



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 : VYEPTI 100 mg (eptinezumab) (CT-19851) LUNDBECK SAS

M. le P^r COCHAT, Président.- On embraye sur VYEPTI avec un expert.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Dans le cadre de l'examen de cette 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'intérêt, la Commission a souhaité auditionner Monsieur Xavier Moisset dans le cadre de la dérogation permise par la Charte de l'expertise sanitaire.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour, Monsieur Moisset. Merci de nous rejoindre pour cette évaluation de VYEPTI. Le produit va nous être présenté d'abord par le chef de projet. Ensuite, on vous donnera la parole. On aura aussi l'expertise du Professeur Chevret et une contribution de la Voie des Migraineux. Ensuite, on aura un temps d'échange avec vous.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner une demande d'inscription de la spécialité VYEPTI à base d'eptinezumab 100 mg. C'est une solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

L'eptinezumab est un anticorps monoclonal anti-CGRP administré par perfusion intraveineuse, dont l'indication AMM est la prophylaxie de la migraine chez les adultes ayant au moins quatre jours de migraine par mois. Pour cette demande d'inscription, le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM, à savoir dans le traitement préventif de la migraine chez les patients 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.

Pour rappel, la Commission a précédemment évalué trois anticorps monoclonaux, anti-CGRP : AIMOVIG, AJOVY et EMGALITY et a octroyé, dans cette même indication restreinte, un SMR important et une ASMR V.

La demande d'inscription de VYEPTI repose sur trois études cliniques multicentriques randomisées en double aveugle comparative versus placebo, une étude de phase IIIB DELIVER de 24 semaines réalisée des patients adultes atteints de migraines chroniques et épisodiques en échec à deux à quatre traitements prophylactiques, suivis d'une phase d'extension de 48 semaines en cours.

Il y a également deux études de phase III réalisées chez des patients atteints de migraine épisodique, étude PROMISE-1, ou de migraine chronique, étude PROMISE-2, pour lesquelles le taux d'échec à un ou plusieurs traitements prophylactiques n'était pas précisé.

Ont été versées au dossier également une comparaison indirecte, ainsi qu'une étude de phase III de tolérance, étude PREVAIL réalisée en ouvert non comparative de 72 semaines.

Le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR V dans le périmètre restreint de l'indication et pas d'ISP.

Pour ce dossier, il y a une contribution d'association de patients, l'association La Voix des

Migraineux. Nous avons sollicité l'avis méthodologique de Sylvie Chevret et l'avis d'un expert externe, Monsieur Moisset, du CHU de Clermont-Ferrand, à qui je cède la parole.

M. le Pr MOISSET.- La migraine est une maladie qui touche 4 % de la population environ à prédominance féminine. L'impact de la migraine est souvent minimisé, mais elle est classée au 6^e rang mondial des causes d'années de vies perdues pour incapacité. Chez les patients dont on parle, réfractaires à plusieurs traitements et avec plus de huit jours de migraine par mois, c'est particulièrement invalidant. Le coût sociétal est majeur, entre les coûts directs et les coûts indirects liés à l'absentéisme et au présentéisme.

L'étude principale dans ce dossier, c'est l'étude DELIVER. Ce sont des patients en échec de deux à quatre traitements de fond. Dans cette étude, il n'y avait pas de comparateurs actifs possibles chez les patients en échec à tous les traitements principaux. C'est une étude avec deux doses d'eptinezumab 100 et 300 versus placebo, 24 semaines en double aveugle et une phase d'extension de 48 semaines. Le critère principal de jugement était à 24 semaines.

Sous placebo, on voit une diminution de deux jours de migraine par mois et 13 % de répondeurs à 50 %. Il y a 42 % de répondeurs sous eptinezumab 100 mg, 49 % sous eptinezumab 300 mg. Pour 100 mg, cela fait un NNT à 3,4.

Il y avait dix critères analysés de façon hiérarchisée :

- sur les proportions de répondeurs à 50 et 75% ;
- la variation du nombre de jours de migraine par mois jusqu'à 24 semaines ;
- l'impact sur la qualité de vie mesurée par le HIT-6.

C'est significatif pour tous les critères qui étaient prévus initialement pour les deux doses.

Au niveau sécurité de l'emploi, il y a eu deux réactions anaphylactiques dans cette première étude, avec une réaction sévère. Les deux réactions ont conduit à l'arrêt du traitement.

Au niveau biologique, des anticorps à activité neutralisante sont vus chez 10 % des patients, mais sans impact sur l'activité clinique avec des taux faibles. Cela n'a pas l'air d'être un problème pour l'utilisation en pratique.

Dans le périmètre du remboursement sollicité, cela concerne 87 % du total des patients. Tous les résultats sont comparables à ce qu'il y a dans l'étude globale.

Il y a une méta-analyse en réseau avec comparaison de cet anticorps avec les trois autres déjà disponibles. L'efficacité est comparable. Il y a une comparaison avec la toxine botulinique qui est utilisée dans la migraine chronique. L'effet de 100 mg est comparable à celui de la toxine, l'eptinezumab 300 étant légèrement supérieur.

Les deux autres études sur la migraine chronique :

L'étude PROMISE-2, en double aveugle, deux doses contre placebo. Il y a une efficacité des deux doses avec un NNT à 5,5 pour la dose de 100 mg, une variation significative du score de qualité de vie HIT-6 et six réactions d'hypersensibilité.

L'étude PROMISE-1 dans la migraine épisodique seulement, il y avait trois doses essayées. Je présente uniquement les 100 et 300 mg. Le NNT dans cette population tout-venant était à 8,1, mais là encore, une amélioration de la qualité de vie sur le HIT-6 et des réactions d'hypersensibilité chez sept patients.

Si on regarde les données de sécurité de l'étude PREVAIL, 8 doses à 300 mg sur deux ans de suivi, 4 % des patients ont eu des réactions d'hypersensibilité, 3 % ont eu une fatigue le jour des perfusions. Si on regarde toutes les données de tolérance, 2 076 patients ayant eu au moins une dose, l'hypersensibilité est notée chez 1,1 % des patients.

Pour les données des PSUR, pas beaucoup de choses en plus. Ont été ajoutés des réactions d'infection, des événements respiratoires et de la fatigue qui n'étaient pas notés initialement.

Ce médicament, comme tous les autres anticorps bloquant la voie du CGRP, est efficace chez les patients en échec aux traitements plus classiques de la migraine. Il est mieux toléré que les traitements classiques d'après les données que nous avons. Cela a été montré dans l'étude HER-MES pour le Topiramate. Il pourrait être supérieur au traitement classique, mais c'était un critère secondaire uniquement dans l'étude HER-MES.

La population cible, je l'évalue à au moins 25 000 patients. Actuellement, à peu près à 2 500 patients sont traités malgré l'absence de remboursement. Il y a au moins dix fois plus de patients éligibles. Si on fait un calcul basé sur les surconsommateurs de triptans, on en trouve aussi près de 25 000 en France. Il y a au moins cette population-là qui pourrait être visée.

En conclusion, c'est un traitement très efficace chez les patients en échec de traitement classique et bien toléré. Il faut faire attention aux réactions d'hypersensibilité, 1 à 4 % selon les études, ce qui justifie totalement que ce soit administré à l'hôpital. En tant qu'expert de la migraine, je pense qu'il y a un vrai besoin pour ces patients en échec ou avec intolérance ou contre-indication aux traitements principaux que sont les méta-bloquants (*topiramate*, amitriptyline et candésartane) d'avoir accès à ces nouvelles molécules. J'ai mis topiramate en italique parce qu'avec les limitations de prescription chez les femmes en âge de procréer, on n'a plus que trois molécules vraiment utilisables.

Je suis disponible pour répondre à vos questions.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- On m'a interrogé uniquement sur l'étude DELIVER, notamment sur les comparaisons multiples. J'avais une question et une remarque.

Je voulais demander à l'expert. Il y a deux populations cibles dont vous n'avez pas tellement parlé et la randomisation a été stratifiée, mais pas sur ces populations cibles, alors qu'en définitive, c'étaient des populations pour lesquelles les tailles d'effets sont différentes. Ces tailles d'effets différentes ont été prises en compte dans le calcul d'effectifs en supposant des prévalences postulées. J'en profite pour vous poser une question avant de commencer. Pourquoi n'ont-ils pas stratifié la randomisation sur ces deux populations cibles, mais simplement sur le nombre de jours de migraine mensuels ? Il me semble avoir vu un seuil de 14 qui me semble différent de celui qui permet de définir une migraine chronique.

M. le P^r MOISSET.- La migraine chronique, c'est à partir de 15. Je n'ai plus en tête le critère de randomisation. Il me semblait que c'était supérieur à 14, ce qui définit bien la migraine chronique.

Une chef de projet, pour la HAS.- C'est supérieur à 14 ou inférieur ou égal à 14.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- J'avais compris que c'était au moins quatre par mois avec des échecs de traitement.

Une chef de projet, pour la HAS.- Oui, c'est dans les critères d'inclusion, au moins quatre jours de migraine par mois les trois derniers mois.

M. le P^r MOISSET.- 87 % des patients inclus avaient au moins huit jours de migraine par mois, des migraines épisodiques à haute fréquence ou des migraines chroniques avec plus de 15 jours de céphalées par mois.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Vous l'avez dit, il y avait de nombreux critères de jugement. Il y avait un critère de jugement principal qui était la variation du nombre mensuel de jours avec migraine sur 12 semaines, donc sur trois mois.

Et vous avez parlé de dix critères. Pour moi, ce sont dix comparaisons parce que deux doses sont testées chacune contre le placebo. Ces schémas à trois bras sont utilisés avec des comparaisons au bras placebo qui est utilisé deux fois. Cela conduit à dix comparaisons planifiées liées aux deux doses testées et au fait qu'on a un critère principal et quatre critères secondaires clés. Comme vous l'avez dit, ils ont utilisé une méthode hiérarchique sur la plupart de ces comparaisons, sauf pour les trois derniers critères secondaires clés pour lesquels cela a été regroupé avec une méthode qui s'appelle Bonferroni – Holm qui permet de contrôler, fait que l'on commette au moins une erreur de type 1 parmi ces trois critères.

Je voulais souligner qu'au total ils ont défini 59 critères de jugement – je trouve que c'est un bel effort – dont 54 pour mesurer l'efficacité, c'est pas mal. Merci.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci à vous. L'association La Voix des Migraineux.

M. le D^r THIERRY.- La Voix des Migraineux est une association non agréée qui a à peu près 40 bénévoles et 700 adhérents. Mais via les réseaux sociaux, elle touche 12 000, voire plus de 12 000 personnes et qui a des relations à l'international assez développées.

Dans leur contribution qui est assez longue, il y a le résultat de cinq sondages qui ont été faits entre 2020 et 2022 auprès de différentes populations, à la fois sur les migraines chroniques et sévères, et une enquête plus récente sur le parcours santé des migraineux chroniques et sévères.

Comme cela a été déjà présenté, ils parlent surtout de ce qui est spécifique à ce traitement. Ils rappellent que l'impact et le fardeau de la maladie sont importants chez les sévères et chroniques, avec un impact direct sur l'emploi, la vie familiale et avec un retentissement moral et psychologique très fort. Ils citent des idées de suicide qui arrivent beaucoup plus fréquemment que dans le reste de la population. On l'avait déjà eu.

Dans l'enquête sur le parcours de soins du patient migraineux la plus récente, il y a eu beaucoup de réponses. Il est rapporté que sur les 12 derniers mois, les effets indésirables sont vraiment fréquents, souvent à 40 % et parfois 25 % avec des troubles de la concentration, de la mémoire, digestifs, du sommeil, vertige, dépression (37 %), troubles cardiaques (23 %), risques suicidaires (18 %).

Dans cette partie, ils ont un focus sur l'EPITOMAX. Ils trouvent inacceptable que les patientes françaises soient mal informées des risques tératogènes. Ils rajoutent qu'ils sont formellement opposés à ce que l'EPITOMAX soit considéré comme un comparateur dans le cadre de l'évaluation. Ce serait mépriser les femmes et les enfants.

Sur les traitements en cours :

- Ils considèrent que seulement 5 % des migraineux chroniques sont correctement pris en charge selon certaines statistiques et trop peu de centres proposent une approche multidisciplinaire.
- Sur le Botox, qu'on a vu relativement récemment, l'accès est trop limité pour eux.
- Ils estiment, sur cette partie-là, que « 50 000 migraineux chroniques sont aujourd'hui sans alternatives thérapeutiques », je cite.
- On a parlé du coût financier direct et indirect important.
- Sur les attentes thérapeutiques, moins d'effets secondaires et une plus grande efficacité.

Pour revenir sur le médicament évalué, ils n'ont pas d'expérience directe européenne, en tout cas en France, par rapport aux autres anti-CGRP. Le retour est trop court.

Par contre, ils font état des réseaux sociaux américains, notamment des échanges avec l'*International Headache Society*. Ils citent un retour sur 50 patients américains en échec de deux traitements de fond et sans antécédents cardiovasculaires. Ils parlent de l'administration en considérant que l'hôpital de jour peut être nécessaire, mais que les administrations ultérieures devraient être faites au domicile par une infirmière.

Sur l'efficacité, c'est un préavis à partir de l'expérience rapportée, internationale, puisqu'ils disent que la proportion de patients soulagés est pratiquement de 100 %. Le produit commence à faire effet dans les heures qui suivent.

Avec le produit évalué, le malade peut presque oublier sa condition de malade, avec très peu ou pas d'effets secondaires par rapport aux autres anti-CGRP, notamment la constipation qui serait beaucoup moins fréquente.

Les résultats sont encourageants. Ils reviennent sur les 50 000 patients qui ne disposent plus d'aucune alternative thérapeutique. Au passage, ils rajoutent que le LAROXYL, bien qu'ayant l'AMM et qu'il n'a jamais été évalué par la Commission de la Transparence avec l'indication migraine, reste parmi les traitements les plus prescrits.

Ils demandent le remboursement du traitement VYEPTI pour cette catégorie de patients dont la souffrance n'est pas soulagée.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci Jean-Pierre. On a plusieurs questions. Jean-Christophe Lega.

M. le P^r LEGA.- Une question pour nos experts sur l'utilisation du placebo dans le groupe contrôle. Il est indiqué qu'il y avait eu utilisation de deux à quatre molécules comme traitement de fond. On peut imaginer, dans les limites que vous avez évoquées, qu'ils ont à peu près tous été exposés aux bêta-bloquant, au candésartan et l'amitriptyline. Est-ce que votre commentaire était éventuellement la comparaison vers une autre molécule de la classe ? Est-ce que vous pouvez nous dire si le placebo était possible ou pas ?

M. le P^r MOISSET.- Pour nous, cela a été développé. Les autres molécules de la classe, c'est compliqué de les mettre comme comparateurs. Il serait intéressant de faire des études entre les anti-CGRP, mais on n'en a pas. Je ne suis pas sûr que le laboratoire se lance là-dessus. Parmi les molécules classiques, je ne vois pas quels comparateurs on pouvait proposer. Le topiramate est extrêmement utilisé, notamment aux États-Unis. Les quatre molécules qu'on utilise en première intention étaient utilisées par les patients. Proposer un bêta-bloquant ou du topiramate comme comparateur actif, alors que le patient était déjà en échec, ne serait pas logique. Je ne vois pas bien d'autres façons, chez ces patients réfractaires, que de faire une étude contre placebo.

M. le P^r COCHAT, Président.- Hugues Blondon.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Bonjour. Dans les trois études d'enregistrement, les patients ont été randomisés pour 56, 36 et 24 semaines et le critère d'évaluation principal est estimé à 12 semaines. Pourquoi cette randomisation sur une période longue ? Est-ce qu'on a des données de suivi au-delà des 12 semaines ?

M. le P^r MOISSET.- La Société Internationale des migraines et céphalées conseille de faire des études d'au moins 12 semaines. Ils se sont limités à ces 12 semaines pour le critère de jugement principal. Les suivis à 24 semaines étaient disponibles. On est encore en double aveugle et c'est encore tout à fait significatif, mais c'étaient dans les critères exploratoires.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Il me semble que dans les critères secondaires clés, c'est à 24 semaines.

Une chef de projet pour la HAS.- Il y a la variation moyenne du nombre de GMM après la deuxième administration jusqu'à 24.

M. le P^r MOISSET.- On a des études en ouvert avec le suivi jusqu'à 96 semaines et les huit perfusions qui étaient faites dans l'étude de tolérance. L'efficacité se maintient, mais on n'a pas de groupe placebo maintenu pendant deux ans.

M. le P^r COCHAT, Président.- Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN.- Je voudrais poser la question à l'expert parce qu'on bute toujours sur le même obstacle. C'est la comparabilité au placebo. Est-ce que ce n'est pas envisageable d'avoir une étude versus choix de l'investigateur en double aveugle ? On n'arrive pas à sortir du paradigme que toutes les études qui nous sont présentées par tous les anti-CGRP, c'est contre placebo qui a un effet placebo majeur. On ne sait pas quelle est la supériorité par rapport aux autres traitements. C'est la première question.

La deuxième question, cet anti-CGRP, comment vous le positionneriez en termes d'avantages ou d'inconvénients par rapport aux trois autres ? Si je me rappelle bien, HER-MES n'est pas une étude faite avec sept anti-CGRP. C'est un autre, me semble-t-il. C'est celui-là ?

M. le P^r MOISSET.- C'est un autre anti-CGRP, l'erenumab. Ils l'avaient fait contre topiramate, une étude allemande où ils avaient mis comme critère principal la tolérance et comme critère secondaire, l'efficacité. Avec cet anticorps-là, il n'y en a pas du tout. L'idée que vous proposez de mettre un groupe comparateur actif avec une molécule au choix de l'investigateur, cela pourrait être faisable. Si on est obligé d'avoir trois ou quatre groupes dans ce groupe comparateur, cela complique un petit peu les choses, mais cela pourrait permettre de mener une étude. On serait très intéressés par les résultats si cela permet d'avoir accès à ce produit après.

En ce qui concerne la place de cet anti-CGRP par rapport aux autres, pour moi, les quatre anti-CGRP sont d'efficacité comparable. Certains patients peuvent être très contents d'avoir une perfusion tous les trois mois et de ne pas y penser le reste du temps, mais certains patients sont plutôt contents de faire une injection mensuelle en sous-cutané en restant à domicile. Ce serait plutôt au choix du patient, mais je ne placerais pas un anticorps devant les autres.

M. le P^r COCHAT, Président.- Michel Clanet.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Deux questions brèves. La première question concerne le questionnaire HIT. Est-ce que c'est un questionnaire pertinent et est-ce que la différence est pertinente sur la qualité de vie ?

Deuxième question, les effets indésirables à l'injection sont uniquement pour les deux premières injections ou est-ce que ce risque existe pour toutes les injections ultérieures ?

M. le P^r MOISSET.- Les réactions graves sont survenues à la première injection. Elles sont décrites comme réaction anaphylactique alors que dans la description, il n'y a qu'une réaction anaphylactique et l'autre, c'est plutôt une réaction d'hypersensibilité. Toutes les autres ont été des réactions d'hypersensibilité. Je n'ai pas la précision pour toutes les autres, à savoir si c'était à la première ou sur les perfusions ultérieures.

Le questionnaire est parfaitement valable. La différence minimale cliniquement significative a été évaluée à six points. Entre la ligne de base et les 12 semaines, on est largement au-dessus des six points. Entre le groupe actif et groupe placebo, on n'y est pas. On était à quatre ou cinq points pour le groupe actif par rapport au placebo. Par contre, une différence d'une classe à l'une des trois premières questions peut déjà être significative pour la qualité de vie du patient. On n'a pas le détail du questionnaire, à savoir quels sont les items qui varient. Sur la somme des points, on est en dessous de ce seuil des six points entre le placebo et le traitement actif.

M. le P^r COCHAT, Président.- Albert Trinh-Duc.

M. le D^r TRINH-DUC.- J'ai bien compris que les études étaient significatives, mais je voudrais parler de la taille de l'effet et de sa pertinence clinique. Dans la migraine épisodique, on est sur une dose à 100 mg, puisque c'est la posologie qui a été retenue. Pour des patients qui ont

neuf jours de migraine par mois, on a un bénéfice de 0,69 jour. Vous en pensez quoi ? Quand on regarde sur la migraine chronique où ils sont à plus de 16 jours, on gagne deux jours de migraine. Certes, ce sont deux jours plus confortables, mais est-ce que le 0,69 est pertinent ?

M. le P^r MOISSET.- Dans tous nos traitements de première ligne (propranolol, topiramate, amitriptyline), les tailles d'effets sont de 0,5 à 1,2 jour selon les études. On a de toutes petites tailles d'effets dans les migraines épisodiques, donc on est sur le même ordre de grandeur, mais ce n'est pas chez ces patients qu'on a un intérêt à prescrire les traitements. C'est plutôt chez des migraineux sévères chez lesquels on aura une taille d'effet plus importante. Ce qu'il faudrait, c'est plutôt avoir les trajectoires que le résultat du groupe global. Le but est de sélectionner rapidement à trois mois les patients répondeurs et continuer à les traiter. Les 40 ou 50 % qui ne seront pas répondeurs, ne pas persister sur cette voie. On a des répondeurs à 75 % avec ces traitements, ce que l'on ne voyait jamais avec les traitements classiques. Les patients qui passent de 16 à 4 jours de migraine par mois, leur vie est vraiment transformée.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- J'avais oublié de vous demander si le nombre de migraines par mois était stable d'un mois à l'autre. Comme ce n'est évalué que sur trois mois, je me suis demandé si c'était stable pour un patient ou si cela pouvait varier beaucoup d'un mois à l'autre.

M. le P^r MOISSET.- Cela peut varier beaucoup d'un mois à l'autre. On nous demande dans ces études d'inclure des patients qui sont à plus de 15 jours sur la dernière année et on le vérifie sur le dernier mois avant l'inclusion. Mais dans les études en vie réelle, il y a des patients qui régressent, qui passent de migraineux chroniques à migraineux épisodiques, et inversement. 12 jours par mois ou 16 jours par mois, selon les mois, cela va varier. Oui, on peut passer d'une classe à l'autre. C'est pour cela qu'un groupe comparateur est indispensable. Dans le groupe placebo, on voit qu'il n'y a que 13 % de répondeurs à 50 %. Ce n'était pas majeur dans cette étude.

M. le P^r COCHAT, Président.- Dominique Tregoures.

M^{me} TREGOURES.- J'avais une question concernant la grossesse puisqu'il y a une piqûre tous les trois mois. Si une femme tombe enceinte au cours du traitement, est-ce qu'il y a un inconvénient ? Est-ce qu'elle doit suivre une contraception ? Est-ce que vous avez un suivi là-dessus ?

M. le P^r MOISSET.- Je ne suis pas capable de répondre, mais je pourrais le faire par analogie avec ce qui se fait avec d'autres anticorps monoclonaux. Les anticorps ne passent pas la barrière hémato-placentaire pendant les trois premiers mois. Si le test de grossesse est négatif le jour de la perfusion, l'exposition d'un éventuel fœtus qui serait créé dans l'intervalle sera faible, mais on ne peut pas dire qu'elle est nulle avec cet anticorps qui a une demi-vie longue. On ne sait pas quel est l'impact potentiel chez l'enfant.

M^{me} TREGOURES.- Donc, il y a un test de grossesse.

M. le P^r MOISSET.- Dans les études, oui. En pratique, pour l'instant, ce n'est pas prévu. Comme

pour d'autres anticorps que nous utilisons, notamment dans la sclérose en plaques, nous le demandons aux patientes, mais nous ne faisons pas un test de grossesse systématique avant une perfusion d'anti-CD20.

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela dépend peut-être de la masse moléculaire. Patrick Niaudet.

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- Vous avez parlé d'anticorps contre la molécule avec une activité neutralisante sans que cela ait un effet sur l'activité clinique. Qu'est-ce qu'ils appellent « activité neutralisante de l'anticorps » ?

M. le P^r MOISSET.- Je ne sais pas quel test ils ont fait in vitro pour dire que c'était une action neutralisante. J'ai été surpris qu'ils arrivent à trouver des anticorps antidrogue et des anticorps avec activité neutralisante avant la première perfusion chez les patients naïfs du traitement. Ils ont peut-être un test extrêmement sensible et pas complètement spécifique. Je ne serais pas capable de vous dire plus comment ils ont calculé cette activité neutralisante. Dans la pratique, il y a des répondeurs aussi chez ces patients qui ont des anticorps avec l'activité neutralisante.

M. le P^r COCHAT, Président.- On va s'arrêter là pour les questions et les commentaires. Comme vous êtes aussi avec nous pour le dossier suivant, je vous propose de vous déconnecter un petit moment le temps qu'on vote, puis on vous fait signe. Merci.

Jean-Christophe, tu peux maintenant faire ton commentaire.

M. le P^r LEGA.- Au-delà de la différence de jour, est-ce que le plus pertinent cliniquement ne serait pas le nombre de patients ayant une réduction supérieure à 75 % ? Cela ferait 15 % versus 3 %, cela fait 12 % de différence, cela fait à peu près un patient à traiter sur sept.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Il dit que les études comparatives ne sont pas possibles, mais les Allemands avaient demandé une étude comparative qui a été faite contre le topiramate. Le problème, c'est que l'efficacité était en critère secondaire exploratoire, alors que c'était la tolérance qui avait été prévue. Ce qui est un peu dommage.

M. le P^r COCHAT, Président.- Serge.

M. le D^r KOUZAN.- Un petit commentaire. C'est une pathologie qui peut être extrêmement invalidante. On a une famille de médicaments développés contre placebo. Malheureusement, nos critères font que cela reste au seuil du remboursement. Je ne sais pas comment on va sortir de cette situation.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Ce n'est pas le seuil du remboursement. Comme c'est une ASMR V, c'est dans la négociation des prix que cela se passe. Les laboratoires, considérant qu'on leur propose un prix trop bas, ne mettent pas le médicament sur le marché. Or, ce que vous devez remarquer aujourd'hui, c'est que ce laboratoire demande un SMR important et une ASMR V dans le périmètre de l'indication et pas d'ISP pour pouvoir probablement rentrer dans les collectivités.

M. le P^r COCHAT, Président.- Madame la chef de projet.

Une chef de projet, pour la HAS.- J'avais un dernier mot sur ce dossier. Je voulais souligner que vous avez réévalué AIMOVIG et AJOVY récemment. Vous avez notamment augmenté le niveau de SMR à SMR important au regard de la tolérance qu'on connaît maintenant à plus long terme avec ces molécules qui apparaissent comme étant bonnes. Vous avez souligné que ces médicaments avaient un intérêt en termes de SMR. Après, c'est sur le positionnement dans la stratégie thérapeutique actuelle. Effectivement, on est resté à une ASMR V parce qu'on n'a pas de comparaison. Ils nous donnent des méta-analyses entre anti-CGRP, mais c'est toujours cette question qui reste. Vous avez souligné, en termes de SMR, l'intérêt de ces médicaments.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je me demandais si on allait distinguer notre vote en fonction du type de migraine. La taille d'effet n'a rien à voir.

M. le P^r COCHAT, Président.- L'indication, c'est migraine sévère avec au moins huit jours de migraine par mois.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Huit jours, cela inclut les épisodiques.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je ne sais pas si cela inclut l'épisodique. Oui, c'est 14.

Jean-Christophe, tu avais une autre question.

M. le P^r LEGA.- Oui, parce que la réponse de l'expert est peut-être ambiguë. On aurait pu désigner un essai. Les patients n'étaient pas multifractaires puisqu'ils avaient deux à quatre traitements de fonds antérieurs ? J'avais compris que le développement industriel était concomitant pour toute la famille, ce qui fait qu'ils ne pouvaient pas se comparer deux à deux. J'ai bien compris ou pas ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Oui, c'est cela.

M. le P^r LEGA.- C'est factuel ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Ils n'ont pas voulu le faire, je pense.

M. le P^r LEGA.- Ils auraient pu se comparer deux à deux.

Une chef de projet, pour la HAS.- C'est ce qu'il a dit, mais les premières études sur les premiers anticorps ont débuté en 2015, 2016 et celle-ci a débuté en 2020. On aurait pu possiblement le faire.

M. le P^r COCHAT, Président.- La question de Sylvie est importante. Est-ce qu'on sépare les deux indications ou pas ? Ce qui m'ennuie, c'est qu'on ne l'a pas fait pour les autres alors qu'on avait les mêmes données. Il me semble, Michel.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Il me semble que dans la situation, on se trouve avec des médicaments en comparaison sauvage, d'accord, mais ils ont le même type de profil et le même type d'efficacité. Je ne vois pas comment on pourrait commencer maintenant de dissocier les choses. On le fait dès le début ou pas.

Une chef de projet, pour la HAS.- L'étude principale était dans les deux types de migraineux, celle qui nous intéresse le plus, sans différenciation.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je pense que la question, c'est si on aligne ou pas.

M. le P^r COCHAT, Président.- On propose un alignement sur important et une ASMR V.

M^{me} KELLEY.- Et un SMRI en miroir.

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

M^{me} KELLEY.- Non, pas d'ISP.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je vous propose de voter sur alignement ou pas.

Dominique.

M^{me} TREGOURES.- Une dernière remarque. Je reviens sur mes femmes enceintes. Si la personne se présente et qu'elle est enceinte sans le savoir, au tout début, on dépasse les trois mois. Est-ce qu'il n'y aurait pas à rajouter une indication comme quoi la personne doit faire un test de grossesse ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Le problème, c'est que nous avons vu un autre anticorps sous-cutané qui est tous les trois mois. On ne l'a pas fait là-dessus. Je pense que c'est le problème de la gestion de la grossesse dans les traitements, en particulier avec les traitements injectables qui posent problème. Théoriquement, il y a une demande de contraception avec ces médicaments-là. Les femmes traitées par ces médicaments doivent être sous contraceptifs.

M. le P^r COCHAT, Président.- On peut avoir un avis de l'ANSM là-dessus ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Dans le RCP, il n'y a pas de mention dans ce sens.

M. le P^r LUTON.- Je pense qu'il faut le mentionner. Certains anticorps monoclonaux et les anti-TNF, on peut les administrer pendant la grossesse jusqu'au troisième trimestre. C'est bien documenté. Tout ce qui est nouveau, je pense que la prudence est de mentionner qu'une consultation pré-conceptionnelle et qu'une possibilité de contraception soient envisagées dans ce cadre.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis entièrement d'accord sur la discussion, mais je ne sais pas si c'est du ressort de la HAS. On peut le faire remonter, mais on ne peut pas le mentionner. On va le faire remonter à l'ANSM de manière globale, pour l'ensemble des anticorps.

M. le P^r LUTON.- Il y a aussi les références dans tout ce qui est tératogénicité et interactions médicamenteuses des grossesses.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ils sont en lien. D'accord. Je propose qu'on vote sur alignement ou non. Alignement, c'est important, ASMR V et insuffisant en miroir pour les autres indications.

Une chef de projet, pour la HAS.- Avant le vote, il y a deux précisions : proposer le statut de médicaments d'exception dans la mesure où on est dans une population restreinte, comme les autres. Et l'élargissement des conditions de prescription au centre antidouleur, comme vous l'aviez fait pour les précédents.

M. le P^r COCHAT, Président.- Absolument. Dans les limitations de prescription, on avait rajouté les centres antidouleurs.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

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

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Je pense qu'on peut l'adopter sur table.

M^{me} KELLEY.- Oui.

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