



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 27 octobre 2021

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. BOTOX – Examen – Extension d’indication

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n’y a pas de déport. Bruno Brochet a des liens avec l’un des comparateurs, mais compte tenu de sa compétence particulière ainsi que des recherches infructueuses pour trouver d’autres experts de compétence au moins équivalente et présentant moins de liens d’intérêt, nous avons procédé au recrutement de Monsieur Brochet dans le cadre de l’audition permise par la charte d’expertise sanitaire. Je le fais entrer.

(Bruno Brochet rejoint la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour, Monsieur Brochet. Merci de vous joindre à nous pour l’évaluation de BOTOX. Nous allons d’abord donner la parole à notre chef de projet. Ensuite nous vous donnerons la parole, puis au Professeur Sylvie Chevret pour l’évaluation de la méthodologie. Il y a aussi une association qui a une contribution la voix des migraineux. Ensuite, nous discuterons avec vous.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous allez voir la demande d’extension d’indication des spécialités BOTOX ALLERGAN, spécialités à base de toxine botulique A, sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités. L’extension d’indication est en traitement prophylactique de la migraine chronique chez des patients adultes qui n’ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements prophylactiques de la migraine, correspondant donc à une place en dernière intention.

La migraine chronique est définie par les patients présentant au moins 15 jours de céphalées par mois, dont au moins 8 jours de migraine par mois. Actuellement, les spécialités BOTOX sont agréées aux collectivités dans l’ensemble de leurs indications. Elles ont obtenu l’AMM dans cette extension d’indication le 11 mai 2021.

Le dossier du laboratoire repose principalement sur deux études pivot de phase 3, les études PREEMPT 1 et PREEMPT 2, qui ont été réalisées entre 2006 et 2008, qui sont des études de schéma similaire multicentriques, contrôlées versus placebo et randomisées en double aveugle en groupes parallèles, et dont l’objectif a été d’évaluer l’efficacité et la tolérance de BOTOX en traitement prophylactique chez des patients adultes atteints de migraine chronique.

Le laboratoire a également déposé une revue systématique et méta-analyse dont l’objectif était de synthétiser qualitativement les données d’efficacité en vie réelle de BOTOX. Nous avons donc sollicité Madame Chevret sur ce point. Il y avait également d’autres données qui avaient été déposées mais qui n’ont pas été détaillées dans l’avis, notamment une analyse combinée post hoc des deux études PREEMPT 1 et 2, et de deux études de phase 4, COMPEL, qui était une étude non comparative évaluant le BOTOX à 2 ans, et une étude de phase 4 qui était une étude contrôlée versus topiramate.

Pour ce dossier, le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique avec une place pour le médicament en tant qu’option médicamenteuse pour les patients \$ intolérants aux autres traitements prophylactiques oraux

de la migraine, donc une place restreinte par rapport à l'AMM. Ils se positionnent notamment en tant qu'alternative aux anti-CGRP, que la commission a évalués tout récemment, en 2019 et 2020. Pour ce dossier, comme vous l'avez précisé, nous avons sollicité le Professeur Brochet. Sylvie Chevet nous présentera également son rapport, et nous avons l'association La voix des migraineux. Je leur laisse la parole.

Pierre Cochat, le Président.- C'est à vous, Monsieur Brochet.

Bruno Brochet.- Merci. J'avais envoyé des diapositives.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je les partage.

Bruno Brochet.- Le dossier concerne la migraine chronique. Vous savez que la migraine est une pathologie très fréquente, mais la migraine chronique correspond à un sous-groupe de patients qui ont un nombre élevé de migraines par mois, ce qui correspond à une prévalence d'environ 2 % dans la population française.

Le handicap lié à la migraine chronique est beaucoup plus important que celui de la migraine épisode habituelle, et en particulier un nombre important de patients sont en surconsommation médicamenteuse.

Comme cela a été dit, il y a eu deux essais de phase 3, les études PREEMPT 1 et PREEMPT 2, versus placebo, de la toxine botulique. Il a été réalisé une analyse combinée de ces deux études, qui a été également présentée.

Il y a eu deux analyses post hoc, mais dont nous ne parlerons pas, qui concernaient un sous-groupe de patients ayant déjà reçu un traitement prophylactique de la migraine antérieur.

Le critère d'évaluation dans l'étude PREEMPT 1 était le nombre d'épisodes de céphalée par mois, qui n'est pas un critère très habituel. Les deux critères les plus habituels sont le nombre de jours de céphalées par mois et le nombre de jours de migraines par mois. Ce sont actuellement les plus utilisés.

Nous disposons du nombre de jours de céphalées par mois, qui était le critère principal pour PREEMPT 2 et pour la combinaison des deux études. Nous disposons également des données sur le nombre de jours de migraine.

Quand on regarde les résultats concernant l'étude PREEMPT 1, le résultat n'était pas significatif sur le critère qu'ils avaient utilisé, le nombre de céphalées. Par contre, il l'était pour le nombre de jours de migraines et le nombre de jours de céphalées, avec une différence par rapport au placebo de 1,5 jour. Dans l'étude PREEMPT 2, la différence était également significative, de 2,3 jours. Les chiffres sont à peu près les mêmes pour le nombre de jours de migraine. Dans l'analyse combinée, la réduction est de 2 jours en moyenne pour ces deux paramètres.

Ces résultats sont intéressants mais sont à mettre en perspective avec la stratégie thérapeutique.

Actuellement, la stratégie thérapeutique est d'utiliser, dans la migraine chronique, en première intention, les traitements prophylactiques habituels de la migraine de première ligne, qui sont habituellement très peu efficaces. La plupart des patients sont en échec de ces traitements de première ligne. Généralement, ils ont déjà eu ces traitements auparavant. Ensuite, intervient le topiramate, qui a fait l'objet d'une étude contre placebo, l'étude de Silberstein, il y a maintenant pas mal d'années, et qui a montré un effet positif pas très important. Le problème du topiramate est que son efficacité est assez modérée et que sa tolérance est généralement assez médiocre. Ce traitement est souvent essayé mais rarement maintenu.

Si nous comparons les résultats de BOTOX avec les anti-CGRP, sur cet histogramme j'ai représenté en bleu le nombre de jours de migraine par mois dans la période avant la randomisation, ce qui permet de comparer les études puisque les migraines chroniques chez ces patients étaient variables. En orange, vous avez la différence avec le placebo, qui était le critère utilisé, et en gris vous avez le pourcentage d'amélioration, qui permet de comparer les études.

Vous avez à gauche PREEMPT 1 et PREEMPT 2 et la combinaison. Vous voyez qu'il y a un pourcentage d'amélioration qui allait de 10 % à 13 %.

Pour AJOVY, donc l'anti-CGRP, dans l'étude migraine chronique HALO, on était aux alentours de 13 % d'amélioration également. Pour REGAIN, l'étude également dans la migraine chronique d'EMGALITY, dans la même indication, nous avions à peu près 10 % d'amélioration. Globalement, avec le BOTOX, on se trouve dans un niveau d'efficacité assez comparable et au moins aussi bon qu'avec les anti-CGRP, avec une tolérance qui est bonne.

En termes d'effets secondaires, les deux seuls effets secondaires qui se rencontrent de façon relativement fréquente sont des douleurs cervicales, et parfois une ptose transitoire de vertèbres, qui est connue aussi quand on utilise le BOTOX pour le traitement du blépharospasme, qui est généralement transitoire et qui pose peu de problèmes. Il n'y a pas d'autre effet secondaire particulier.

La particularité du BOTOX est qu'il est administré en milieu hospitalier, bien sûr. Il y a déjà des centres qui sont expérimentés dans l'administration de ce traitement.

En conclusion, quand on regarde ces études globalement en termes d'efficacité, et quand on compare avec les résultats des autres traitements disponibles et compte tenu de la gravité de la migraine chronique, on peut dire qu'indéniablement, le BOTOX, qui est d'ailleurs utilisé dans beaucoup de pays européens actuellement, apporte un plus dans la prise en charge de la migraine chronique. C'est pour cela que chez les patients qui sont en échec ou intolérants aux autres traitements prophylactiques oraux de la migraine, je suis assez d'accord pour un SMR important. Je pense que c'est justifié, compte tenu de la gravité de la pathologie et de l'efficacité du traitement.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Sylvie Chevret ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'ai regardé la méta-analyse qui a été présentée. En fait, c'est une revue systématique de données de vie réelle qui n'a pas pour objectif de comparer

l'effet du BOTOX à l'effet d'un autre traitement, mais simplement de faire des comparaisons de vie réelle à des données de cohorte, pour lesquelles des estimations avant/après sont produites sur environ une dizaine de critères de jugement, dont ceux dont vous avez parlé, le nombre de jours de céphalées par mois ou le nombre de jours avec migraine chaque mois.

Ce qui m'a frappé, c'est que ce n'est qu'un catalogue. Il y a 74 pages de forest plots, où ces 12 critères vont être présentés sur les études disponibles. À part pour le nombre de jours avec céphalées ou migraine, où il y a quand même une dizaine d'études, il y a des critères pour lesquels il n'y a qu'une ou deux études qui sont rapportées.

Il y a des mesures d'hétérogénéité qui sont habituelles dans les méta-analyses, qui sont souvent significatives, ce qui a justifié l'utilisation de méta-analyses à effet aléatoire mais je ne vois pas trop l'objectif que cela peut avoir dans ce dossier que de montrer que les variations que l'on retrouve avec le BOTOX ont l'air d'être proches de celles que l'on observe dans la vie réelle.

Je voulais poser la question à l'expert. À votre avis, en quoi cela peut-il être en faveur de l'utilisation de ce traitement si l'on s'aperçoit que sur des données de vie réelle, par exemple à 6 mois, on a une variation rapportée de jours de céphalées qui diminuent ? Ce n'est pas clair pour moi. On ne sait pas avec quoi les sujets ont été traités. Sont-ils tous traités ?

Bruno Brochet.- Dans les études de vie réelle ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui. Je me suis demandé si les doses étaient toujours les mêmes. J'avais deux questions. L'usage de ce traitement est-il le même tout le temps et est-ce comparable d'une étude à l'autre en vie réelle ? Ensuite, est-ce que tous ces malades sont comparables ? Est-ce que l'hétérogénéité que l'on observe entre les études est liée à des cas-mix différents ? Est-ce que du fait d'être migraineux chronique il y a quand même des niveaux de sévérité différents ?

Bruno Brochet.- Le traitement par BOTOX est très standardisé. Il y a un nombre de points d'injection qui est toujours le même, avec des muscles qui sont toujours les mêmes. Le protocole est très standardisé, que ce soit en vie réelle ou dans les études. Ensuite, les études de vie réelle sont forcément hétérogènes. Je trouve qu'elles apportent essentiellement une indication sur deux points : le maintien d'une bonne tolérance à long terme et un certain maintien de l'efficacité. Après, sur l'ampleur du résultat, je pense qu'il faut surtout regarder les études contrôlées, qui sont plus intéressantes pour voir l'efficacité.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, d'autant plus que le nombre d'études avec des données à 6 mois ou 12 mois devient de plus en plus faible quand on a un recul de plus en plus grand, même sur les données en vie réelle.

Pierre Cochat, le Président.- Il y a une contribution d'association, puis nous passerons aux questions.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Il s'agit de La voix des migraineux, une association qui a plus de 10 ans, qui est non agréée et qui a 23 bénévoles. Elle touche en réalité beaucoup de gens dans la zone francophone, peut-être plus de 10 000 personnes, et elle est très connectée

au niveau international sur le sujet, y compris avec d'autres associations de patients notamment nord-américaines.

Ils s'appuient notamment sur des sondages qui ont été faits en janvier 2020 auprès d'une population assez large, puisqu'ils ont 867 réponses. Ils ont réduit ce sondage aux gens qui avaient plus de 4 crises par jour. Ils ont eu 660 réponses, avec 3 groupes : de 4 à 8 jours, de 8 à 14 jours et 15 jours. Ce sont donc des migraineux épisodiques, sévères ou chroniques.

Il y a également une étude réalisée en milieu universitaire en février 2021 par l'IUT de Lille auprès d'étudiants de Lille, Grenoble et Montpellier. Ils ont eu 570 réponses d'étudiants se déclarant migraineux. Ils reconnaissent eux-mêmes qu'ils ont sans doute un biais vers des migraineux plus sévères, mais c'est quand même très représentatif.

Concernant l'impact de la maladie et le fardeau de la maladie, en fin de compte il est extrêmement important puisque chez ceux qui avaient plus de 4 migraines par mois, 56 % des personnes seulement déclarent exercer un emploi, avec la migraine comme raison principale de perte d'emploi ou de difficulté.

Sur la vie privée, affective, sociale et familiale, les sondages montrent que c'est très important. 75 % des personnes doivent s'isoler dans une pièce noire lors des migraines. 83 % doivent se reposer. Ce qui est vraiment inquiétant au niveau psychologique, c'est que 15 % des sondés des études avouent avoir songé plus d'une fois au suicide, soit 3 fois plus que la moyenne en France, et seuls 15 % déclarent pouvoir profiter des petits bonheurs de la vie.

80 % des étudiants migraineux déclarent rencontrer des difficultés pour poursuivre leurs études. Ils disent que les témoignages sont consternants. Nombreux sont ceux qui ont été obligés d'arrêter leurs études, avec un accès aux soins problématique à cause d'un problème financier et de temps. 40 % n'ont pas reçu de diagnostic formel et 30 % n'ont suivi des traitements que très sporadiquement. 40 % d'entre eux, pour parler toujours des étudiants, souffrent d'au moins 15 migraines par mois.

Concernant le BOTOX et les attentes, il y a un passage intéressant puisqu'ils disent que l'action des traitements sur la migraine a été découverte de manière empirique, que les études peinent à démontrer des mécanismes d'action et sont trop peu nombreuses pour être convaincantes. Ils citent une étude du BMJ de 2017 qui montre que seules 16 % des prescriptions d'antidépresseurs hors indication étaient étayées par des publications scientifiques. Ils citent le topiramate, qui est le seul antiépileptique qui ait eu une étude dans l'indication migraineuse, mais seulement ces études mettent en évidence des résultats faibles, chez des malades chroniques qui sont par ailleurs souvent exclus des études. Par exemple en 2013, l'efficacité du topiramate a été réalisée uniquement sur des patients non chroniques, avec moins de 15 jours de migraine par mois. Par ailleurs, il y avait des effets secondaires notables en comparaison avec le BOTOX, nous allons y revenir.

Concernant les traitements de fond, beaucoup de patients renoncent à consulter et sont découragés par les échecs des traitements à répétition. Il y a des risques de surdosage dont nous avons déjà parlé.

Par ailleurs, la prise par voie orale représente un inconvénient. Il y a souvent des vomissements très fréquents pendant les crises. Ils indiquent aussi que le système digestif du migraineux étant perturbé, l'assimilation du traitement peut être affectée et le dosage réellement absorbé des médicaments est difficile à évaluer. Il y a une diminution de l'efficacité après quelques années.

Sur la migraine chronique spécifiquement, ils estiment que seuls 5 % des migraineux chroniques sont correctement pris en charge selon certaines statistiques, et trop peu de centres proposent une approche multidisciplinaire. Ils citent les recommandations de la HAS qui datent de 2004, et d'autres recommandations plus récentes de 2014, mais ils attendent de nouvelles recommandations de prise en charge de la migraine parce qu'évidemment, les traitements ont beaucoup évolué depuis 2004.

Au final, ils estiment que 45 000 migraineux chroniques sont sans alternative thérapeutique en France.

Sur le BOTOX, ils ont une expérience locale, mais il y a aussi le réseau international dont j'ai parlé. Localement, la majorité des patients ressent une amélioration à partir de la deuxième ou troisième injection. Contrairement aux autres traitements, les effets secondaires impactent peu ou pas la vie quotidienne, et la première injection amène surtout une diminution de la durée des crises et de l'intensité, ce qui est déjà énorme. Ils citent les forums américains, où les patients signalent avoir pu diminuer la prise de topiramate, vers l'arrêt total vers la seconde ou troisième injection, avec une amélioration majeure de la qualité de vie.

Quelques patients rapportent qu'il y a souvent un défaut de suivi, avec des injections qui ne sont pas appliquées dans le temps. Comme tous les traitements, cela ne réussit pas à tout le monde, évidemment. L'injection intramusculaire représente un avantage pour beaucoup de patients atteints de migraine chronique, puisqu'on parlait des nausées et des vomissements.

Enfin, dans les points encourageants, ils rappellent que c'est très utilisé dans la migraine chronique depuis 10 ans, et que le BOTOX est administré dans plus de 80 pays avec un recul rassurant et important.

Ils disent que l'administration du produit doit se faire par un professionnel préalablement formé sous peine d'échec, voire de problèmes plus graves. Ils ont soutenu la demande d'AMM car des chirurgiens esthétiques ou même des médecins n'ayant aucune expérience pratique de cette technique, sans aucun encadrement, profitent de la détresse des patients, qui par ailleurs ont tendance aussi à se tourner vers des médecines complémentaires.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. J'ajoute juste un mot, pour avoir été en contact, quand il y a eu la polémique sur AIMOVIG, avec des associations. Pour répondre à une réserve de je ne sais plus qui, deux jours par mois de moins, c'est vraiment très important pour eux. En tout cas, c'est ce que j'ai retenu.

Bruno Brochet.- On peut dire que dans les études, il y avait un critère de qualité de vie qui était positif.

Pierre Cochat, le Président.- Tout à fait. Nous avons plusieurs questions Francis Bonnet ?

Francis Bonnet, membre de la CT.- En dehors du nombre de crises, avons-nous une idée de l'intensité des crises ? Y a-t-il un impact sur l'intensité et la durée des crises ?

Deuxièmement, en ce qui concerne les études en vie réelle, finalement, en tant que traitement préventif, est-ce que les patients prennent du BOTOX uniquement, ou est-ce qu'ils ont du BOTOX en plus des autres traitements préventifs dont on a parlé et qui sont plus ou moins efficaces ?

Bruno Brochet.- Je peux répondre à la première question. À ma connaissance, si je me souviens bien, il n'y avait pas de critère sur la durée des crises. Il y avait le nombre de céphalées, le nombre de jours de céphalées, le nombre de jours de migraine, puis les critères de type HIT-6, qui est le critère de qualité de vie, et une autre échelle de qualité de vie.

Pour la seconde question, je ne pourrais pas vous répondre.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Sur les données que j'ai en vie réelle, sur tous les critères qui sont rapportés il n'y a rien qui concerne la durée des crises. Il y a des critères dont je ne n'ai pas parlé, je ne sais pas si vous les connaissez, sur le score HIT-6. Ils quantifiaient aussi la fréquence des jours de maux de tête ou de migraine sévères ou modérés, comme s'il y avait une échelle de cotation de la sévérité des migraines, mais jamais en parlant de la durée. Enfin, comme je vous le disais tout à l'heure, même si je l'ai peut-être mal exprimé, il n'y a absolument rien sur les thérapeutiques reçues, que ce soit la description du BOTOX lui-même ou les traitements alternatifs, dans ces données de vie réelle. En tout cas, dans le rapport, rien n'est décrit.

Bruno Brochet.- Je complète un peu. Dans l'étude PREEMPT 2, il y avait le nombre total cumulé d'heures de céphalées pendant les jours avec céphalées, qui était très en faveur du traitement.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Quand on dit que l'on s'améliore après deux voire trois injections, en sachant qu'il y a trois mois entre chaque injection, cela veut dire que l'amélioration a lieu au bout de six mois ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Non, en tout cas dans la vie réelle on voit les variations de la fréquence de jours de migraine par mois, donc c'est comptabilisé sur un mois.

Bruno Brochet.- L'amélioration commence et est significative à 24 semaines, mais elle est plus importante à 56.

Pierre Cochat, le Président.- Michel Clanet ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Merci de ton rapport, Bruno. J'ai trois questions courtes. As-tu une idée du mécanisme d'action de la toxine botulique ? C'est ma première question.

Est-il admissible actuellement, dans les essais thérapeutiques dans la migraine chronique, d'inclure des patients qui sont en abus médicamenteux ? C'est ma deuxième question.

Enfin, je pense que tu as répondu en partie à ma troisième question, y a-t-il des recommandations européennes dans lesquelles l'utilisation de la toxine botulique est préconisée ?

Bruno Brochet.- Pour ta première question sur le mécanisme d'action, au début il était évoqué un mécanisme d'action myorelaxant, vu que la toxine agit en induisant une paralysie musculaire. Il y a probablement une interruption de circuits avec le système trigémino-vasculaire au niveau céphalique, mais je crois que l'on n'a pas d'explication complète sur le mode d'action de la migraine.

Ta deuxième question portait sur l'inclusion des patients avec abus médicamenteux dans les études. Dans toutes les études, y compris l'étude du topiramate, puisque l'association de patients parlait d'une étude sur les migraines épisodiques mais il y a bien eu une étude sur les migraines chroniques avec le topiramate, il y avait une part non négligeable de patients en abus médicamenteux. Dans les études PREEMPT également, il y avait une part non négligeable de patients en abus médicamenteux. L'abus médicamenteux est fréquent dans le cadre des migraines chroniques.

Pour les recommandations, la Société française d'études des migraines et céphalées a présenté il y a quinze jours à la Société française de neurologie ses recommandations sur la prise en charge de traitements de la migraine. Parmi ces recommandations, il y a le BOTOX. Je les avais mises dans mon rapport. Au point de vue européen, je ne pourrais pas te répondre.

Pierre Cochat, le Président.- Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Si j'ai bien compris, la technique consiste en des injections en 31 sites particuliers à chaque fois. Est-ce bien cela ?

Bruno Brochet.- Oui, je crois.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Ce sont 31 sites spécifiques. Cela pose des problèmes de reproductibilité, parce que je suppose que ce n'est pas complètement trivial, à la fois pour la localisation des sites et pour les techniques d'injection.

Bruno Brochet.- Ce sont 31 à 39 injections à dose fixe au niveau de 7 zones musculaires spécifiques de la tête et du cou.

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est bien ce que j'avais lu. À mon sens, il y a un problème de reproductibilité dans le temps, d'un centre à l'autre et d'un praticien à l'autre, d'une technique aussi complexe.

Bruno Brochet.- Oui, alors c'est un peu comparable à ce qui est fait dans les autres utilisations de la toxine botulique dans les mouvements anormaux. Ce sont des praticiens expérimentés qui font cela régulièrement. Certains utilisent des repérages électromyographiques, d'autres non, mais les zones d'injection sont très bien identifiées. Je partage ce qui a été dit par l'association de patients, il faut des praticiens expérimentés dans la technique. Ceci étant dit, l'injection est aisément reproductible pour des gens qui en ont l'expérience.

Pierre Cochat, le Président.- Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ma question sur le mécanisme a déjà été posée. Je voulais également savoir comment vous positionniez le BOTOX par rapport aux autres traitements de fond. Deuxièmement, est-il prévu que ce soit réservé à des centres spécialisés ? Je suppose qu'il va y avoir une dissémination naturelle, compte tenu de la disponibilité du BOTOX pour des utilisations esthétiques.

Bruno Brochet.- Pour répondre à la deuxième question, je ne sais pas si c'est prévu dans des centres spécialisés. Il faut que ce soit réservé à des médecins qui ont l'habitude, bien sûr. Habituellement, cela se fait en milieu hospitalier dans des services d'exploration fonctionnelle et neurologique, ou de neurologie, ou dans des structures de traitement de la douleur. C'est là que cela doit se faire, je pense.

En ce qui concerne votre question sur le positionnement, par rapport aux traitements oraux, en dehors du topiramate les autres traitements oraux n'ont pas d'efficacité dans le traitement de la migraine chronique. Il y a une étude qui a essayé d'ajouter du propranolol, qui est le traitement de première ligne de référence dans la migraine épisodique, au topiramate. C'est une étude réalisée également par Silberstein. Cette étude n'avait pas montré du tout d'effet additif du propranolol. Il semble vraiment que les traitements de première ligne n'ont aucune efficacité.

Comme je l'avais dit, le topiramate est actuellement le traitement recommandé en première intention dans les migraines chroniques, et les migraines chroniques représentent une part des indications des anti-CGRP. Il me semble qu'après un essai du topiramate, si c'est mal toléré et/ou inefficace, le botox est une alternative aux anti-CGRP. Je pense que la tolérance est bonne. Il n'y a pas les effets et les risques particuliers, notamment vasculaires, que l'on peut avoir avec les anti-CGRP. C'est un traitement dont on peut bien surveiller l'administration et le suivi, puisqu'il est pratiqué en milieu hospitalier. Je pense que c'est une alternative intéressante aux anti-CGRP dans la migraine chronique.

Pierre Cochat, le Président.- Il n'y a pas d'autre question. Merci beaucoup pour votre temps, votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci de vous déconnecter. Au revoir.

Bruno Brochet.- Au revoir.

(Bruno Brochet quitte la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Avez-vous des commentaires additionnels ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Il faut voir ce qu'il vient de dire à la fin. Par rapport aux anti-CGRP, nous avons considéré que l'intensité de l'effet de ces médicaments était modeste, et que c'était un SMR modéré et non pas un SMR important. Je pense que considérer que c'est un SMR important et le placer au-dessus des autres me paraît compliqué, avec des essais qui sont déjà anciens, et avec des critères qui ne sont pas tout à fait les mêmes, dans la méthodologie des essais. Le valoriser au-delà des autres me paraîtrait excessif. Pour moi, ce serait un SMR modéré, une ASMR V, sans ISP.

Pierre Cochat, le Président.- J'aurais dû poser la question quand il était là, mais y a-t-il des données sur l'association des deux, Michel ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Non.

Pierre Cochat, le Président.- Là, il l'a présenté, et toi aussi un peu, comme une alternative. Est-ce que l'association des deux est un bénéfice ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Non. Je n'en ai pas connaissance, mais je sais que dans les essais thérapeutiques des anti-CGRP, parce que je les avais regardés, les anti-CGRP avaient été utilisés, en dehors de l'EPI, chez des patients qui n'avaient pas été améliorés par la toxine botulique. Je n'ai pas la connaissance de l'association des deux médicaments. Je crois qu'en Angleterre en particulier, ou dans d'autres pays, c'est considéré comme une alternative à ces médicaments. C'est un médicament de plus parmi les autres.

Francis Bonnet, membre de la CT.- C'était le sens de ma remarque. Par ailleurs, la migraine est l'histoire d'une vie. On peut donc être sûr, surtout pour les gens qui ont des migraines réfractaires, qui sont la cible de ces traitements-là, qu'un jour ou l'autre ils vont essayer l'un puis l'autre, voire simultanément les deux, s'il y a des gens qui les font entrer dans des protocoles thérapeutiques de cette nature.

Pierre Cochat, le Président.- Le mode d'action étant complètement différent, il est concevable d'associer les deux.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Exactement. Par ailleurs, à côté de cela, il y a une approche non médicamenteuse qui existe. C'est compliqué, comme traitement.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je pense qu'il faut le réserver aux centres qui sont accoutumés à prendre en charge ces patients, effectivement. C'est absolument essentiel.

Pierre Cochat, le Président.- Comme l'a dit Michel, le Bureau proposait un SMR entre faible et modéré, une ASMR V dans la stratégie, et une place dans la stratégie en tant qu'option médicamenteuse, dans l'indication de l'AMM. Je propose que nous passions au vote. Y avait-il une demande d'ISP ?

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

Pierre Cochat, le Président.- Madame Chekroun veut parler.

Ilhem Chekroun, pour la DSS.- Je suis désolée. J'ai juste une petite question par rapport à l'indication et aux indications qui avaient été revendiquées. Est-ce à la même place stratégique qu'AMOVIG, EMGALITY et AJOVY, c'est-à-dire en troisième ligne de traitement ? Si c'est le cas, il avait été précisé dans ces avis-là qu'il y avait des comparateurs cliniquement pertinents.

Pierre Cochat, le Président.- Pour moi oui, c'est en troisième ligne, et oui il y a des comparateurs cliniquement pertinents. Qu'en penses-tu, Michel ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui, bien sûr, et je crois que c'est dans la revendication du laboratoire.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- La différence, c'est que pour les anti-CGRP, je ne sais pas si vous vous en rappelez, il y avait des études spécifiques chez les patients en échec de 2 à

4 traitements prophylactiques. Pour AIMOVIG, c'est le premier laboratoire qui avait demandé une restriction à ces patients-là. De fait vous aviez restreint le SMR aux patients ayant au moins 8 jours de migraine par mois, donc les patients sévères, en échec de 2 à 4 traitements, et qui n'avaient pas de risque cardiovasculaire, parce que le profil de tolérance avait été très discuté.

Là, pour BOTOX, nous n'avons pas d'étude spécifique chez ces patients. Il y avait environ un tiers des patients qui étaient naïfs. Ensuite, il y avait une répartition différente des traitements antérieurs suivant les patients. Pour le coup, je l'aurais plutôt positionné, dans la place dans la stratégie thérapeutique, en tant qu'option médicamenteuse dans le cadre de l'AMM.

Pierre Cochat, le Président.- Après les bêtabloquants ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Après les traitements oraux.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, en traitement de recours après les traitements oraux.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Ils ne peuvent pas être considérés en première intention.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non, en traitement de recours.

Pierre Cochat, le Président.- La différence, effectivement, c'est la restriction qui avait été faite pour AIMOVIG pour les 8 jours de migraine. C'est vrai je m'en souviens. Nous ne l'avons pas ici.

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

Ilhem Chekroun, pour la DSS.- Il me semble que dans le projet d'avis, il y a écrit qu'il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent. C'était juste une question en termes d'homogénéité d'indication revendiquée. Est-ce bien en troisième ligne et pas juste chez les patients qui ont été intolérants aux autres traitements prophylactiques de la migraine ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Si on considère l'AMM, l'AMM le positionne dans l'échec à tous les traitements existants, et en traitement existants on est en première et seconde intention, et ceux qui ont l'AMM sont les bêtabloquants et le topiramate, même si c'est le topiramate qui a montré une efficacité vraiment dans la migraine chronique. Il a l'AMM.

Ensuite, on a des traitements oraux de recours, le pizotifène, l'oxétorone et la flunarizine, au regard du profil de tolérance des médicaments. Ensuite, on a des anticorps anti-CGRP dans des populations vraiment restreintes qui ont été spécifiées. C'est vrai que dans les CCP, je m'avais initialement positionné tel qu'il n'y avait pas de comparateur cliniquement pertinent, puisque l'AMM le restreint en tant que dernier recours.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, si on suit l'AMM, c'est vrai. Il n'y en a pas. Ce n'est pas ainsi que l'expert nous l'a présenté.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, mais nous n'avons pas de comparaison indirecte versus anti-CGRP, en sachant qu'actuellement les anti-CGRP ne sont pas disponibles.

Francis Bonnet, membre de la CT.- D'une part ils ne sont pas disponibles, et d'autre part on peut se demander si cela sert à quelque chose, parce que de toute façon, ce sont des produits qui épargnent deux jours de migraine, et il en reste six ou huit. Aucun des produits n'est complètement efficace, que ce soit les anti-CGRP, qui encore une fois sont d'introduction récente, ou même le BOTOX, et a fortiori les précédents. De toute façon, le fait de les mettre en concurrence, avec des mécanismes d'action qui sont complètement différents, n'a pas trop de sens. Pour être vraiment caricatural, c'est comme si l'on disait l'hypnose versus le propranolol. Cela n'aurait pas de sens.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je suis tout à fait d'accord avec cela.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais même si cela n'a rien à voir, c'est le même raisonnement que celui que nous avons eu avec l'antiépileptique de la sclérose tubéreuse de Bourneville. Il y en a un qui agissait sur le processus tumoral, et donc l'épilepsie, et l'autre qui agissait sur l'épilepsie. C'est un peu la même chose. Ce sont deux modes d'action complètement différents.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ce sont aussi des contre-indications différentes, parce que sur les anti-CGRP il y a quand même les warnings cardiovasculaires.

Ilhem Chekroun, pour la DSS.- La question, sur les comparateurs pertinents, est de savoir si dans la pratique clinique ces médicaments peuvent être utilisés.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui, cela arrive en dernier recours. Il vous a dit comment cela allait se passer. Cela va se passer chez ces gens chez lesquels le topiramate n'a pas marché dans les migraines chroniques. Avant d'être des migraines chroniques, ce sont des migraines avec des crises fréquentes pour lesquelles on a essayé les traitements de première ligne en prévention. Un certain nombre d'entre eux passent en abus médicamenteux et en migraine chronique et à ce moment-là on les remet sous topiramate, et on va se trouver soit avec les anti-CGRP, soit avec la toxine botulique. Je pense que c'est comme cela que cela va marcher.

Francis Bonnet, membre de la CT.- C'est exactement cela.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Après, je ne sais pas comment on peut les présenter en fonction des données administratives, mais c'est comme cela que ça va se passer. Étant donné que les anti-CGRP ne sont pas accessibles, je pense que la toxine botulique va être utilisée avant.

Pierre Cochat, le Président.- Cela va arriver avant.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui.

Pierre Cochat, le Président.- En plus, elle est mieux tolérée. Nous avons un bénéfice à peu près comparable, nous n'avons pas beaucoup de données pour l'affirmer, je suis d'accord, mais nous avons beaucoup moins d'effets secondaires. Du coup, cela ne répond pas complètement aux questions de Madame Chekroun.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je suis bien d'accord.

Pierre Cochat, le Président.- Je vous propose que nous passions au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 15 voix pour un SMR modéré, 2 voix pour un SMR faible. Nous avons 17 voix pour une ASMR V dans la stratégie thérapeutique. C'est donc un SMR modéré et une ASMR V.

Pierre Cochat, le Président.- Merci.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- L'adoptons-nous sur table ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- J'aurais préféré avoir un petit délai pour le rédiger.

Pierre Cochat, le Président.- Il n'y a pas de problème. Merci à tous.

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