



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 septembre 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 – Audition - Inscription

(Les représentants de Teva santé rejoignent la visioconférence.)

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour Mesdames et Messieurs du laboratoire Teva. Je ne sais pas si vous êtes tous connectés ni combien vous êtes. Vous êtes quatre personnes.

M^{me} SAUNIER (Teva).- Nous sommes connectés.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons présenter le produit avec [REDACTED].

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je vous interromps pour préciser que la Commission siège sans lien d'intérêt.

M^{me} SAUNIER (Teva).- [REDACTED], c'est [REDACTED].

[REDACTED], **pour la HAS.**- Bonjour, vous allez écouter dans un instant le laboratoire Teva en audition pour AJOVY, produit pour lequel la Commission a rendu un avis le 8 juillet 2020. C'était une demande d'inscription de la spécialité AJOVY 225 mg, solution injectable en stylo et en seringue préremplie à base de frémanézumab, sur la liste des spécialités remboursables en ville et à l'hôpital.

Le frémanézumab est un anticorps anti-CGRP dont l'indication AMM est la prophylaxie de la migraine de l'adulte ayant au moins quatre jours de migraine par mois. La commission, notamment sur la base des résultats en particulier de l'étude FOCUS réalisée chez les patients ayant au moins quatre jours de migraine par mois en échec de deux à trois classes de traitement prophylactique, a octroyé un SMR modéré uniquement chez les patients atteints de migraine sévère, avec au moins huit jours de migraine par mois en échec de deux traitements et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire, une ischémie vasculaire cliniquement significative ou des événements thromboemboliques), et un SMR insuffisant dans les autres situations de l'AMM.

Elle a également octroyé un ASMR V chez les patients de l'indication proposée au remboursement.

Il était précisé dans l'avis du 8 juillet qu'au regard notamment des données d'efficacité de l'étude FOCUS chez les patients en échec de deux à quatre traitements prophylactiques et du besoin dans cette situation, du fait que les patients ayant au moins huit jours de migraine par mois ont représenté la majorité des patients inclus dans les études d'efficacité, de l'incertitude sur la tolérance cardiovasculaire apparue chez des patients issus des différentes études alors que les patients atteints de maladie cardiovasculaire sévère étaient exclus par les protocoles, concernant la place dans la stratégie thérapeutique, la Commission considère qu'AJOVY constitue une option médicamenteuse chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins huit jours de

migraine par mois après échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire. La commission rappelle qu'EMGALITY reste à l'heure actuelle l'option thérapeutique à privilégier parmi les trois anticorps anti-CGRP notamment au regard de ses données de qualité de vie plus robustes dans cette population concernée.

Le laboratoire revendiquait pour ce produit un SMR important dans une indication restreinte, en prophylaxie de la migraine chez les adultes en échec à au moins trois traitements prophylactiques et nécessitant au moins 10 jours de traitement spécifique de la crise ou 15 jours de traitement spécifique par mois et une ASMR IV.

J'en ai fini pour le contexte.

Il y avait également des observations écrites.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci [REDACTED].

Nous laissons la place à Teva, tous orateurs confondus, pendant 15 minutes. Nous aurons 15 minutes d'échange et nous allons vous laisser pour discuter.

M^{me} SAUNIER (Teva). - Merci, Monsieur le Président, de nous donner l'opportunité de cette audition. Nous allons présenter les personnes qui vont participer à cette audition. Tout d'abord, je suis Brigitte Saunier, directrice de l'accès au marché en France. Nous aurons le Docteur Michel Lanteri-Minet, neurologue au CHU de NICE, le Docteur Bertrand Alexandre directeur médical chez Teva en France, et la participation du Docteur Cohen qui pourra répondre à vos questions. Il est directeur médical au global.

Comme l'a rappelé [REDACTED], nous avions demandé pour AJOVY le remboursement dans une population plus restreinte que celle de l'AMM, c'est-à-dire les patients en échec à au moins trois classes de traitement prophylactique et en abus de traitement de crise, ceci parce que le besoin médical était encore plus important chez ces patients et parce que c'est la population souvent retenue pour le remboursement dans plusieurs pays européens, comme le Royaume-Uni et l'Allemagne. Le SMR sollicité était important et l'ASMR, IV.

Lors de sa réunion du 8 juillet, la Commission a donné un avis favorable pour le remboursement d'AJOVY, dans la population d'échec à au moins deux traitements prophylactiques. Le SMR était modéré et l'ASMR, V.

Nous acceptons cette population retenue par la Commission qui reconnaît le bénéfice chez les patients qui sont en échec à au moins deux traitements prophylactiques. Nous acceptons l'ASMR V, bien que nous regrettions le manque de reconnaissance de l'innovation de ce médicament, mais nous demandons un SMR important pour AJOVY. En effet, nous avons apporté des preuves d'efficacité avec des quantités d'effet tout à fait similaires à celles de la spécialité EMGALITY qui a eu un SMR important.

Je laisse la parole au Docteur Michel Lanteri-Minet dont vous avez la déclaration d'intérêt.

M. le D^r LANTERI-MINET, pour Teva. - Il m'a été demandé de présenter l'évaluation de la migraine dans une perspective de pratique clinique. Cette évaluation repose avant tout sur l'agenda des crises qui reste la pierre angulaire de l'évaluation et probablement le meilleur des PROs en matière de migraine. Cet agenda permet de collecter le nombre de jours avec céphalée migraineuse ou non, le nombre de jours avec consommation de traitement de crise et également l'intensité et la durée des crises, sachant que les deux éléments les plus importants sont le nombre de jours avec céphalée et le nombre de jours avec consommation de traitement de crise dans la perspective du risque d'abus médicamenteux.

Le fait que l'agenda soit la pierre angulaire est reconnu comme tel par les patients et les médecins du fait de sa validité apparente et de son utilisation prospective. Ce n'est pas le cas des échelles qui sont d'utilisation rétrospective avec des échelles de temps différents.

L'agenda reste un important vecteur de communication patient/médecin pour évaluer la qualité de vie qui, chez les migraineux, est une entité complexe, reposant sur l'impact fonctionnel des crises, l'impact émotionnel du fait d'une comorbidité anxiodépressive fréquente dans cette pathologie, mais aussi des conduites d'évitement qui font toute la détérioration de la qualité de vie entre les crises.

Cet agenda reste essentiel pour évaluer l'efficacité d'un traitement préventif, efficacité définie par les recommandations de la Société Française d'étude des migraines et des céphalées comme reposant sur diminution du nombre de jours avec migraine avec pour objectif une réduction d'au moins 50 %. Pour la migraine chronique, en pratique, on peut se contenter d'une réduction de 30 %. Nous considérons la diminution de la consommation de traitements de crise, toujours dans la perspective de contrôle de l'abus médicamenteux. On peut également considérer la diminution de l'intensité et de la durée des crises mais c'est plus un élément d'optimisation du traitement de crise.

Qu'en est-il des échelles ? Elles sont très utilisées en recherche clinique, très utilisées dans la constitution de base de données. Concernant la migraine, les échelles habituellement considérées sont le HIT-6 pour l'impact fonctionnel, le MIDAS pour la productivité, le MSQ en tant qu'échelle spécifique et la SF12-SF36 en tant qu'échelle générique pour la qualité de vie et le EQ-5D pour l'état de santé. On considère également le HAD pour l'impact émotionnel, élément important dans l'évaluation des patients. En pratique, les échelles sont très peu utilisées, même par les spécialistes de la migraine. Les raisons sont essentiellement le manque de validité apparente pour les patients, mais également, pour les praticiens, le fait que la variation cliniquement pertinente à l'échelle individuelle est inconnue pour la plupart.

cela explique la position de la Société française des migraines et céphalées qui conseille éventuellement le HIT-6, le HAD et le MIDAS, mais qui ne conseille aucune échelle de qualité de vie. Ces échelles, quand elles sont utilisées, sont recommandées en évaluation initiale en complément de l'agenda, mais ne sont pas recommandées en évaluation thérapeutique, l'efficacité du traitement reposant exclusivement sur les données colligées sur l'agenda.

M. le D^r ALEXANDRE, pour Teva. - En introduction, je vais présenter les données d'efficacité avec AJOVY dans l'étude FOCUS. Comme nous avons vu dans la transcription du premier examen d'AJOVY que des comparaisons indirectes avaient été faites, nous allons nous permettre de mettre en perspective les résultats obtenus avec AJOVY avec ceux obtenus avec EMGALITY dans l'étude CONQUER.

À notre connaissance, à ce jour, il n'y a aucune comparaison indirecte publiée entre les deux études. Ces deux études effectuées chez des patients à deux à quatre échecs correspondant à la population de remboursement retenue par la commission de transparence. Ces deux études ont une méthodologie équivalente et, point important, un nombre de patients équivalent dans les groupes traités. Autre point important, les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires. Nous avons des patients aussi sévères dans les deux études que ce soit en nombre de jours avec migraine ou céphalée (un jour sur deux), dans le nombre de jours de traitement de crise (à peu près 12 jours, ce qui est très important) et une proportion équivalente de patients en abus médicamenteux (à peu près 50 %). Ces patients qui surconsomment des traitements de crise ont un risque iatrogénique dû à cette consommation de traitement et un risque de cercle vicieux puisque la surconsommation des traitements de crise induit des céphalées qui s'ajoutent aux migraines et augmentent encore la consommation de ces traitements.

Comme l'a expliqué le Docteur Lanteri-Minet, trois critères sont importants dans l'évaluation de l'efficacité des migraines chez le patient. Le premier est le nombre de jours mensuels avec migraine, qui était un critère principal dans les deux études. Le deuxième est le pourcentage de répondeur, c'est-à-dire les patients qui ont une diminution de plus de 50 % de leurs jours de migraine mensuels. Le troisième, qui est le plus important, est le nombre de jours mensuels avec utilisation de ces traitements de crise. Ce critère est un critère secondaire hiérarchisé uniquement dans FOCUS, puisque dans CONQUER, il s'agissait d'un critère exploratoire.

Si on regarde le premier de ces critères, les jours mensuels avec migraine, sur la gauche, vous avez l'étude FOCUS avec les groupes de traitements en bleu. Sous le graphe, vous avez les différences versus placebo -3,1 et -3,5 jours mensuels de migraine versus placebo. Chez ces patients, c'est cliniquement pertinent. Si on met cela en perspective avec les résultats obtenus par EMGALITY dans CONQUER, la diminution était de -3,1 jours, donc une diminution très similaire sur les deux critères principaux des études.

Le deuxième critère, ce sont les répondeurs, c'est-à-dire les patients ayant une diminution de plus de 50 % des jours de migraine mensuels. Vous avez à nouveau FOCUS et AJOVY à gauche. Vous voyez que dans les deux groupes, 34 % des patients répondent à ses objectifs, et les odds ratio sont extrêmement élevés, proches de 6. Il y a donc six fois plus de chance d'être à l'objectif. Ces odds ratio démontrent bien la quantité d'effet d'AJOVY chez ces patients. Quand on met cela en perspective avec les résultats d'EMGALITY dans CONQUER, le pourcentage est proche à 38 % et l'odds ratio un peu inférieur, à 4.

Le dernier paramètre que je vais montrer qui est le plus important était un critère secondaire hiérarchisé. Il s'agit de la réduction du nombre de jours mensuels avec recours au traitement de

crise. Dans les deux groupes traités, versus placebo, vous aviez une diminution de 3,1 et 3,4 jours. Au début de l'étude, les patients avaient en moyenne 12 jours de traitement de crise. Cette étude montre que nous arrivons à diminuer un tiers des jours où le patient a recours à un traitement de crise.

Je vous ai dit que 50 % des patients étaient en abus médicamenteux en début d'étude. Chez ces patients, à la fin de l'étude, 50 % sont sortis de cet abus médicamenteux. C'est fondamental.

Concernant la qualité de vie dans FOCUS et CONQUER, vous avez les définitions de l'OMS de 93. C'est quelque chose de complexe et multidimensionnel. Dans les études FOCUS et CONQUER, la qualité de vie a été étudiée. C'est extrêmement important d'avoir la perspective patient. Cela s'est fait par la perspective du MSQ, score de qualité de vie spécifique de la migraine composé de trois sous-scores. Ces trois sous-scores font le score de qualité de vie.

Dans les deux études, c'étaient des critères exploratoires non hiérarchisés, c'est-à-dire que c'étaient des critères prévus au protocole, mais non hiérarchisés comme critères secondaires. Dans l'étude CONQUER, seul le domaine restrictif a été présenté en critère secondaire. Vous le voyez en dessous. Le domaine restrictif n'est qu'un des aspects de la qualité lui et reprend sept questions des 14 questions du questionnaire total qui représente la qualité de vie.

Si nous regardons le score du MSQ tel qu'il était dans FOCUS, vous avez les trois domaines avec les deux groupes de traitement. Tous ces chiffres montrent que l'on a une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente. Sur tous ces chiffres, nous sommes bien au-dessus de la pertinence clinique indiquée en orange sur la droite. Nous avons bien une amélioration de la qualité de vie chez ces patients.

Sur les données de tolérance, elles étaient disponibles chez 2289 patients traités pour trois mois ou plus et notamment 1449 patients traités entre 12 et 15 mois. Je ne reviens pas sur le détail, puisque le Professeur Brochet avait dit qu'il n'y avait pas de signal et que la tolérance était favorable.

Je vous remercie et je repasse la parole à M^{me} Saunier.

M^{me} SAUNIER (Teva). - En conclusion, sur les critères SMR et d'abord rapport efficacité/effets indésirables, nous venons de montrer que sur l'efficacité, nous avons démontré sur les trois critères fondamentaux les points essentiels, la réduction du nombre de jours de migraine par mois, le taux de répondeurs avec une diminution d'au moins 50 % de jours de migraine avec des quantités d'effet tout à fait équivalentes à celles EMGALITY. De plus, dans l'étude FOCUS, nous avons montré en critère secondaire hiérarchisé la réduction du nombre de jours avec traitement de crise. Les profils de tolérance étaient équivalents. Cela conduit à se dire que le rapport efficacité/effets indésirables peut être considéré comme important au même titre que celui d'EMGALITY.

Les autres critères du SMR étaient identiques.

Concernant la qualité de vie, considérée comme un élément différenciant entre AJOVY et EMGALITY, selon la doctrine de la Commission de la Transparence, quand il y a une différence sur des données de qualité de vie, elles sont valorisées sur l'ASMR qui va impacter le prix et non pas le SMR qui impacte le taux de remboursement. À notre connaissance, il n'y a pas eu de différence dans un sous-score de qualité de vie ayant conduit la Commission à mettre des évaluations différentes pour le SMR pour des médicaments dans la même classe thérapeutique, la même indication et la même quantité d'effet sur le critère principal.

M. LE PRÉSIDENT. - Il faudrait arrêter. Nous arrivons au bout.

M^{me} SAUNIER (Teva). - J'arrête là.

Nous demandons le SMR important par souci d'égalité entre les deux médicaments et nous insistons sur le retrait, dans le paragraphe place du médicament, de « EMGALITY est une option thérapeutique à privilégier » et de compléter celui relatif à AJOVY.

Merci de votre attention.

M. LE PRÉSIDENT. - Nous avons 15 minutes pour des questions.

M. le P^r CLANET. - Nous vous remercions de cette comparaison indirecte sauvage entre les divers anti-CGRP. Pouvons-nous remettre l'écran, s'il vous plaît ? C'est le troisième médicament qui agit sur le CGRP que nous évaluons. Dans la mesure où il n'y a pas de comparaison indirecte présentée et a fortiori d'essai thérapeutique contre les comparateurs, nous sommes amenés à évaluer les médicaments sur les dossiers présentés.

Ce qui nous rassure est que, si nous regardons l'ensemble des dossiers des médicaments anti-CGRP, il y a une certaine cohérence. Vous n'avez pas parlé d'AIMOVIG, mais il aurait pu entrer dans la discussion. Il montre des effets thérapeutiques qui, lorsqu'on les regarde de façon empirique, sont assez comparables.

Après, nous évaluons effectivement les médicaments en fonction des dossiers qui nous sont présentés et du contenu de ces dossiers. Dans la discussion et la comparaison que vous avez faite, notamment au niveau de la qualité de vie, je ne partage pas tout à fait votre sentiment sur les éléments présentés dans la mesure où dans votre dossier, les éléments de qualité de vie sont des éléments de qualité exploratoire alors que dans l'autre dossier puisque vous en parlez (mais je ne veux pas développer dessus, puisque ce n'est pas le sujet, le sujet est votre dossier), les éléments de qualité de vie sur des items pertinents sont inscrits dans la hiérarchisation des critères secondaires. Je ne partage pas tout à fait ce que vous avez présenté dans les diapositives.

Ce que j'aimerais demander à M. Lanteri-Minet, c'est plus comment il va situer aujourd'hui les anti-CGRP dans la stratégie thérapeutique. Nous nous sommes posé la question à plusieurs reprises de savoir ce que nous faisons à six mois ou un an de traitement et quels sont les éléments pouvant donner plus de pertinence sur la stratégie thérapeutique de la migraine grave, celle dont nous parlons aujourd'hui.

M. le D^r LANTERI-MINET, pour Teva.- Pour la stratégie d'utilisation de ces produits, globalement, la réflexion des experts, de mes collègues, c'est plutôt d'être dans le sens de la population cible que vous avez identifiée pour le remboursement, au moins dans un premier temps. Cela semble clair pour tout le monde.

Ensuite, l'idée, en l'absence de données factuelles robustes, c'est se caler à ce que nous faisons avec les traitements préventifs plus conventionnels, c'est-à-dire traiter entre 6 et 12 mois, ce qui est la durée de traitement et après, essayer d'arrêter le traitement pour voir si le patient est rentré dans une phase moins évolutive ou si nous avons eu un éventuel post-effet évoqué souvent avec le traitement de fond. Avec ces anticorps monoclonaux, un désavantage est que nous avons l'impression que quand nous reprenons le traitement, après avoir effectué le sevrage, nous récupérons assez vite l'effet thérapeutique, ce qui est plus confortable pour les patients pour accepter le sevrage thérapeutique après une efficacité de 6 à 12 mois.

Avec la Société française des migraines et céphalées, nous sommes en train de réécrire nos recommandations. Il y a un bras anticorps. Nous serons probablement sur ce type de recommandation.

M. le P^r CLANET.- Vous n'avez pas insisté sur un élément qui me paraîtrait intéressant dans votre produit : il y a effectivement la possibilité de l'utiliser avec une injection trimestrielle. Dans votre pratique des essais, est-ce quelque chose à mettre au profit de ce traitement ?

M. le D^r ALEXANDRE, pour Teva.- Est-ce une question pour le Docteur Lanteri-Minet ?

M. le P^r CLANET.- Oui.

M. le D^r LANTERI-MINET, pour Teva. Initialement, je préférais l'injection mensuelle, au moins pour initier le traitement. Quand nous en discutons avec les patients, l'injection trimestrielle n'a pas vraiment leur assentiment. Pour l'instant, nous sommes sur une injection mensuelle plus favorable. Pourrions-nous faire des bascules après avoir initié le traitement mensuellement et passer au trimestriel, quand nous avons bien stabilisé la maladie et que le patient est en confiance avec ce traitement ? Je ne sais pas répondre à la question.

M^{me} le D^r GARNIER.- Pour rebondir sur ce protocole trimestriel, c'est peut-être parce que les patients tolèrent mal qu'il y ait trois injections différentes. À ce propos, je n'ai pas l'information. Dans ce protocole trimestriel, comment étaient administrées les injections ? Est-ce les trois le même jour ou à trois jours successifs ?

M. le D^r ALEXANDRE, pour Teva.- Vous avez raison, c'est trois injections le même jour à des endroits différents. La tolérance est bonne, comme avec d'autres anticorps monoclonaux. Il y a une petite réaction locale et les patients sont sous ces trois injections pour trois mois. Au bout de trois mois, ils faisaient trois autres injections.

M. LE PRÉSIDENT.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires de la part de la Commission ?

(Réponse négative)

A priori, pas. Je n'en ai pas spécialement. Merci de votre participation, de votre présence et de votre présentation. Merci beaucoup.

(Les représentants de Teva santé quitte la web réunion.)

M. le Pr CLANET.- Ce n'est pas souvent qu'un laboratoire vient présenter la démolition de l'autre produit. Ils ont remis en question le problème de la qualité de vie. Le dossier d'EMGALITY est plus robuste. Il y avait cinq études, dont une de tolérance au long cours. Ce que nous avons retenu, c'était sur tous les problèmes de qualité de vie. Comme c'était des éléments déterminants, notamment le sous-score, nous avons interrogé Antoine Vanier, notre spécialiste en termes de qualité de vie. J'aimerais qu'il nous dise un mot sur les raisons pour lesquelles nous avons donné un petit plus, un SMR important. Nous avons discuté ce qu'il fallait valoriser dans le contexte de l'évaluation de ces dossiers.

Antoine, si tu peux dire un peu ce que tu pensais de ces éléments.

M. le Dr VANIER.- Dans EMGALITY, il y a eu une évaluation faite selon un critère secondaire hiérarchisé. Certes, ils n'ont pas utilisé l'ensemble de l'échelle, mais une dimension, car le MSQ est composé de trois dimensions différentes. C'est un profil de trois scores. Ils ont décidé de n'en inclure qu'un seul, probablement pour ne pas déraisonnablement augmenter la multiplicité des tests, donc je pense qu'ils ont choisi le domaine qui leur paraissait le plus important. En tout cas, ils ont montré une variation sur ce domaine. C'est un résultat confirmatoire et non pas exploratoire, contrairement aux résultats d'AJOVY. Par ailleurs, le MSQ est une échelle qui a une bonne valeur dans le domaine de la migraine. En plus, la variation cliniquement pertinente est connue. Dans EMGALITY, c'était supérieur.

La différence entre les deux, c'est que dans EMGALITY, c'est une démonstration faite là où dans FOCUS, c'étaient des critères exploratoires.

Après, je trouve juste que le laboratoire à la fin mette en avant que la doctrine crée un peu de confusion sur la place accordée. Nous avons un peu rédigé la doctrine très orientée cancérologie où, vu que le critère principal est de la survie, dans ce cas, la qualité de vie fait la différence sur l'ASMR. Ils pointent le fait que sur la doctrine, nous ne sommes pas si au clair sur comment valoriser ces résultats dans le SMR par rapport à l'ASMR.

Autant je suis d'accord qu'il n'y a pas de doute sur le fait que, dans EMGALITY, la démonstration sur le gain en qualité de vie est plus robuste, puisque cela a été confirmé, cela a été correctement fait et c'est cliniquement pertinent ; autant je ne suis pas totalement au clair si au final, indépendamment d'EMGALITY, cela justifie ou pas d'avoir dégradé le SMR. Je ne sais pas au final.

J'avoue qu'ils ont un peu pointé des choses pas si simples que cela sur la doctrine.

Je trouve aussi que dans leur diaporama, il y a des choses plus ou moins bizarres. Ils commencent par dire que les échelles n'ont pas de place, puis que c'est important. Ils disent que pour EMGALITY, ce n'était pas hiérarchisé alors que cela l'était. Ils disent aussi qu'il n'y a pas eu de comparaison indirecte et ils la font de manière sauvage. Il faut savoir. Si on ne peut pas la faire, on ne peut pas la faire et on ne la fait pas dans les diapositives.

Je n'arrive pas à répondre. Même en ne regardant pas EMGALITY, est-ce qu'ici, les résultats démontrés en soi justifient un SMR modéré seulement ?

Je suis d'accord que, sur EMGALITY, la démonstration en termes de qualité de vie était meilleure.

M. le P^r CLANET. - Je reviens sur l'historique. Nous avons beaucoup discuté cela lors de la réévaluation du médicament. Nous avons trois médicaments. Nous étions tenus par le premier, l'évaluation sur le SMR d'AIMOVIG où nous avons proposé un SMR modéré, dans la mesure où il n'y avait pas de comparateur et où il y a incontestablement une efficacité thérapeutique, mais l'amplitude de l'effet n'est pas extraordinaire. C'est pourquoi nous avons mis SMR modéré à AIMOVIG.

Quand nous avons vu les deux autres, la question était de savoir si nous alignions les SMR sur les SMR modéré et comment mettre à EMGALITY un peu plus. Est-ce que nous mettons un SMR modéré et un ASMR IV, comme les autres, car ils ont la même intensité d'effet ? Nous avons beaucoup discuté cela. Nous l'avons rapporté sur le SMR.

Effectivement, je suis d'accord avec toi sur l'ambiguïté, sur les sujets. L'effet thérapeutique dans les trois médicaments, dans l'amplitude, est à peu près le même. Il n'est pas intense. Deuxièmement, il y en a un qui en raison de la qualité de vie (et c'est un des rares dossiers avec un plus sur la qualité de vie) est à valoir par rapport aux autres. Nous avons pris la décision en juillet. Je suis d'accord, nous aurions pu faire différemment. J'ai l'impression que nous sommes un peu bloqués par ce que nous avons fait dans l'historique. Je ne sais pas ce que vous en pensez.

M^{me} KONE, pour la HAS. - La doctrine fait un focus sur la qualité de vie, sur la possibilité lorsqu'il y a une démonstration d'un gain sur la qualité de vie de compter l'ASMR au-dessus de V, mais dans le SMR, quand on apprécie la quantité d'effet dans le médicament, nous prenons en compte les données d'efficacité clinique, de tolérance et de qualité de vie.

Compter à la baisse du SMR, nous pouvons le faire sur la base du fait que les données de qualité de vie sont exploratoires. La doctrine vous laisse cette possibilité. Vous pouvez utiliser les données de qualité de vie pour l'ASMR et le SMR.

M. le D^r VANIER. - Dans ce cas, dans EMGALITY, sur ce côté, la démonstration est un peu meilleure.

D'un autre côté, ils ont montré que dans FOCUS, il y avait un critère secondaire autre. Finalement, sur les critères secondaires, un a été utilisé dans une étude et pas l'autre, et dans l'autre, il y a la qualité de vie et pas dans l'autre. Est-ce que cela justifie des SMR différents ou pas ? C'est la question.

M. le P^r CLANET.- Il y a le dossier et dans le dossier d'EMGALITY, il y a cinq études de phase III dans la migraine. Il y en a deux dans la migraine épisodique et une dans la migraine chronique. Il y a l'étude qui a permis d'avoir le remboursement et une étude de tolérance de long cours. Le dossier d'EMGALITY est effectivement plus dense et plus fourni sur les bénéfices dans la population des migraineux en général et sur la tolérance.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Nous avons des exemples de dossier où vous avez baissé le SMR sur la base de la qualité de la démonstration, inférieure avec un médicament par rapport aux autres produits de la classe. Il y a plein de cas comme cela, où le SMR a été qualifié de modéré là où les autres ont important, parce que la qualité du dossier était moins bonne que les autres.

M. le P^r CLANET.- C'est ce que pensait Bruno Brochet, l'expert extérieur.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je reprends l'historique de la doctrine. Je trouve délicat de venir vous opposer une incohérence sur votre doctrine aujourd'hui. L'historique de la doctrine est qu'il y avait une demande extrêmement forte des industriels de reconnaître la qualité de vie dans un contexte où il considérait que vous ne la reconnaissiez pas assez. Cette demande passait aussi par des reconnaissances par l'ASMR, par le prix pour l'industriel en termes de conséquences. Du coup, la CT a voulu axer sur le fait qu'elle prenait en compte la qualité de vie dans l'ASMR dès lors qu'il y avait des niveaux de preuve suffisants et que c'était toujours en complément des données d'efficacité et de tolérance. La doctrine écrit que les données de qualité de vie contribuent à l'évaluation de l'effet clinique du médicament, SMR ou ASMR, et derrière nous déroulons l'ASMR pour expliquer qu'il y avait une volonté de votre part de cibler l'ASMR, mais cela n'exclut absolument pas le SMR et c'est fait depuis très longtemps.

M. le P^r GUILLOT.- Nous avons aligné sur AIMOVIG, mais j'ai l'impression que le dossier AIMOVIG était encore moins bon que celui-là. Mes souvenirs sont bons et si je regarde le relevé d'avis. Avons-nous été gentils avec AIMOVIG ?

M. le P^r CLANET.- Non, je crois que pour AIMOVIG, dans la population correspondante, c'était équivalent dans les effets thérapeutiques, dans la population de ces patients. D'ailleurs, je pense que nous avons pris le SMR dans la population que nous avons retenue dans AIMOVIG. Nous avons pris la même population que dans EMGALITY et la même dans le troisième, celui que nous évaluons aujourd'hui. Mais nous pouvons demander éventuellement à celui qui avait évalué AIMOVIG dans le SEM, mais je n'ai pas le sentiment qu'il y ait une grande différence. Dans les effets thérapeutiques, c'est équivalent.

M. le P^r GUILLOT.- C'était 1,5 jour de moins de crises.

M. le P^r CLANET.- C'est pareil.

M. le P^r GUILLOT.- Nous ne sommes pas à 3 ?

M. le P^r CLANET.- Non, je vais regarder précisément. Si vous avez les points chiffrés en tête...

M. le P^r GUILLOT.- C'est une question de cohérence. Il y a un gradient sur ces trois produits et nous en avons aligné deux. Nous sommes dans le détail.

M. le P^r CLANET.- Je ne pense pas.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Nous nous méfions des comparaisons sauvages. Dans l'étude versus placebo, la quantité d'effet était modeste. En variation du nombre de jours de migraine par mois, nous étions à -1,04 à 1,85 jour, selon la dose, chez les patients ayant plus de huit jours de migraine par mois.

[REDACTED], pour la HAS.- J'ai fait un partage d'écran. Je ne sais pas si vous voyez.

M. le P^r GUILLOT.- Super, c'est très clair.

M. LE PRÉSIDENT.- Les différences sont à la marge.

M. le P^r CLANET.- C'est pareil. Je vous rappelle que nous avons eu également la présentation de Bruno Brochet. Il avait fait également ces comparaisons. C'est pareil. Bien sûr, c'est sauvage, mais c'est dans le même ordre d'efficacité.

M. le P^r DUFOUR.- La discussion tourne autour de la qualité de vie. J'ai compris que dans une étude, c'était un critère hiérarchisé, ce qui a plus de valeur, et dans l'autre, c'était exploratoire. Dans les deux cas de figure, on n'explore pas les mêmes domaines. Cela ne change-t-il pas notre vision ? Dans l'étude CONQUER, c'est un critère secondaire hiérarchisé, seul le domaine restrictif est étudié. Est-ce que les deux autres domaines n'ont pas d'intérêt ? Je n'ai pas d'avis. Je demande le vôtre puisque nous faisons une différence sur des critères qui ne sont pas jugés de la même façon.

M. le P^r CLANET.- Antoine peut donner la réponse. Nous avons beaucoup discuté cette question lors du rapport. Antoine, tu avais revu l'ensemble des dossiers. J'avais posé la question de savoir si en utilisant uniquement ce domaine, cela avait de la pertinence. Je crois que ton analyse était favorable, positive.

M. le D^r VANIER.- Effectivement. Oui, les autres domaines ont quand même de la valeur. Bien évidemment. J'avais quand même un peu la sensation, en voyant la structure du MSQ, que c'était le domaine un peu majoritaire. En tout cas, ce n'est pas une sélection d'items qui détruisent une dimension.

Après, effectivement, tous les domaines sont évalués dans l'autre étude seulement en exploratoire. Être capable spécifiquement de trancher sur « au final, un domaine qui a été confirmé », est-ce mieux ou moins bien que « trois domaines seulement explorés » ? Dans la présentation, à part avoir présenté ce fait, ils n'ont pas discuté du contenu et de la pertinence de ces domaines vis-à-vis de la pathologie et du cas plus prépondérant.

En regardant le questionnaire et sa structuration, j'avais l'impression que le domaine restrictif était quand même le domaine majeur puisque c'est celui qui évalue l'impact de la migraine sur l'impossibilité de participer à tout un tas d'activités. En nombre d'items, il y en a plus que les autres. J'ai la sensation qu'ils avaient pris le domaine le plus majeur du questionnaire. Pour ce qui est d'être capables de faire de la pondération entre les trois domaines, eux-mêmes n'ont pas répondu à la question.

M. LE PRÉSIDENT.- Les derniers commentaires vont dans le même sens du fait d'une possibilité d'alignement des trois. Cela ne me choque pas. Sarah et Mathilde ont-elles des commentaires ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'est un alignement d'AIMOVIG et d'AJOVY, et EMGALITY qui a des données plus robustes en qualité de vie le garder important, c'est cela ? Si nous avons bien compris, par cohérence pour nos évaluations, l'option serait de garder le SMR modéré à AJOVY, comme pour AIMOVIG, puisque les données sont similaires et qu'il n'y a pas de démonstration robuste de qualité de vie. Pour EMGALITY, il y a une démonstration robuste sur un item de l'échelle qui semble cliniquement pertinent et donc de lui garder son SMR important.

C'est un alignement de deux biothérapies et non pas des trois.

M. le P^r CLANET.- C'est ce que nous avons décidé lors de l'évaluation. Je pense qu'il y a un petit plus. Je pense qu'il faut le valoriser. Les gens l'utilisent comme ils le veulent.

Je suis pour ne pas le modifier. Nous avons déjà discuté longuement sur le sujet. Je ne suis pas convaincu par la présentation faite par Teva qui est une comparaison indirecte sauvage et qui consiste à essayer de démolir le dossier voisin au lieu de valoriser le sien.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis d'accord, c'est assez irritant.

M. le P^r CLANET.- Après, si nous le regardons de façon empirique, ils ont des effets thérapeutiques d'intensité voisine. Je pense que nous en verrons d'autres. D'autres médicaments arrivent sur le sujet dans les prochains mois.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela risque de faire jurisprudence.

Je propose de voter soit de maintenir exactement l'évaluation et si c'était non, nous voterons les niveaux de SMR. Vous êtes d'accord ?

Donc maintien ou non de l'évaluation précédente.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Maintien de l'évaluation : 12 voix

Non-maintien de l'évaluation : 5 voix

Abstention : 2

M^{me} GATTULLI pour la HAS. - C'est le maintien.

M^{me} KONE, pour la HAS. - Il y avait des observations. [REDACTED] peut partager son écran.

[REDACTED], **pour la HAS.** - Il y avait une première observation sur le paragraphe ASMR en page 3. Le laboratoire fait remarquer que le critère principal de l'étude HALO CM est la variation mensuelle du nombre de jours de céphalées d'intensité au moins modérée.

Dans la mesure où dans cette étude, la variation du nombre de jours mensuels de migraine qui est le critère le plus pertinent au regard de l'indication AMM et celle proposée au remboursement est un critère secondaire hiérarchisé et non le critère principal de l'étude, nous proposons de rectifier le cas paragraphe en conséquence en précisant les résultats. Dans l'avis actuel, c'est surligné en bleu. Ce serait rectifié par ce qui est surligné en jaune avec la variation du nombre de jours mensuels de migraine, précisée, qui était un critère de jugement secondaire hiérarchisé.

Il y avait une deuxième remarque sur le paragraphe SMR où il est écrit que des données de qualité de vie étaient uniquement exploratoires. Le laboratoire souhaiterait préciser que ce caractère exploratoire concerne les patients en échec de deux à quatre classes de traitements prophylactiques et de retirer le terme « uniquement » à exploratoire.

Nous proposons d'accepter l'ajout sur les patients en échec de deux à quatre classes de traitements, mais de garder le terme « uniquement exploratoire » puisque tel est le cas.

De la même façon, nous remplaçons le paragraphe bleu par le jaune.

M. le P^r CLANET. - Faut-il maintenant « uniquement » ? On peut simplement mettre « des données de qualité de vie exploratoires ».

M^{me} KONE, pour la HAS. - Vous avez raison.

M. LE PRÉSIDENT. - Tout à fait d'accord.

[REDACTED], **pour la HAS.** - Les autres observations ont été abordées en audition. Nous n'allons pas changer, puisque vous avez maintenu l'avis sur « privilégier EMGALITY ». Ils voulaient retirer le paragraphe sur « l'option à privilégier » pour EMGALITY et passer d'un SMR modéré à important.

M. le P^r CLANET. - Je pense que c'est excessif de le mettre comme cela. Je pense qu'il ne faut pas dire qu'il est à privilégier. Nous en avons discuté en bureau. Il faut dire simplement que les données d'EMGALITY sont plus robustes. C'est tout. Donc d'être factuel.

M^{me} le P^r DEGOS. - Oui, nous l'avions dit au bureau.

M^{me} KONE, pour la HAS. - Très bien.

██████████, pour la HAS.- Nous retirons la notion d'option à privilégier.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, ce n'est pas correct de le mettre.

██████████, pour la HAS.- Nous précisons que les données sur la qualité de vie sont plus robustes.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui.

M. le P^r CLANET.- Vous me l'enverrez, si cela ne vous dérange pas.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Oui.

██████████, pour la HAS.- Bien sûr. Merci.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Il faut voter sur les observations, oui ou non.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous votons globalement sur l'ensemble des modifications proposées.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour les modifications : 19 voix (unanimité).

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire