



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 octobre 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. Examen inscription : SUMATRIPTAN SUN 3 mg/0,5 ml (traitement crise de migraine) (sumatriptan (succinate de)) (CT-19891) SUN PHARMA FRANCE

M. le P^r COCHAT, Président.- On va maintenant parler de SUMATRIPTAN, un hybride avec une présentation de la chef de projet, vous rapidement, puis à nouveau l'association La Voix des Migreux. On essaiera d'être plus rapide sur ce dossier dans la mesure où justement c'est un hybride.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt. Dans le cadre de l'examen de la spécialité, à titre exceptionnel, compte tenu de la rareté de la maladie concernée et de la recherche infructueuse à trouver d'autres spécialistes ayant moins de liens d'intérêts, la Commission a souhaité auditionner Monsieur Xavier MOISSET dans le cadre de la dérogation permise par la Charte de l'expertise sanitaire.

Une chef de projet, pour la HAS.- Vous allez voir l'inscription de la spécialité hybride SUMATRIPTAN SUN au dosage 3 mg, solution injectable en seringue pré-remplie à la fois sur la liste des spécialités remboursables en ville et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités.

Il dispose d'une AMM dans le traitement de la crise de migraine avec ou sans aura. Néanmoins, le laboratoire sollicite un remboursement dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir uniquement dans le traitement de la crise de migraine épisodique sévère avec une composante digestive majeure et installation rapidement progressive lorsque les autres traitements oraux et nasaux n'ont pas été efficaces au cours des crises précédentes. Dans ce périmètre, ils sollicitent un SMR important et une ASMR V dans la stratégie.

Il s'agit d'un hybride la spécialité de référence IMIGRANE au dosage 6 mg. Ces deux spécialités diffèrent par leur dosage. IMIGRANE a également une indication supplémentaire dans le traitement de la crise d'algie vasculaire de la face. Actuellement, en France, on ne dispose que de spécialités à base de sumatriptan injectables au dosage de 6 mg. Il n'y en a aucune qui est actuellement prise en charge dans la migraine. Deux autres spécialités sont prises en charge, mais uniquement dans l'algie vasculaire de la face. On a également d'autres formulations à base de sumatriptan disponibles depuis plusieurs années en formulation orale ou administration intra-nasale. Celles-ci ont tout un SMR important depuis plusieurs années.

Le dossier repose sur un dossier bibliographique dont une étude a été sélectionnée, l'étude RESTOR, étude multicentrique, contrôlée, versus placebo, randomisée en double aveugle, qui a évalué l'efficacité du sumatriptan 3 mg en injection sous-cutanée chez 268 patients adultes atteints de migraine épisodique. Cette étude avait été réalisée avec une spécialité disponible aux États-Unis, qui a le même dosage et le même dispositif d'administration en stylo sous-cutané que la spécialité évaluée.

Au cours de cette étude, la supériorité du SUMATRIPTAN 3 mg a été démontrée par rapport au placebo sur le critère de jugement principal qui était le pourcentage de patients ayant un soulagement complet de la douleur à deux heures après auto-injection, avec une différence de 51 % de répondeurs versus 31 % et un odd ratio à 2,57 %.

Dans limites soulevées de cette étude, tout d'abord la posologie différente de celle validée par le RCP du sumatriptan, puisque les patients pourraient recevoir une seconde dose dans un intervalle de deux heures, là où le RCP permet une seconde dose dans un intervalle d'une heure. On n'a pas de comparaison versus comparateur actif.

On n'avait pas de précision dans cette étude sur les traitements antérieurs de la crise ayant été reçus, en particulier est-ce que les patients avaient reçu ou non du sumatriptan oral ou intra-nasal. Pas d'information non plus sur le pourcentage de patients ayant des troubles digestifs lors de la prise du traitement.

L'étude a été réalisée à court terme puisque l'évaluation portait sur une crise au cours de la phase en double aveugle de quatre semaines. Il n'y avait pas de précision sur le calcul du nombre de sujets nécessaires dans la publication.

Pour ce dossier, on a de nouveau sollicité le Docteur Moisset et il y a la contribution de l'association La Voix des Migraineux.

Je laisse la parole au Docteur Moisset.

M. le P^r MOISSET.- La migraine, c'est toujours une maladie fréquente, 15 % de la population. On va s'intéresser plutôt aux crises. Elles ont un impact majeur lorsqu'on n'arrive pas à les casser. Certaines crises peuvent durer de 72 heures. Quand il y a une intolérance digestive totale, tous les traitements sont inefficaces parce qu'ils ne vont pas rester dans l'estomac et ne pas passer dans le sang. Il y a certains patients qui passent aux urgences pour recevoir des traitements par voie intramusculaire ou intraveineuse à ces moments-là.

L'étude principale, c'est cette étude phase III qui a déjà été présentée dans les grandes lignes. Le critère principal était jugé à deux heures. 51 % de sujets totalement soulagés de la douleur avec le traitement actif, contre 31 % avec le placebo. Il aurait été intéressant de savoir si c'étaient uniquement des patients avec intolérance digestive. On n'a pas l'information, mais cela n'a pas l'air d'être le cas.

Il y a des études ajoutées au dossier, avec comparaison 3 mg versus 6 mg. La taille d'effet est comparable avec les deux doses, que ce soit à une heure, une heure et demie ou deux heures, mais c'est une toute petite étude. 19 patients traités dans un essai croisé.

Autre étude petite taille, essai croisé, 30 patients qui devaient tester les deux doses, 3 mg ou 6 mg. 80 % d'entre eux ont dit que la dose à 3 mg était la dose préférée.

Autre étude avec 30 patients par bras et différentes doses essayées, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg et 8 mg de sumatriptan par rapport à un placebo. Il y avait 62 patients. On voit un soulagement partiel de la douleur à deux heures, un effet dès les petites doses. 60 % des patients soulagés avec 3 mg contre 21 sous placebo et 70 % avec la dose de 6 mg. Les effets indésirables augmentent également avec la dose.

Le détail des effets indésirables, on ne va pas aller dans le détail. Ils sont plus fréquents avec le 6 mg qu'avec le 3 mg. Il y a surtout des réactions d'injection. Ce sont les effets indésirables les plus fréquents et quelques réactions liées au triptan avec des paresthésies, des nausées et des sensations d'oppression thoracique au niveau de la gorge.

L'apport du médicament, c'est un médicament recommandé pour les patients qui ont une intolérance digestive. On essaie les voies non orales, les AINS en suppositoire. Le sumatriptan en spray nasal est un produit difficile à utiliser parce que quand on s'injecte de la poudre sur la muqueuse nasale, cela peut faire vomir les patients qui étaient juste nauséeux. Ce n'est pas toujours la bonne solution. Et le sumatriptan sous-cutané, comme il n'est pas pris en charge, certains patients ne souhaitent pas l'acheter alors que c'est la meilleure solution pour ne pas passer au service d'accueil des urgences lors de la crise avec intolérance digestive totale.

La population cible est difficile à estimer. Je pense qu'elle est inférieure à 1 % des migraineux. Les migraineux n'ont pas forcément besoin d'une injection sur toutes les crises. C'est une petite population et sur une portion de leurs crises, celle où rien ne passe par la bouche.

En conclusion, SUMATRIPTAN 3 mg est nettement plus efficace qu'un placebo d'après les études présentées. Il correspond au seul traitement utilisable chez ces patients avec une intolérance digestive totale. La dose de 3 mg est quasi-équivalente en termes d'efficacité à celle de 6 mg et surtout mieux tolérée. Elle pourrait couvrir un besoin qui actuellement n'est pas couvert pour ces patients et éviter certains passages aux urgences pour les patients intolérant digestif total.

Je suis prêt à répondre à vos questions.

M. le P^r COCHAT, Président.- La Voix des Migraineux à nouveau.

M. le D^r THIERRY.- C'est pareil, je ne reviens pas sur l'impact. On en a parlé. On apprend des choses liées à la dernière étude sur le parcours des patients puisque dans la base qui a répondu, 83 % des patients prennent du triptan par voie orale. Après, c'est le kétoprofène, l'ibuprofène, le paracétamol, etc. Le triptan par voie nasale, c'est seulement 5,9 % et le triptan injectable, 4,4. C'est là où c'est intéressant. Ils rappellent que le médicament a une AMM, mais il n'a jamais été présenté en France, donc il n'est pas pris en charge. Les gens qui l'utilisent, c'est ce qu'il faut retenir, j'utilise leurs termes : « Ils bricolent pour diviser la dose », pour arriver à 3 mg. Il y a beaucoup d'échanges sur les réseaux sociaux. Ils tâtonnent pour trouver la dose efficace avec le meilleur profil de tolérance. Ils sont excessivement preneurs de SUMATRIPTAN 3 mg et ils demandent le remboursement. Les besoins ne sont pas couverts pour les gens qui sont mis sous forme orale. Ils sont assez nombreux, sous le contrôle de Monsieur Moisset.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il y a une question de Jean-Christophe Lega.

M. le P^r LEGA.- Merci pour cette présentation. Une question pour notre expert. Par rapport à l'utilisation du placebo, est-ce qu'on ne pourrait pas imaginer passer du paracétamol, des anti-inflammatoires, voire des opiacés mineurs – même si je sais qu'on est prudent chez les migraineux – dans la situation où la tolérance orale est complète.

M. le P^r MOISSET.- Les opiacés mineurs, je ne les mettrais vraiment pas parce qu'on en crée d'autres problèmes avec les phénomènes de surconsommation. Ils sont plus fréquents pour les céphalées chroniques. Pour les AINS, certains passent aux urgences pour avoir une perfusion d'AINS et d'autres utilisent des AINS en suppositoire et cela peut suffire. Chez ces patients qui ont déjà une façon de les soulager, ce n'est pas forcément indispensable, mais

c'est dommage de passer aux urgences, d'attendre six heures sur un brancard pour avoir une perfusion d'AINS quand on aurait pu se traiter dès le début avec du SUMATRIPTAN injectable.

M. le P^r LEGA.- Est-ce que l'utilisation du placebo était licite ?

M. le P^r MOISSET.- Non.

M. le P^r MOISSET.- Est-ce qu'on n'aurait pas pu proposer un comparateur actif ?

M. le P^r MOISSET.- Au domicile, on aurait pu proposer un suppositoire d'AINS. Ils auraient pu essayer d'avoir un comparateur actif comme cela, mais on ne peut pas envisager un injectable d'AINS au domicile. Je ne connais pas de formulation qui le permette.

M. le P^r LEGA.- Il n'y a pas d'IM, par exemple, non ?

M. le P^r MOISSET.- En auto-injection, je ne crois pas. Une infirmière peut le faire.

M. le P^r COCHAT, Président.- Michel.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Vous avez parlé de la voie nasale. Et la voie rectale est utilisée ou pas ?

M. le P^r MOISSET.- Il n'y a pas de triptan par voie rectale. Il y a des anti-inflammatoires, mais pas de triptan.

M. le P^r BONNET.- J'avais une question. Est-ce qu'on peut considérer des comprimés orodispersibles comme un comparateur type le zolmitriptan ou le zomigoro par exemple ?

M. le P^r MOISSET.- Il faut une absorption digestive. Quand ils vomissent toutes les 20 minutes, même l'orodispersible ne pourra passer. On utilisait beaucoup le Pimpéran en suppositoire qui n'est plus disponible. C'est une arme de moins pour ces patients avec intolérance digestive. Parfois, on arrivait à contrôler une crise avec un suppositoire de Pimpéran et des anti-inflammatoires.

M. le P^r COCHAT, Président.- François Lacoïn.

M. le D^r LACOÏN.- Ces patients qu'ont dit intolérants sur le plan digestif, ils vont s'apercevoir de leur intolérance pas au début de la crise migraineuse, en général. Ils commencent à vomir, la douleur commence. Ils commencent souvent à être douloureux, puis à avoir des problèmes digestifs. Ma question, c'est le délai d'efficacité parce que ce n'est pas noté dans les études, l'importance de l'efficacité et son délai en fonction du moment de l'injection par rapport au début de la crise. Cette injection risque d'être plutôt décalée par rapport au moment de la crise. On a le temps de savoir si on est intolérant digestif et qu'on vomit. Du coup, on perd en efficacité. Je suis surpris du délai. C'est une question un tout petit peu annexe, je suis aussi surpris du délai d'efficacité du sumatriptan injectable dans la migraine. Dans l'algie vasculaire, la prise est très rapide parce que le début de l'algie vasculaire est beaucoup plus rapide que celui de la migraine, mais la réponse est plutôt plus rapide que deux heures. Le SUMATRIPTAN injectable dans l'algie vasculaire, en une demi-heure, les patients sont soulagés.

M. le P^r MOISSET.- Dans l'algie vasculaire, la réponse est remarquable en 5 à 15 minutes. En général, à 15 minutes, ils vont très bien.

M. le D^r LACON.- Il n'y a plus rien au bout d'un quart d'heure, on est d'accord.

M. le P^r MOISSET.- Dans la migraine, c'est vrai que le délai est un peu long. On commence à avoir une bonne réponse à une heure. C'était jugé à deux heures dans la plupart des études. Je n'aurai pas la réponse sur le pourquoi cela n'agit pas plus vite. On a regardé les patients libres de douleur. La diminution de la douleur peut être plus précoce que cela. Certains patients savent dès le début de la crise qu'ils vomissent. Et sur les crises à début nocturne, certains patients se réveillent en vomissant. Ce n'est pas la peine de se dire qu'ils vont prendre autre chose par voie orale. Quand on éduque nos patients, on leur dit qu'il faut traiter le plus tôt possible. Même si on avait cette spécialité à disposition, je continuerais à leur donner un triptan oral en première intention, en leur disant de le prendre le plus tôt possible associé avec un antiémétique parce que cela marche dans la grande majorité des cas. Mais pour les crises très sévères qui montrent très vite ou les crises dès le réveil, j'aimerais bien avoir cette arme en plus à leur proposer.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Merci de votre expertise et de votre temps et merci de vous déconnecter. Au revoir.

Je ne sais pas si vous avez des commentaires ou questions résiduelles. *A priori*, on proposait d'accéder aux revendications du laboratoire qui étaient important, ASMR V. On vous le propose dans la strate.

Jean-Christophe.

M. le P^r LEGA.- On est d'accord que le niveau de preuve n'est pas placé dans la situation des patients qui ont une intolérance digestive majeure. Dans l'étude versus placebo, je ne sais pas si on le présente dans une crise migraineuse non émétisantes.

Une chef de projet, pour la HAS.- On n'a pas l'information. Dans la publication, ce n'était pas mentionné.

M. le P^r LEGA.- Pour l'ASMR, ce n'est pas évident. On ne peut pas la mesurer.

Une chef de projet, pour la HAS.- Ils demandent une ASMR V.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il faut qu'on fasse un miroir parce que l'AMM global, c'est crise de migraine avec ou sans aura, donc c'est beaucoup plus large. Là, on va voter sur les crises dont on vient de parler, c'est-à-dire avec manifestation digestive, crise de migraine sévère avec manifestation digestive.

Une chef de projet, pour la HAS.- Lorsque les autres traitements ont été inefficaces.

M. le P^r COCHAT, Président.- Lorsque les autres traitements ont été inefficaces. Dans cette indication, je vous propose de répondre à leur demande, important, ASMR V et SMRI en miroir.

M. le D^r LACON.- C'est inefficace ou inutilisable ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela n'a pas été évalué.

M. le P^r BONNET.- On ne peut pas dire que c'est efficace en miroir, d'autant que l'étude reprend des gens qui ne vomissent pas justement, pour lesquels c'est efficace.

M. le P^r COCHAT, Président.- On n'a pas de quantification spécifique du groupe.

Une chef de projet, pour la HAS.- IMIGRANE, la spécialité de référence a une indication restreinte aux médicaments n'ayant pas été efficaces au cours des crises précédentes. On pourrait s'aligner sur l'efficacité.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Le terme d'inutilisable est très bien.

M. le P^r COCHAT, Président.- Inutilisable, c'est bien.

M. le D^r LACON.- Ce n'est pas pareil. Ce n'est pas en rapport aux crises précédentes. On ne peut pas utiliser les autres médicaments pour cette crise-là.

M. le P^r COCHAT, Président.- Parce qu'il y a les vomissements.

M. le P^r BONNET.- Inutilisable en raison des effets digestifs.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est cela.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Le sumatriptan est le traitement de référence dans les crises.

M. le P^r BONNET.- Dans les autres indications, ce n'est pas un traitement inefficace, c'est un traitement inapproprié. Il faut se rendre aux urgences et faire une injection. Ce n'est pas inefficace.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il n'y avait pas de demande d'ISP, je crois.

M^{me} LUZIO.- Non.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je vous propose de voter dans ce cadre-là.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants, 22 voix pour important, 22 voix pour une ASMR V et 22 voix pour insuffisant en miroir.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Adoption sur table.