



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 septembre 2022

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. AJOVY 225 mg (CT-19746) – Audition – Réévaluation SMR et ASMR

Pierre Cochat, Président.- On passe à AJOVY. Par contre, Sophie, il y a quatre personnes en salle d'attente depuis un bon moment. Je ne les connais pas, je ne les ai pas fait rentrer.

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est parce qu'AJOVY, il s'agit d'une audition. C'est le laboratoire que je vous propose de faire rentrer. Qui patiente OK et pas de déport sur ce dossier. D'accord. Je l'ai fait rentrer.

Madame Luzio, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier.

(M. Alexandre, M. Dupuis, M. Lanteri-Minet rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour Messieurs dames de Teva. Désolé pour le retard qu'on vous a infligé. On va procéder à l'audition d'AJOVY, qui va d'abord nous être présentée par notre chef de projet. Ensuite, on vous laissera la parole pour 15 minutes précises, et on aura un temps d'échange d'une dizaine de minutes.

Un chef de projet pour la HAS.- Vous recevez aujourd'hui le laboratoire Teva concernant l'audition des spécialités AJOVY, pour lequel vous aviez rendu un avis le 6 juillet. Cela concernait la réévaluation de cette spécialité dans un périmètre restreint de l'AMM pour laquelle la commission avait octroyé le remboursement en 2020, à savoir chez les patients adultes atteints de migraines sévères, avec au moins 3 jours de migraine par mois en échec à au moins deux traitements prophylactiques, et sans atteinte cardiovasculaire.

Au cours de cette réévaluation, la commission a revalorisé le niveau de SMR par rapport à 2020, puisqu'elle est passée d'un SMR modéré à un SMR important dans le périmètre concerné. Elle a maintenu le niveau d'ASMR à une ASMR V, compte tenu des éléments suivants : des données initiales de 2020 ayant démontré la supériorité du frémanezumab versus placebo, avec une quantité d'effets modérés sur la variation du nombre de jours de migraine par mois dans la migraine épisodique et chronique, dont une étude chez les patients en échec de deux à quatre traitements prophylactiques, et pour majorité avec au moins huit jours de migraine par mois. Compte tenu également des nouvelles données déposées, des données d'efficacité issues d'analyses intermédiaires, d'études observationnelles et de leurs limites, notamment en termes de transposabilité, que ce soit par exemple taux de données manquantes, absence d'informations sur les traitements concomitants reçus. Compte tenu de l'absence de données robustes de qualité de vie, et malgré le besoin médical dans cette population.

Elle a également considéré, au regard de ces nouvelles données, que la place dans la stratégie thérapeutique de AJOVY n'était pas susceptible être modifiée. Elle le maintenait en tant qu'option thérapeutique dans le périmètre concerné.

Le laboratoire revient aujourd'hui sur le niveau d'ASMR et également sur les comparateurs cliniquement pertinents. Je leur laisse la parole.

Pierre Cochat, Président.- C'est à vous, 15 minutes, donc.

Monsieur Dupuis.- Bonjour Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les membres de la commission de la transparence. Je suis le directeur associé *market access* du laboratoire Teva Santé. Je suis accompagnée pour cette audition du Docteur Bertrand Alexandre, directeur médical du laboratoire Teva. Pour cette audition, nous sommes accompagnés de l'expert clinicien, le Docteur Michel Lanteri-Minet, neurologue au CHU de Nice.

Durant ces 15 minutes, je vous exposerai les motifs de cette audition, puis je laisserai le Docteur Michel Lanteri-Minet vous présenter les recommandations de prise en charge du traitement de prophylaxie de la migraine, pour enfin vous exposer les revendications du laboratoire.

En complément des observations écrites transmises via la plateforme Seegame, notre demande d'audition aujourd'hui porte sur deux éléments importants du projet d'avis de réévaluation du 6 juillet 2022. En premier lieu, nous souhaitons revenir sur le chapitre des comparateurs cliniquement pertinents, et particulièrement le pizotifène, oxétorone, flunarizine, considérés comme des traitements de recours oraux. Il apparaît que ces molécules ne sont pas recommandées dans la population répondant à l'indication évaluée, et n'ont pas la même place que AJOVY dans la stratégie thérapeutique. Ce constat est fondé sur les récentes recommandations de la Société française d'études des migraines et céphalées. Le Docteur Lanteri-Minet développera ce point important à la suite de la diapositive.

Dans un second temps, nous souhaitons revenir, comme vous venez de le dire, sur l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu, au regard du besoin médical insuffisamment couvert dans l'indication évaluée, qui est pour rappel chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins huit jours de migraine par mois en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire.

Je cède la parole au Docteur Michel Lanteri-Minet qui est en ligne, qui va, en qualité d'expert, revenir sur la stratégie thérapeutique et la place des traitements selon les recommandations prises en charge du traitement de prophylaxie de la migraine publiées par la SFEMC en juillet 2020. Monsieur Lanteri-Minet, vous êtes en ligne ?

Monsieur Lanteri-Minet.- Merci Monsieur Dupuis. Mesdames et Messieurs les membres de la commission de transparence, tout d'abord, mes liens d'intérêt. Effectivement, la Société française d'études des migraines et céphalées a publié l'année dernière une révision des recommandations de prise en charge de la migraine. Concernant le traitement prophylactique, cette révision des recommandations a fait un état des lieux de l'évidence, considérant les traitements oraux et les traitements injectables, en distinguant l'indication migraine épisodique et migraine chronique. Je vais présenter cette évidence pour les traitements ayant une AMM en prophylaxie migraineuse et disponible en France.

Parmi les traitements oraux, seuls ont été considérés comme possédant un haut niveau de preuve d'efficacité dans l'indication migraine épisodique, le topiramate, l'amitriptyline, les deux bêtabloquants propranolol et métoprolol et la flunarizine. Dans ce groupe de molécules, la flunarizine n'a pas le même niveau de preuve que les autres. Si l'on reprend la méta-analyse

en réseau de Jackson qui fait autorité, il apparaît que l'efficacité de la flunarizine dans la migraine épisodique a été évaluée dans sept essais thérapeutiques contrôlés, de qualité méthodologique plus que moyenne, et sur des effectifs très réduits, puisqu'en cumulant ces 16 études, on arrive à une population totale d'à peine 332 patients. Sachant que la seule étude qui évaluait le taux de répondeurs à 50 % n'a pas permis de différencier à flunarizine du placebo.

Concernant toujours les traitements oraux, ce haut niveau de preuve n'est conservé dans l'indication migraine chronique que par le topiramate, qui, à ce jour, est le seul traitement oral à avoir démontré de façon robuste son efficacité dans la migraine chronique.

Parmi les traitements injectables, la toxine botulinique a un haut niveau de preuve d'efficacité dans la migraine chronique, mais également un haut niveau de preuve d'efficacité dans la migraine épisodique, expliquant l'AMM du botox limitée la migraine chronique. Par contre, les anticorps monoclonaux anti-CGRP ont un haut niveau de preuve d'efficacité, tant dans la migraine épisodique que dans la migraine chronique. Les anticorps monoclonaux anti-CGRP ont par ailleurs également un haut niveau de preuve d'efficacité chez les migraineux, difficiles à traiter du fait de l'échec à au moins deux traitements prophylactiques antérieurs, ce qui distingue cette classe pharmacologique de tous les autres traitements prophylactiques.

A partir de cette évidence, la Société française d'étude des migraines et céphalées a introduit la notion de recommandation d'utilisation, reposant bien évidemment sur l'évidence que nous venons de voir, mais également sur la manière thérapeutique de ces traitements, la survenue d'effets indésirables étant, dans nos pratiques, une raison très fréquente d'arrêt de la prophylaxie antimigraineuse. Cette disposition fait apparaître en cellule bleue les traitements ayant une recommandation forte d'utilisation. Pour les traitements oraux, cette recommandation forte se limite au topiramate, à l'amitriptyline et aux deux bêtabloquants propranolol et métoprolol dans l'indication migraine épisodique. Elles n'incluent pas l'oxetorone et le pizotifène, considérant leur niveau de preuve modéré ou faible. Elles n'incluent pas la flunarizine, car cette molécule assimilable à un neuroleptique s'accompagne d'une très mauvaise marche thérapeutique, notamment lors d'un traitement prolongé, faisant que son RCP interdit son utilisation au-delà de six mois. En cohérence avec les données d'évidence, seul le topiramate bénéficie d'une recommandation forte d'utilisation dans la migraine chronique.

Pour les traitements injectables, la recommandation forte d'utilisation est également calquée sur l'évidence, puisque, que cela soit pour les anticorps anti-CGRP et la toxine botulinique, la sécurité d'emploi, la tolérance à court et moyen terme sont attestées par les études et non remises en cause par la pharmacovigilance. Ainsi, la toxine botulinique bénéficie d'une recommandation forte d'utilisation dans la migraine chronique, et les anticorps anti-CGRP d'une recommandation forte dans la migraine épisodique et la migraine chronique.

En plus de cette hiérarchisation, en fonction de l'évidence et du niveau de recommandation d'utilisation, la Société française d'étude des migraines et céphalées a souhaité mettre en exergue le concept de migraine sévère, que l'on peut définir comme une migraine s'exprimant au moins huit jours par mois. Ce concept a émergé suite à de nombreux travaux montrant un impact et une altération de la qualité de vie similaire chez les patients en migraine épisodique

à haute fréquence, c'est-à-dire à au moins huit jours de migraine par mois, et les patients en migraine chronique. La réalité de ce concept est telle qu'il est envisagé de modifier les critères diagnostic de la migraine chronique en la considérant dès lors que le patient présente au moins huit jours de migraine par mois.

Au-delà de la taxonomie, ce seuil définissant la sévérité est important, car il a été considéré dans la stratégie thérapeutique, sachant que la très grande majorité des patients en migraine sévère présente une migraine chronique, en particulier les patients en échec thérapeutique. Je vais vous présenter cette stratégie dans ma dernière partie de présentation.

La Société française d'étude des migraines et céphalées a en effet souhaité proposer un algorithme stratégique à partir des traitements qu'elle a retenus, avec une forte recommandation d'utilisation : topiramate, bêtabloquants et amitriptyline pour les oraux ; toxine botulinique et anticorps monoclonaux anti-CGRP pour les injectables. Cet algorithme ne doit pas être interprété de façon classique comme une succession de première, deuxième et troisième intention, mais plutôt comme la façon d'articuler traitements oraux et traitements injectables, en considérant les deux formes de migraine, épisodiques et chroniques, et la notion de sévérité pour les patients en échec thérapeutique. Ainsi, il est recommandé dans tous les cas de débiter par un traitement oral, en privilégiant les bêtabloquants pour la migraine épisodique et le topiramate pour la migraine chronique, en l'absence de contre-indication à leur utilisation.

En cas d'échec de ce premier traitement, il est recommandé de rester sur un traitement oral en privilégiant toujours les traitements à recommandations fortes d'utilisation. Enfin, en cas d'échec de deux traitements oraux, la notion de sévérité intervient. Si le patient présente une migraine peu sévère, il est recommandé de rester sur un traitement oral. Si le patient présente une migraine sévère définie par au moins huit jours de migraine par mois, il est recommandé de proposer un traitement injectable, les anticorps anti-CGRP pouvant être proposés à l'ensemble des patients en migraine sévère, la toxine botulinique devant être réservée aux migraineux présentant une migraine sévère s'exprimant par une migraine chronique.

Le problème actuel est la difficile application de cet algorithme pour les migraineux sévères, car peu de patients a accès aux anticorps anti-CGRP, et la toxine botulinique n'est également pas accessible partout du fait de son utilisation strictement hospitalière.

Ainsi, compte tenu de ces difficultés et quand ces patients acceptent de rester dans la filière de soins, leur prise en charge ne repose que sur la prise en charge psychologique du fait du retentissement dépressif, le contrôle de leur abus médicamenteux en traitement de crise, source d'entretien de leur chronicité, ainsi que d'une éventuelle iatrogénie, et bien évidemment de la résilience.

Merci de votre attention. Je redonne la parole à Monsieur Dupuis.

Monsieur Dupuis.- Merci, Docteur Lanteri-Minet pour votre exposé. Je reviens sur les deux revendications du laboratoire portant sur les comparateurs cliniquement pertinents et l'ASMR. Ces revendications se fondent sur les recommandations de prise en charge de la SFEMC, et sur l'application de la doctrine de la commission de la transparence.

Au regard de ce que vous a exposé le Docteur Lanteri-Minet, Teva demande de ne pas retenir les traitements de recours oraux pizotifène, oxetorone, flunarizine parmi les comparateurs cliniquement pertinents de AJOVY dans l'indication évaluée.

Comme vous venez de le voir au cours de la présentation de la stratégie thérapeutique, la SFEMC recommande chez les patients atteints de migraines sévères, avec au moins huit jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques, ce qui est l'indication évaluée d'AJOVY, seulement l'usage des anticorps anti-CGRP et de la toxine botulinique, laquelle est extrêmement indiquée dans la migraine chronique.

Il est important de noter que dans cette population, les patients atteints de migraines chroniques représentent la majorité de la population concernée. D'ailleurs, dans l'avis de la commission de la transparence de la spécialité Botox du 17 novembre 2021, seuls les traitements de recours injectables de la classe des anticorps anti-CGRP sont listés comme comparateurs cliniquement pertinents dans le tableau de cette spécialité. Comme indiqué dans cet avis, la place dans la stratégie thérapeutique de la toxine botulinique se positionne au même niveau que les anticorps anti-CGRP et donc AJOVY comme une option médicamenteuse dans cette population restreinte des patients échecs ou intolérants aux autres traitements prophylactiques oraux de la migraine.

Dans ce contexte, Teva Santé demande la suppression des molécules pizotifène, oxetorone et flunarizine du tableau des comparateurs cliniquement pertinents, ainsi que de la conclusion ce chapitre 5, car ces molécules ne sont pas recommandées dans la population répondant à l'indication évaluée, et n'ont pas la même place qu'AJOVY dans la stratégie thérapeutique. Nous demandons également d'enlever toutes les mentions du projet d'avis qui positionnent ces traitements oraux précités au même niveau qu'AJOVY dans la stratégie thérapeutique.

Concernant notre revendication sur l'amélioration du service médical rendu, au vu de ce qui vous a été exposé et au regard du besoin médical qui apparaît insuffisamment couvert dans la migraine sévère, avec au moins huit jours de migraine par mois en échec à au moins deux traitements prophylactiques, besoin qui est confirmé aussi par l'association de patients, La voix des migraineux, Teva Santé demande l'octroi d'une ASMR mineure, niveau IV dans l'indication évaluée.

A cet égard pour l'appréciation d'une ASMR de niveau IV, compte tenu du besoin thérapeutique identifié dans les situations d'échec de traitements oraux disponibles et recommandés, Teva demande que soient également considérées par la commission les données cliniques d'efficacité issues de l'étude FOCUS précédemment évaluée. Elle a été conduite chez des patients en échec des traitements oraux montrant une supériorité versus placebo statistiquement significatives et cliniquement pertinentes au regard des objectifs de traitement définis en 2021 par la SFEMC, avec, comme vous le rappeliez, une quantité d'effets reconnus comme modérés et un profil de tolérance favorable.

Il est important de noter que ce bénéfice-risque est confirmé par des études en vie réelle, notamment dans les études PERAL et FINESSE qui ont été versées au dossier de réévaluation, et non remis en question par des données de pharmacovigilance accumulées depuis sa commercialisation, que ce soit aux Etats-Unis et dans 23 pays européens.

Aussi pour conclure, Teva Santé demande que la commission reconnaisse une ASMR mineure, de niveau IV dans l'indication évaluée, compte tenu de l'efficacité démontrée dans les études, qui est pertinente au vu du contexte médical et du manque d'alternatives thérapeutiques pour traiter ces patients, à ce stade de la stratégie.

Je vous remercie pour votre écoute et toute l'équipe est disposée à répondre à vos questions.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci beaucoup. Vous avez parfaitement respecté le temps. C'est agréable. Y a-t-il des questions ou des commentaires au niveau de la commission ? Michel Clanet.

Michel Clanet, Vice-Président.- Bonjour, nous avons d'abord un premier point. Au fur et à mesure du temps que l'on a vu les anticorps monoclonaux, nous avons effectivement constaté que le sujet de la pharmacovigilance, qui était tout de même un élément important dans la discussion, soulevait progressivement, et en particulier les effets cardiovasculaires, bien que la contre-indication cardiovasculaire reste toujours une contre-indication que vous respectez dans la pratique. C'est la raison pour laquelle nous avons amélioré et modifié le SMR lors de la dernière évaluation. Peut-être que je vous demanderai de nous parler un peu de pharmacovigilance.

Le deuxième point que je voudrais discuter avec vous, dans les recommandations que vous venez de faire, l'algorithme a été essentiellement monté sur des données de pratiques cliniques que j'entends bien, et que je comprends, sur des méta-analyses sur lesquelles on pourra éventuellement en discuter. Mais le problème qui est celui que nous avons dans l'évaluation des dossiers aussi, c'est d'avoir des dossiers avec des études dans lesquelles il y a de vraies études comparatives vis-à-vis de comparateurs qui sont des comparateurs actifs. Il en reste quelques-uns. Nous manquons de ces données. Je pense que soit dans des phases III, soit dans des phases IV, on pourrait avoir des études, même observationnelles qui viennent nous confirmer que ces médicaments ont une réelle supériorité par rapport aux autres médicaments qui existent déjà. Ça, pour le moment, nous ne l'avons pas.

On comprend très bien qu'il y a un besoin médical d'avoir ces médicaments. Comprenez également aussi que nous avons besoin dans l'évaluation de ces dossiers, et c'est vrai pour tous les dossiers que nous avons en cancérologie, en neurologie ou ailleurs, à un moment donné, d'études comparatives de qualité ou des comparaisons indirectes qui sont également de qualité.

C'est la difficulté que nous avons. Nous entendons bien et nous sommes d'accord avec ce que vous avez dit par ailleurs.

Monsieur Alexandre.- Voulez-vous que l'on réponde déjà sur la partie pharmacovigilance ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, si vous voulez. On est là pour discuter.

Monsieur Alexandre.- Concernant les données de pharmacovigilance, dans les trois études pivotales que nous avons faites, il n'y a pas eu de signal d'inquiétude par rapport aux données

cardiovasculaires. Les principaux effets indésirables étaient des effets indésirables locaux des érythèmes, des douleurs, des choses comme cela.

Dans les trois études, il y a eu un suivi particulier de l'hypertension artérielle parce qu'on acceptait que des patients soient hypertendus et entrent dans l'étude. Il y a eu une méta-analyse de ces données d'hypertension artérielle, aussi bien chez des patients hypertendus des patients sous traitement et des patients normaux tendus. Il n'y a eu aucun signal d'augmentation et d'hypertension dans ces études. Un patient a eu une augmentation très temporaire de sa tension artérielle, c'est vraiment tout ce que l'on a obtenu.

Dans la partie surveillance, puisque maintenant, le produit est depuis quatre ans sur le marché aux Etats-Unis, on a évidemment des données de surveillance qui s'accumulent. Il n'y a vraiment aucun signal cardiovasculaire concernant notre produit et les autres GRP en général.

Sur la partie études, peut-être que le Docteur Lanteri-Minet pourra compléter ma réponse. Par rapport à ce qui vous a été présenté, vous savez qu'il y a des traitements qui ont un niveau de preuve parfois faible. Il y a très peu d'études. On a des produits qui ont des effets indésirables importants. On a des produits qui sont limités en prescription en temps à cause de leur tolérance. C'est vrai que faire une étude comparative versus un de ces traitements était très compliqué.

C'est pour cela que l'on a suivi les recommandations de la Société internationale des céphalées, qui recommande de faire une étude versus placebo, en considérant également que notre traitement est en échec des traitements antérieurs. Parce que dans l'étude FOCUS, on avait des patients qui étaient à deux échecs, 50 %, trois échecs, 30 % à peu près et quatre échecs 18 %. C'était vraiment des patients qui avaient déjà utilisé ces traitements, qui auraient probablement refusé de les reprendre parce qu'il y avait des effets indésirables, parce qu'ils ne les avaient pas tolérés. Le montage de l'étude était vraiment très compliqué à faire.

Docteur Lanteri-Minet, pouvez-vous compléter ?

Monsieur Lanteri-Minet. - Oui pour cet aspect, qu'appelle-t-on comparateur cliniquement pertinent ? On a soulevé le problème des trois vieilles molécules avec l'oxetorone, la flunarizine et le pizotifène. Ce sont des produits que l'on n'utilise plus en consultation spécialisée. Le niveau est vraiment trop faible en dépit des AMM. La tolérance est vraiment très mauvaise. Prenez l'exemple de la flunarizine, sans trahir le secret des agences, il est actuellement un souhait du laboratoire qui fabrique le SIBELIUM de le retirer de la commercialisation. L'ANSM a fait une demande à la SFEMC pour avoir sa position. On a fait un tour de tous les centres migraine sur ce produit. Pratiquement plus personne n'utilise ce traitement en prophylaxie migraine. C'est difficile de le considérer en termes de référence, dans une comparaison, notamment sur les patients difficiles à traiter.

La migraine actuellement se résume aux bêtabloquants, au topiramate et à l'amitriptyline, avec en plus des difficultés à traiter. En plus, il y a un environnement qui risque encore de se durcir, avec la problématique du topiramate et du risque en cas de grossesse, qui va nous faire arriver à une modification des règles de délivrance de ce produit, nous privant, chez toutes les

patientes en âge de procréer, probablement de ce produit. On est vraiment dans une situation difficile pour ces patients difficiles à traiter, avec un énorme besoin.

Quant à faire une étude comparative directe, moi aussi, je rêverais de ce type d'étude. Mais la difficulté, le Docteur Alexandre l'a dit, c'est de monter une étude chez des patients difficiles à traiter, notamment dans la migraine, où les patients repèrent facilement le traitement antérieur à cause des effets secondaires. Même quand ce ne sont pas des effets secondaires qui justifient l'arrêt du traitement, les patients repèrent ce qu'ils ont eu auparavant. Ce sont des sorties d'études, un biais d'attrition. C'est vraiment très complexe de monter ce type d'études. J'entends bien que c'est le *gold standard*, mais c'est très difficile.

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

Serge Kouzan, membre de la CT. - Oui, j'avais deux questions, mais la première a déjà été un peu discutée : que s'oppose-t-il à faire une comparaison avec le meilleur traitement disponible par ailleurs ou le *best care* ?

La deuxième question, c'est comment se positionnent les *guidelines* françaises qui ont été détaillées par rapport aux *guidelines* internationales ?

Monsieur Lanteri-Minet. - Les *guidelines* internationales, qui sont révisées actuellement avec l'arrivée des injectables, sont vraiment très proches des *guidelines* françaises. Je dirais que peut-être la seule différence, c'est le nombre d'échecs antérieurs qui définit l'échec thérapeutique et l'entrée dans les injectables, avec la notion de deux échecs, trois échecs qui correspondent d'ailleurs aux décisions des agences quant au remboursement des produits dans la population remboursée. C'est vraiment la seule différence. Sinon, toutes nos recommandations sont calquées sur le même algorithme.

Pierre Cochat, Président. - Très bien. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? *A priori* pas. Je vous remercie beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Bonne fin de journée.

(M. Alexandre, M. Dupuis M. Lanteri-Minet quittent la séance.)

Pierre Cochat, Président. - Très bien. Je crois que tout le monde s'est déconnecté. Avez-vous des commentaires résiduels ? Michel, tu veux rebondir ?

Michel Clanet, Vice-Président. - Francis, peut-être, avait un commentaire.

Francis Bonnet, membre de la CT. - Ce n'est pas tellement par rapport à l'essai comparatif. Autant on peut retenir l'idée que par rapport au topiramate qui présente pas mal de problèmes d'effets secondaires et donc de fidélisation à cause de cela, autant les bêtabloquants, ce sont plutôt des patients qui vont parfois être en échec, mais qui n'ont pas trop de problèmes d'effets secondaires, notamment pour le propranolol. La difficulté de faire un essai clinique avec un comparateur, on comprend, mais elle n'est pas insurmontable de mon point de vue.

Michel Clanet, Vice-Président.- En plus, ils l'ont fait. Pas eux, mais il y a un autre laboratoire qui avait fait l'étude en Allemagne, avec le topiramate, mais en mettant la tolérance en critère principal et l'efficacité, c'était non hiérarchisé. Finalement, il l'a considéré comme exploratoire. C'est un peu dommage.

Je suis d'accord que sur les comparateurs, la flunarizine, c'est un neuroleptique caché et je pense qu'effectivement cela crée des Parkinson, des syndromes d'aménorrhées galactormie. Ce n'est pas un bon médicament. L'oxetorone, c'est un médicament qui fait un peu grossir chez les migraineuses, sur les éléments d'efficacité qui avaient été à l'origine de l'autorisation de mise sur le marché. C'est vrai que ce sont des comparateurs un peu plus mineurs, mais le topiramate, les bêtabloquants et l'amitriptyline restent des éléments de référence dans ces populations.

Bien sûr, si on dit on met les oraux en premier niveau, quand les oraux ne marchent plus, on va mettre derrière les autres, et qu'on dit comme cela, ils sont en dernière ligne, on leur met une ASMR IV. On sait très bien également qu'il y a des échecs avec les injectables. On avait posé la dernière fois la question de savoir si après un injectable, on remettait un injectable, ou on remettait un médicament par voie orale. Tout cela est compliqué. L'effet placebo joue un rôle aussi là-dedans.

Je pense qu'il y a la possibilité, et les Allemands l'ont démontré, de faire une étude comparative, même si c'est une étude en phase IV, pour essayer d'avoir une vision des stratégies thérapeutiques. Bien sûr, ils l'ont mise en place à partir de la pratique, mais je ne suis pas sûr que cela repose sur des données qui soient des données scientifiques.

Je crois que Sylvie s'était penché un peu sur les méta-analyses, mais elles ne permettent pas de dire que c'est mieux que les autres. Même dans une méta-analyse, je crois que le topiramate en efficacité fait mieux que les anti-CGRP. Pour le moment, c'est difficile de dire que sur le plan des études scientifiques elles-mêmes, on puisse en mettre un qui est mieux que les autres. Et pourquoi celui-là plutôt que les autres ?

Francis Bonnet, membre de la CT.- La chose à laquelle on peut accéder, néanmoins, c'est de supprimer les trois premiers produits.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, je crois que l'on peut l'accéder à cela.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe Lega.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Il y a un point qui n'a pas été adressé par le laboratoire, c'est la quantité phénoménale, si je ne m'abuse. Je relisais le rapport précédent, il y avait 50 % de données manquantes, je crois, dans leurs études. Vous êtes d'accord sur ce point ?

Un chef de projet pour la HAS.- Dans les études en vie réelle effectivement, qui ont été fournies, il y a un pourcentage important de données manquantes. C'était des analyses intermédiaires sur les 300 premiers passants traités à six mois, et on était de l'ordre d'environ

50 % de données manquantes qui ont été fournies dans ces études. C'étaient des études pour lesquelles il y avait de nombreux biais qui ont été mentionnés dans le document.

Je me permets juste de rebondir par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents. Vous aviez revu très peu de temps avant AYMOVIG, l'erenumab, pour lesquels on avait maintenu les traitements oraux qui sont les trois cités flunarizine, oxetorone, et pizotifène qui avaient été maintenus en tant que comparateur cliniquement pertinent.

Effectivement, le docteur Lanteri-Minet a dit que la flunarizine, visiblement, n'était plus utilisée. Néanmoins, quand on regarde les données de l'étude FOCUS, qu'ils ont mentionnée, qui a été faite chez les patients en échec à au moins deux traitements antérieurs, on voit que la flunarizine avait été tout de même donnée à un pourcentage de 15 à 21 % des patients, ce qui est tout de même un pourcentage plus faible, je vous l'accorde, par rapport aux autres traitements, mais c'est tout de même un pourcentage non négligeable.

Ces médicaments, on les avait réévalués en 2017 lors des renouvellements d'inscription, suite à une réévaluation du bénéfice-risque qui avait été faite par l'ANSM. On avait considéré ce bénéfice-risque comme étant toujours favorable, malgré effectivement les effets indésirables qui sont ceux qui ont été mentionnés, en les positionnant comme traitement de recours chez les patients atteints de migraine. Ils ont actuellement des SMR d'un niveau modéré à faible, mais on les avait revus assez récemment.

On les avait maintenus, pour le AIMOVIG qui a été vu en avril dernier.

Michel Clanet, Vice-Président. - Si on se les a retenus pour les autres, il faut le retenir pour celui-là. Il faut qu'on soit cohérent avec tous.

Pierre Cochat, Président. - Dominique.

Dominique Tregoures, membre de la CT. - Je voulais venir sur le remboursement. Il n'est pas remboursé par la Sécurité sociale actuellement ?

Un chef de projet pour la HAS. - Les trois sont inscrits aux collectivités, et il y a deux spécialités, dont celui-ci, qui ont été mises à disposition en ville, mais en non remboursable, effectivement.

Dominique Tregoures, membre de la CT. - Parce qu'il vaut très cher. Il faut spécifier que nous avons une patiente, je crois que c'est de l'ordre de [REDACTED] la piqûre, et à sa charge.

Michel Clanet, Vice-Président. - C'est la raison pour laquelle ils veulent une ASMR IV pour pouvoir demander un prix. Ils considèrent qu'avec une ASMR V, ils vont brader le médicament. Ils ne le mettent pas à disposition.

Dominique Tregoures, membre de la CT. - Par rapport à une molécule de propranolol, c'est sûr que ce n'est pas dans le même niveau.

Francis Bonnet, membre de la CT. - C'est la raison pour laquelle cela a été mis, du point de vue de la société de la migraine, en troisième ligne de traitement, évidemment.

Michel Clanet, Vice-Président.- Tu as raison, ce n'est pas du tout scientifique, effectivement.

Un chef de projet pour la HAS.- Nos avis sont scientifiques, et on ne prend pas de considérations économiques, bien sûr, dans les évaluations de SMR et ASMR.

Pierre Cochat, Président.- Un chef de projet voulait intervenir.

Un chef de projet pour la HAS.- C'était sur le point pour la flunarizine notamment.

On aura également une observation simplement sur la population cible à faire passer. On n'avait pas modifié la population cible depuis la précédente réévaluation au regard des données qui avaient été fournies. On estimait cette population cible un maximum de l'ordre de 16 800 patients, qui est celle qui a été également désignée pour les deux autres anti-CGRP. Le laboratoire souhaite que l'on supprime cette mention de « maximum » sans aucune nouvelle donnée épidémiologique qui a été fournie. On proposait de maintenir la population cible, qui est celle qui a été définie, et qui est en accord avec les autres anti-CGRP.

Michel Clanet, Vice-Président.- On n'en a peut-être pas discuté hier, mais qu'a-t-on mis pour la toxine botulique comme population cible ?

Pierre Cochat, Président.- On n'a pas parlé, effectivement.

Un chef de projet pour la HAS.- Je vous dis ça, il me semble que c'était la même.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je crois qu'il faut qu'on ait la même.

Pierre Cochat, Président.- Oui absolument

Un chef de projet pour la HAS.- Il me semble que c'était la même. On avait mis 17 000 patients. On a dû arrondir au millième.

Michel Clanet, Vice-Président.- On a mis au maximum 17 000.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, au maximum

Pierre Cochat, Président.- Ce que l'on proposait, c'était de maintenir l'avis au niveau de l'évaluation du médicament, maintenir l'avis au niveau de la population cible et la formulation de la population cible. Mais peut-être, Michel, si tu es d'accord, on peut peut-être accepter les comparateurs.

Michel Clanet, Vice-Président.- Non, on ne peut pas parce que si on l'accepte pour celui-là, il faut revoir les autres.

Pierre Cochat, Président.- On avait les mêmes comparateurs pour les autres ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, ils sont encore inscrits, on ne peut pas les enlever.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord, mais c'est vrai qu'en pratique, ils ne sont pas utilisés. Je veux bien l'entendre.

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'ai juste une question à ce sujet, parce qu'ils disaient que pour la toxine botulinique, il n'y avait pas ces comparateurs. Y a-t-il un manque de cohérence ou cela ne pose pas de problème ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Non, c'est une ASMR V, pour la toxine aussi.

Un chef de projet pour la HAS.- La différence, c'est que la toxine botulinique a une indication différente, à savoir uniquement dans la migraine chronique, et c'est précisé dans son AMM « en échec à tous les traitements actuellement disponibles ». Les études de la toxine botulinique étaient anciennes à l'époque, et on n'avait pas les anti-CGRP. De fait, le médicament venait en échec à tous les traitements oraux disponibles. Comme le CGP, on avait écarté du moins les traitements oraux disponibles au regard du libellé de l'AMM. Le libellé de l'AMM est légèrement différent. C'est ce qui explique cette différence. Ce n'est pas une incohérence, cela a été explicité.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Très bien, merci.

Pierre Cochat, Président.- Je vous propose de voter maintenant ou non de l'avis.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Maintien à l'unanimité

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci.