulais partager la présentation que je vous ai envoyée vers 14 heures, si jamais il y a un souci technique.

L'indication AMM est la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins quatre jours de migraine par mois.

La Commission de la Transparence a déjà examiné précédemment deux autres anti-CGRP avec cette même indication AMM. Le premier, AIMOVIG, à base d'erenumab, évalué par la Commission en 2019 a obtenu un SMR modéré dans une sous-population de l'AMM, la prophylaxie de la migraine chez les patients adultes avec au moins huit jours de migraine par mois et en échec d'au moins deux traitements prophylactiques et ne présentant pas d'atteinte cardiovasculaire. Il a obtenu un ASMR V.

Le deuxième anti-CGRP, EMGALITY, examiné par la Commission il y a environ un mois, en juin 2020, a obtenu SMR important dans cette même sous-population qu'AIMOVIG et une ASMR V.

Le laboratoire pour AJOVY sollicite le remboursement dans un périmètre encore plus restreint que celui de l'AMM et des deux autres anti-CGRP : la prophylaxie de la migraine chez les adultes en échec à au moins trois classes de traitement prophylactique et nécessitant au moins 10 jours

de traitement spécifique de la crise ou 15 jours de traitement non spécifique par mois, soit la définition habituelle d'une situation d'abus médicamenteux.

Il y a différents types de migraines, celle chronique et celle épisodique, se distinguant notamment en fonction de la fréquence des migraines et céphalées par mois.

On parle de migraine chronique à plus de 15 jours de céphalées par mois et au moins de 8 jours de migraine par mois et de migraine épisodique quand le nombre de céphalées est inférieur à 15 jours par mois et moins de 4 jours de migraine par mois.

Les données reposent sur trois études randomisées versus placebo. Il s'agit donc de l'étude HALO EM évaluant l'efficacité du frémanezumab chez 875 patients adultes atteints de migraine épisodique, l'étude HALO CM évaluant l'efficacité du frémanezumab chez 1130 patients adultes avec migraine chronique, et dans ces deux études, les patients n'avaient pas plus d'un échec prophylactique antérieur.

On a enfin l'étude FOCUS, évaluant l'efficacité du frémanezumab par rapport au placebo dans la migraine chronique et épisodique chez 838 patients adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois en échec de deux à quatre traitements prophylactiques antérieurs.

Dans le tableau, en rouge, vous avez les critères principaux et en noir, les critères secondaires hiérarchisés, les principaux. Pour ces trois études, nous observons une significativité sur tous les critères secondaires hiérarchisés, une dizaine par étude pendant une heure. En violet, il y a la qualité de vie.

Pour l'étude HALO EM dans la migraine épisodique chez les patients ayant eu un seul échec de traitement prophylactique, nous observons une significativité sur le critère principal, la variation moyenne du nombre de jours mensuels avec migraine entre l'inclusion et à 12 semaines d'AJOVY en administration mensuelle et trimestrielle par rapport au placebo. Cette variation était de -1,5 jour en administration mensuelle et -1,3 jour en administration trimestrielle. Le score MIDAS évaluant la qualité de vie était un critère secondaire hiérarchisé.

Dans l'étude HALO CM dans la migraine chronique chez les patients ayant eu un seul échec de traitement prophylactique, nous observons une significativité sur le critère principal, la variation moyenne du nombre de jours mensuels de céphalée d'intensité au moins sévère d'AJOVY en administration mensuelle et trimestrielle : -2,1 jours en administration mensuelle et -1,8 jour en administration trimestrielle. Le score HIT-6 évaluant la qualité de vie était un critère secondaire hiérarchisé.

Dans l'étude FOCUS ayant inclus des patients avec migraine chronique et migraine épisodique ayant deux à quatre échecs de traitement prophylactique, la significativité était observée sur le critère principal, variation moyenne du nombre de jours mensuels avec migraine entre l'inclusion et 12 semaines d'AJOVY en administration mensuelle et trimestrielle par rapport au placebo. Cette variation était de -3,5 jours en administration mensuelle et -3,1 jours en administration trimestrielle. La qualité de vie était cette fois-ci un critère exploratoire.

Dans la sous-population revendiquée, le sous-groupe de patients en échec à au moins trois classes de traitement prophylactique et en abus médicamenteux, une analyse a été réalisée a posteriori et suggère une réduction du nombre de jours mensuel avec migraine. Mais les résultats sont obtenus dans un sous-groupe a posteriori qui n'a pas de valeur de démonstration et un caractère exploratoire.

En termes de tolérance, les principaux événements indésirables rapportés sont des réactions locales au site d'injection, induration, douleur ou érythème. En termes d'immunogénicité, il y a 2 à 3 % des patients qui ont développé des anticorps anti-médicament dans les études et 1 % d'anticorps neutralisants.

Dans ces études, les patients avec atteinte cardiovasculaire ou ischémie vasculaire cliniquement significative ou événement thromboembolique ont été exclus des protocoles des études et font partie des risques potentiels importants mentionnés au PGR. La tolérance à long terme fait partie des informations manquantes.

Le laboratoire sollicite une SMR important, une ASMR IV et pas d'ASMR.

Le Professeur Brochet est sollicité comme expert externe sur le dossier et le Professeur Clanet est membre référent sur le dossier.

M. le Pr CLANET.- Nous allons passer la parole à Bruno Brochet. Merci de présenter ton rapport.

M. le Pr BROCHET.- J'ai envoyé des diapositives. Vous les avez ?

[REDACTED], pour la HAS.- Oui, je les mets en partage.

M. le Pr BROCHET.- Je ne reviens pas sur l'impact en termes d'incapacité et de qualité de vie de la migraine, notamment de la migraine chronique ou en échec de médicament. Nous l'avons déjà abordé. C'est un impact important notamment sur l'abus médicamenteux.

La demande, comme cela vient d'être dit, repose principalement sur l'étude FOCUS randomisée du frémanézumab contre placebo chez les patients en échec de deux à quatre traitements prophylactiques de la migraine. J'ai mis sur cette diapositive toutes les autres études de phase II et phase III. Elles excluaient les patients en échec de plus de deux traitements. Cela n'entre pas dans la demande qui est faite. Cela montre des résultats positifs par rapport au placebo avec une diminution du jour de migraine par mois, critère habituel des études et tout à fait valide, mais les études excluaient les patients en échec.

L'étude FOCUS concernait les patients en échec de deux à quatre traitements et ayant au moins quatre jours de migraine par mois, ce qui correspond au périmètre retenu pour les deux autres anti-CGRP. C'est une étude de qualité méthodologique satisfaisante, à part le fait que les critères de qualité de vie n'étaient pas des critères préspecifiés, donc c'était une analyse post-hoc. C'est pareil pour le sous-groupe sur la demande spécifique du laboratoire des patients avec trois échecs et un abus médicamenteux.

Vous avez donné la différence par rapport au placebo, qui était critère principal, sur la colonne qui montre le nombre de jours de migraine par mois par rapport au placebo. La différence était de -3,5 et -3,1. Mais il faut tenir compte du nombre de jours de migraine qu'avaient les patients à la médiane.

J'ai représenté, comme la dernière fois, la différence entre le groupe traité et le groupe placebo rapportée au nombre de jours de migraine dans la période pré-thérapeutique d'un mois avant inclusion dans l'étude.

Sur la droite, il y a les trois groupes de l'étude FOCUS : d'abord le groupe principal avec une analyse en ITT sur deux à quatre échecs de traitement. Vous voyez que l'amélioration était de l'ordre de 24 % et 21 % par rapport au placebo en tenant compte du nombre de migraine le mois précédent l'inclusion.

Si nous regardons les patients ayant plus de trois échecs, c'est à peu près même ordre de grandeur : -23 %.

Quand nous regardons le sous-groupe post-hoc concernant la demande spécifique du laboratoire, qui concerne les patients avec trois échecs au moins et un abus, les résultats sont moins bons : dans le groupe trimestriel, c'est 15 % et dans le groupe mensuel, c'est 21 %.

J'ai mis à gauche les résultats des études HALO, les deux études de phase III. Les résultats étaient plutôt moins bons. La population était autour de 12 à 15 %. La population globale entre deux à quatre échecs ou au moins trois échecs donne un résultat entre 21 et 23 %.

Diapositive suivante, nous pouvons comparer les résultats à l'étude CONQUER, l'étude de l'EMGALITY, dans les mêmes indications. L'étude est assez comparable, incluant des patients avec deux à quatre échecs. Vous avez à gauche les groupes en deux à quatre échecs. Dans le CONQUER, on a -23 % d'amélioration en tenant compte du nombre de jours de migraine le mois précédent, et dans FOCUS, nous sommes à -24 %. C'est assez comparable.

Pour les patients de plus de trois échecs, analyse dans les deux études prédéterminées, il y a un avantage à CONQUER. EMGALITY a un résultat de -32 % de jours de migraine par mois, ce qui est significatif, contre -23 % dans FOCUS.

Sur la qualité de vie, sur la partie haute de la diapositive, vous avez les résultats des trois scores de qualité de vie de l'étude FOCUS avec AJOVY. Sur le solde HIT, il y a une amélioration de 5 %, donc assez modeste. Pour l'étude MIDAS, qui est l'échelle de référence pour la migraine avec incapacité, on a une amélioration de 28 % dans l'étude FOCUS sur l'ensemble de la population et pour l'EQ-5D, de 8 %.

Si on compare à CONQUER, même si dans CONQUER, c'était une analyse hiérarchisée alors que là, c'est en post-hoc, dans FOCUS, en échec de deux à quatre traitements, on est à -28 % pour MIDAS contre -35 % dans CONQUER. Nous avons l'impression que globalement même si sur le nombre de jours de migraine sur l'ensemble de la population, l'amélioration est comparable à

CONQUER (elle est moins importante pour les échecs de trois traitements, mais comparable pour l'ensemble de la population), en revanche pour le score MIDAS, l'amélioration paraît un peu moins satisfaisante.

En termes de tolérance, il n'a pas émergé dans ces études des choses différentes par rapport aux autres anti-CGRP. Avec les anti-CGRP, il y a un risque cardiovasculaire. Les patients à risque cardiovasculaire ont été exclus des études. Il faudra prévoir les mêmes précautions que pour les autres anti-CGRP.

En termes d'effets secondaires, les principaux sont des réactions locales au point d'injection, des choses mineures. Il n'y a pas eu de chose particulièrement importante.

Compte tenu des points méthodologiques, limiter à l'indication aux formes à abus médicamenteux me paraît difficile vu que c'est une analyse post-hoc. Pour la population en deux à quatre échecs, par rapport aux autres anti-CGRP, je le situerais au même niveau qu'AIMOVIG et un peu en dessous d'EMGALITY.

M. le Pr CLANET. - Merci beaucoup.

Je ne vais pas prendre beaucoup de temps pour discuter également. La première chose qui me paraît intéressante et qui me rassure est que, quand nous prenons l'ensemble des trois médicaments, nous nous retrouvons avec des bénéfices thérapeutiques à peu près comparables dans l'ensemble des populations qui ont été évaluées.

Deuxième point important (et je vais tout à fait dans ton sens), le dossier EMGALITY dont nous avons parlé il y a un mois est un peu plus robuste dans les données, notamment sur la qualité de vie, et a montré également que sur les résultats, il y avait peut-être un peu mieux que ce que nous voyions avec AJOVY.

Le troisième point, c'est que la demande qu'ils font sur les trois et plus est faite à partir d'une analyse post-hoc représentant 176 patients sur 838, puisque c'était la population totale de l'étude, ce qui ne paraît pas effectivement un élément très robuste pour proposer un périmètre de ce type.

Par conséquent, j'aurais tendance, comme toi, tout à fait, à considérer qu'il faut aligner AJOVY et AIMOVIG. Ils sont à peu près dans la même configuration avec le même niveau de données. J'aurais tendance à considérer que c'est à peu près équivalent à AIMOVIG.

Sur le plan de la tolérance, nous avons précisé des points concernant les risques cardiovasculaires. Il me paraît important, dans la réflexion, de demander ce que nous avons demandé pour les autres médicaments, c'est-à-dire que la prescription soit réservée aux médecins qui pratiquent dans les centres de douleur et dans les centres de céphalée.

Si vous avez des questions sur le dossier, nous demanderons à Bruno Brochet d'y répondre en particulier.

Avez-vous des questions ?

(Réponse négative)

Bruno, tu as tout dit et tu nous avais bien préparés sur la migraine.

M. le P^r GUILLOT.- J'ai un commentaire. Je ne comprends pas pourquoi plus de trois traitements alors que les critères d'inclusion de l'étude FOCUS sont de deux à quatre. Est-ce pour se démarquer des concurrents et espérer en Xe ligne avoir un SMR supérieur ? Je ne sais pas.

Si nous regardons les dossiers précédents, nous sommes vraiment dans les mêmes zones. Nous n'avons pas d'argument pour accéder à la demande de SMR et d'ASMR. Il faut s'appuyer sur les autres. C'est bizarre. Je ne comprends pas pourquoi ce « plus de trois traitements ». D'où sortent-ils cela alors que l'étude n'est pas construite dessus ?

M. le P^r CLANET.- Bruno, une explication ?

M. le P^r BROCHET.- Non, je n'ai pas d'explication particulière.

M. le P^r CLANET.- C'est un positionnement par rapport aux autres.

M. le P^r BROCHET.- C'est peut-être pour limiter le nombre de patients. Ils avaient peut-être peur du nombre de patients. Il n'y a aucune justification scientifique.

M. le P^r CLANET.- [REDACTED] demande s'il faut des données à long terme comme les autres. Je pense que oui. À ce propos, dans les centres de migraine, est-ce que vous avez des dossiers avec des registres concernant les patients qui sont traités, notamment pour les anti-CGRP ?

M. le P^r BROCHET.- Je ne peux pas parler pour les autres endroits. Je pense que oui, mais sans certitude.

M. le P^r CLANET.- Dans le cadre de la société des céphalées, il n'y a pas eu de proposition ?

M. le P^r BROCHET.- Pas à ma connaissance. Ce serait justifié. En termes de données à long terme, il y a des données à long terme : une extension de l'étude HALO, phase III, sur un an. Il y a eu 1671 patients traités pendant au moins six mois et 1500 sur un an.

M. le P^r CLANET.- Il faut rester sur ce que tu avais proposé, sur la durée du traitement mise pour QUALITY. Au-delà d'un an, on n'a pas de données. Tu considérerais qu'il fallait revoir les patients tous les trois mois et à un an arrêter, sauf pour des indications particulières. C'est bien cela ?

M. le P^r BROCHET.- Tout à fait.

M. le P^r CLANET.- S'il n'y a pas d'autres questions, nous te remercions encore une fois.

M. le P^r BROCHET.- Merci de m'avoir fait confiance.

M. le P^r CLANET.- Nous en aurons d'autres. Nous aurons peut-être le plaisir de te revoir. Nous allons délibérer entre nous.

(L'expert quitte la séance.)

Serge a une question ?

M. le D^r KOUZAN.- Oui, j'ai une question et un commentaire. Je n'ai pas compris si il y a une fréquence d'administration trimestrielle ou mensuelle. Apparemment, cela démontre la même chose. Quelle sera la fréquence retenue ?

Deuxièmement, nous nous apprêtons à ne pas suivre l'industriel qui dit rejoindre l'indication alors que, pour dupilumab, on nous avait dit que l'on ne pouvait changer la restriction qui émane de l'industriel.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Mathilde, la subtilité ?

M. le P^r CLANET.- La différence est que, tout à l'heure, c'était une extension d'indication et là c'est une primo inscription.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est cela. Le rationnel, je ne peux pas l'expliquer. C'est réglementaire. Les textes prévoient que lors de la première demande primo-inscription, la CT se prononce dans toute l'AMM. Par contre, pour les extensions d'indication, c'est dans le périmètre de la demande.

M. le P^r CLANET.- Pour la deuxième question, Serge, tu as raison. Finalement, la seule originalité du médicament, c'est qu'il a démontré qu'avec une injection trimestrielle, nous pouvons avoir une efficacité analogue ou comparable à celle d'un traitement mensuel. Ce sera peut-être un élément différenciant le médicament par rapport aux autres.

Personnellement, je pense qu'il faudrait reprendre le périmètre que nous avons donné aux autres, c'est-à-dire migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine sévère par mois en échec de deux traitements ou plus et sans atteinte cardiovasculaire.

Je propose de faire comme pour AIMOVIG, un SMR modéré avec une ASMR V, alors que nous avons donné un SMR important sur des données plus robustes, notamment sur la qualité de vie, pour EMGALITY.

Médicament d'exception ? Nous l'avons demandé pour les autres. Il faut l'aligner et le considérer pour ce médicament aussi.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous voyons celui-ci après EMGALITY qui a des données de qualité de vie, donc il y a une différence. Dans la place dans la stratégie, cela ne vaut-il pas la peine

d'expliquer qu'il faut prendre en compte la qualité des données, notamment l'existence de qualité de vie quand nous choisissons entre les molécules ?

M. le P^r CLANET.- Il faudrait le faire aussi pour AIMOVIG.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est l'occasion. La stratégie thérapeutique permet d'être « up to date » en rappelant qu'aujourd'hui, il y a trois anti-CGRP et que, du coup, la prescription doit prendre en compte la qualité de la démonstration de chaque molécule.

M. le P^r CLANET.- Cela me paraît une très bonne idée. La différence de SMR peut le refléter également. Mais c'est très bien de le mettre dans la stratégie.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous allons attendre le vote, et en fonction, nous pourrions aviser. J'aurais dû intervenir après.

M. le P^r CLANET.- Tu reprends la main pour le vote.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Diane a une demande.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Ce n'est pas une demande. Le seul conditionnement, c'est une unité seringue ou stylo. Si c'est une administration trimestrielle, c'est trois.

M. le P^r CLANET.- Si je ne me trompe pas, c'est trois jours consécutifs.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous avez raison, il n'y a qu'un conditionnement en une unité de 225 mg, ce qui oblige à trois boîtes de 225 mg pour une administration trimestrielle. Nous pouvons faire la remarque que vous souhaiteriez la mise à disposition des boîtes à trois unités qui existent, mais qui n'ont pas fait l'objet de la demande de prise en charge, ou d'avoir un conditionnement à 675 mg.

M. le P^r CLANET.- Il faut trois injections successives à trois jours d'intervalle.

[REDACTED], pour la HAS.- Non.

M. le P^r CLANET.- Le premier et le deuxième et le troisième jour.

[REDACTED], pour la HAS.- Non, pour l'administration trimestrielle, c'est trois injections successives pour obtenir les 675 mg, répétés dans trois mois.

M. le P^r CLANET.- C'est le même jour ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ce n'est pas adapté du tout. Ils pourraient se débrouiller pour que les gens ne fassent qu'une piqûre.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est pourquoi nous proposons de mettre que la CT souhaite une mise à disposition d'une unité à 675 ou au moins d'avoir tout dans la même boîte.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Cela paraît légitime.

Avec ce modulo, comme l'a proposé Michel, nous allons passer au vote. La firme demande un SMR important, pas d'ISP et une ASMR IV. Michel propose de voter pour SMR modéré et ASMR V dans la migraine sévère.

M. le P^r CLANET.- Sans ISP.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous y allons.

M. le P^r GUILLOT.- Michel, tu votes IV ou V ?

M. le P^r CLANET.- V, comme les autres.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pas d'ISP : 16 voix

SMR modéré : 16 voix

ASMR V : 16 voix

Y a-t-il d'autres choses à ajouter ? Il faut faire le miroir ?

M. le P^r CLANET.- Je ne pense pas. Nous l'avons fait pour les autres ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, je crois.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Oui, dit [REDACTED].

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR insuffisant en miroir : 15 voix.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Nous proposons d'adopter sur table.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Y a-t-il une objection ?

(Réponse négative)

C'est adopté.