



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 novembre 2023

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. AQUIPTA - Examen — Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer à AQUIPTA. Nous faisons entrer Monsieur Brochet.

(M. le Professeur Bruno Brochet rejoint la séance.)

Mme GADEA BOUVET, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Monsieur Brochet, d'avoir accepté d'évaluer AQUIPTA, que nous allons voir ensemble. Ce dossier va nous être présenté par notre chef de projet. Nous aurons ensuite une contribution d'association, la Voix des migraineux. Ensuite nous vous passerons la parole, puis il y aura un débat avec la CT.

Mme GADEA BOUVET, pour la HAS.- Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Professeur Brochet en situation de conflit d'intérêts.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous examinez la demande d'inscription des spécialités AQUIPTA, à base d'atogépant, sous la dose de 10 milligrammes et 60 milligrammes en comprimé. Il s'agit d'un anti-CGRP administré par voie orale et la demande d'inscription porte sur les listes collectivités et sécurité sociale.

AQUIPTA a obtenu une AMM centralisée le 11 août dernier dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois. Le laboratoire sollicite une demande de remboursement dans un périmètre restreint, à savoir en traitement préventif de la migraine chez les adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois en échec à au moins deux traitements prophylactiques. Pour cela, il revendique un SMR important, une ASMR de niveau 1 dans la stratégie thérapeutique, et pas d'ISP.

Concernant les données fournies pour la demande, il y a trois études cliniques de phase 3 contrôlées versus placebo qui ont été réalisées chez des patients adultes atteints de migraines chroniques et/ou épisodiques pendant 12 semaines de traitement. Il y avait :

- l'étude ELEVATE, qui évaluait l'atogépant 60 milligrammes administré une fois par jour en prophylaxie de la migraine épisodique chez les patients en échec à deux à quatre traitements prophylactiques oraux antérieurs ;
- l'étude ADVANCE, qui évaluait l'atogépant 10 milligrammes, 30 milligrammes — qui est une posologie hors AMM — et 60 milligrammes, tous administrés une fois par jour en prophylaxie de la migraine épisodique ;
- l'étude PROGRESS, qui évaluait l'atogépant 30 milligrammes administré deux fois par jour, qui est une posologie hors AMM et l'atogépant 60 milligrammes administré une fois par jour en prophylaxie de la migraine chronique.

Il y avait également deux études de suivi de la tolérance à long terme réalisées en ouvert :

- une première de 52 semaines qui évaluait l'atogépant 60 milligrammes par rapport aux traitements prophylactiques oraux de la migraine, en prophylaxie de la migraine épisodique ;
- une deuxième étude d'extension, qui est l'étude d'extension de l'étude ADVANCE de 40 semaines, qui évaluait l'atogépant 60 milligrammes dans la prophylaxie de la migraine épisodique également.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du Professeur Bruno Brochet. Il y a eu la contribution de l'association de patients La Voix des Migraigneux.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT. - La Voix des Migraigneux est une association non agréée qui a déjà contribué. Là, elle fait une contribution assez longue. Elle commence par rappeler que le fardeau de la maladie est important puisque l'OMS, notamment en années de vie de qualité perdues, le met au deuxième rang après l'AVC. Le Global Burden of Disease le met aussi au deuxième rang pour l'invalidité.

Elle s'appuie sur une étude qui a été conduite de mars à mai 2022, en partenariat avec CEMKA et MoiPatient. Il y a eu près de 700 répondants. C'est un questionnaire qui met en évidence l'impact majeur de ce type de migraine pour 92 % des répondants, avec notamment une perte de productivité importante. Pour 70 % des gens, il y a eu des journées de travail perdues, en moyenne 15 jours, et une médiane de 6 jours sur les 3 derniers mois. L'impact est important, il y en a qui perdent leur travail, qui sont licenciés, donc il y a un impact sur les revenus.

L'impact psychologique est très important. Il y a des pensées suicidaires pour 14 % des répondants, avec un impact considérable au jour le jour, un retentissement sur la façon de s'occuper des enfants et des problèmes de sexualité.

Sur les traitements actuels, ils citent en première ligne le propranolol, l'amitriptyline et le topiramate. Sur les traitements de seconde intention, il y a eu un arrêt définitif de production au 31 octobre du SIBELIUM. Le NOCERTONE est en suspension temporaire de production et ils citent le SANMIGRAN. Pour le NOCERTONE, la reprise est annoncée par SANOFI, mais il y a une pénurie qui se répète depuis 2013.

Sur les CGRP, ils citent trois, EMGALITY, AJOVY et VYEPTI, sachant que EMGALITY et AJOVY sont non remboursés. Ils sont passés à la CT avec une ASMR V. VYEPTI est accessible uniquement en hôpital de jour, réservé aux patients réfractaires, et il y a donc une inégalité d'accès sur le territoire. Ils citent également le BOTOX, mais qui peut être réalisé uniquement en établissement hospitalier avec des gens formés.

Sur l'étude qui a été réalisée avec CEMKA et une autre association qui s'appelle MoiPatient, on voit qu'il y a énormément d'effets secondaires des médicaments utilisés. Je ne vais pas les lister parce que c'est un peu long. Il y a aussi et surtout pas mal de lignes de traitement, puisqu'en moyenne ils prennent cinq médicaments sur une période assez longue.

Après, sur les médicaments disponibles, surtout l'amitriptyline et le propranolol, ils citent les biais méthodologiques en citant une revue Cochrane sur le propranolol. Le message, c'est que c'est un standard de soins, mais qu'en fin de compte les études n'ont pas permis

d'éventuellement placer ces médicaments — y compris le topiramate — comme comparateur valide dans la démarche de la CT vu les biais méthodologiques. Concernant le topiramate, ils insistent sur les effets tératogènes et en fonction des résultats de l'étude, on voit que le besoin est quand même imparfaitement couvert et que l'efficacité n'est pas extraordinaire.

Il y a une partie sur les traitements non médicamenteux, je passe. Ils reviennent sur les effets secondaires.

Pour revenir sur les CGRP, ils estiment que les effets secondaires sont légers et modérés, que les lésions hépatiques sont une préoccupation mais qui peut être relativisée. Sur l'atogepant, ils insistent sur la prise orale pour les personnes qui craignent les injections, la conservation au froid qui n'est pas nécessaire, et une durée de vie du produit avec une demi-vie courte qui permettrait un arrêt immédiat et rapide.

Après, ils se rapportent aux études américaines et ils ont fait une étude des forums américains d'associations américaines pour montrer que l'efficacité serait excellente. Ils ont analysé plus de 2 000 commentaires. Il faut retenir que 60 % à 70 % des patients rapportent une amélioration notable. C'est le premier traitement efficace après des décennies et une petite fraction des patients rapportent une disparition presque totale des migraines.

Sur les effets indésirables, il s'agit de constipation, fatigue. Je passe aussi car je pense que nous les avons déjà vus.

En synthèse, ils soulignent que les médicaments classiques sur les données insuffisamment robustes ne devraient pas être pris comme des comparateurs. Ils insistent sur la disparition du SIBELIUM et l'approvisionnement erratique de NOCERTONE, les cinq traitements de fond traités en vie entière avec les effets indésirables. « Au final, étant donné les données scientifiques actuelles sur les traitements habituels, si on tient à une analyse rigoureuse et par respect de la dignité humaine, nous demandons que la note de l'ASMR de ce nouveau gépant en reflète ces réalités et en permette le remboursement. »

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci. Monsieur Brochet ?

M. le Pr BROCHET. Merci. Comme cela a été dit, le dossier comprend trois études de phase 3. Je ne parlerai que des études ELEVATE et PROGRESS, parce que comme cela a été souligné, la demande concerne les patients qui ont au moins 8 crises de migraine par mois et qui ont un échec à au moins 2 traitements de fond de la migraine. Dans l'étude ADVANCE, seuls 14 % des patients dans chaque groupe traité étaient concernés par ces critères.

Sur le tableau qui est ici, j'ai indiqué la représentativité des deux études, donc l'étude ELEVATE qui est dans la migraine épisodique en échec de traitement thérapeutique et l'étude PROGRESS qui est dans la migraine chronique. Sur les deux critères retenus dans la demande du laboratoire, le pourcentage de patients avec au moins 8 journées de migraine par mois était de 100 % dans l'étude dans la migraine chronique et était de 72 % dans l'étude ELEVATE. Vous voyez le nombre moyen de jours de migraine par mois dans les groupes traité et placebo, qui est aux alentours de 9,4 dans les deux groupes dans l'étude ELEVATE et à plus de 19 dans l'étude PROGRESS. 100 % des patients d'ELEVATE étaient en échec de traitement, alors que c'était seulement 38 % dans PROGRESS.

Dans la diapositive suivante, j'ai synthétisé les résultats sur le critère principal. Vous avez en haut l'étude ELEVATE, en dessous l'étude PROGRESS, et en dessous, j'ai indiqué un sous-groupe de patients qui sont dans l'étude PROGRESS en migraine chronique, mais qui sont en échec de traitement. Ce n'était pas un sous-groupe prédéfini avant le début du protocole. D'après ce que j'ai pu voir, cela concernait 104 patients dans le groupe traité et 94 dans le groupe placebo.

Le critère principal est la variation des jours moyens de migraine par rapport à la baseline comparée au placebo. Vous voyez que la diminution dans les groupes traités était de 4,2 chez les patients épisodiques avec 2 échecs de traitement et de 6,8 dans la migraine chronique. Il y avait un effet placebo assez important dans cette migraine chronique puisque le différentiel n'est que de 1,66.

L'effet placebo dans les études sur la migraine est souvent très variable et peut être très important, comme c'est le cas ici. Dans le sous-groupe, la différence était de 2,56.

Il est bien sûr intéressant de regarder cette différence en fonction du nombre de jours de migraine qu'il y avait dans la période avant l'essai. Dans chacun de ces essais, il y a une période de 3 mois qui servait d'évaluation de base. On a la moyenne de jours de migraine par mois au début du traitement, qui est très variable selon les groupes. Ce qui est intéressant, c'est de rapporter la différence moyenne par rapport au placebo à cette ligne de base. Cela nous permet de calculer le pourcentage d'amélioration par rapport au placebo, qui était donc de 25 % dans l'étude sur les patients épisodiques en échec et aux alentours de 9 % dans les migraines chroniques globalement et à 13 % dans le sous-groupe.

Le deuxième critère important que j'ai retenu pour l'évaluation du traitement de la migraine, c'est le pourcentage de patients avec une amélioration de plus de 50 %. Il était de 50 % dans l'étude ELEVATE, de 40 % dans l'étude de la migraine chronique et également dans le sous-groupe.

Si on compare ces données avec les résultats des autres médicaments qui ont été examinés récemment, et notamment les anticorps anti-CGRP, on peut dire qu'en ce qui concerne le pourcentage d'amélioration, en échec de deux traitements, on est exactement au même niveau de 25 % que dans les études de EMGALITY et AJOVY et on est supérieur à VYEPTI, qui était à 19 %.

En ce qui concerne le pourcentage de patients ayant une amélioration de plus de 50 %, il est de 50 % dans l'étude ELEVATE. Pour les anticorps, c'était inférieur. Nous étions à 34 % pour AJOVY, 37 % pour EMGALITY et 29 % pour VYEPTI. Là, il y a un pourcentage de patients avec une amélioration de 50 % au moins qui est supérieur par rapport à ces autres produits. Dans la migraine chronique, le pourcentage d'amélioration est aux alentours de 9 %. Il était de 10 % avec EMGALITY et de 12 % avec AJOVY et VYEPTI. Il est à noter qu'il était de 10 % avec le BOTOX, donc dans le même ordre d'idée. Nous n'avons pas la comparaison sur le pourcentage de patients avec le delta de 50 %.

En termes d'efficacité, on peut dire que le médicament se situe au même niveau voire un peu mieux sur le pourcentage de répondeurs que les anticorps qui ont été présentés ces dernières années.

En ce qui concerne la qualité de vie, elle a été analysée avec deux échelles, le HIT-6 et le MSQ. Ce sont deux échelles validées dans la migraine et c'était des critères prédéfinis dans le protocole avec des résultats significatifs. Je ne sais pas s'ils sont cliniquement significatifs, mais en tout cas ils sont significatifs, avec une amélioration de ces deux échelles dans les deux études.

En ce qui concerne la tolérance, il faut souligner que les critères de non-inclusion ne permettaient pas aux patients ayant des troubles cardiovasculaires d'être inclus dans les études. Nous n'avons donc pas de données dans ces études sur la tolérance cardiovasculaire chez les patients à risque. En revanche, pour les autres effets secondaires, comme cela a été souligné, la tolérance générale est très bonne en dehors de constipation, de fatigue et de perte de poids qui sont signalées, mais dans des proportions relativement modérées. Ce sont donc globalement des effets secondaires modérés.

Voilà ce que l'on peut dire de ce produit. C'est en effet un produit par voie orale, ce qui, pour la vie quotidienne des patients migraineux, est une administration plus aisée que les anticorps. Il a une efficacité qui semble tout à fait significative. Les études m'ont paru d'une bonne méthodologie.

Ce qui a été dit tout à l'heure sur les comparateurs me paraît assez exact. Aujourd'hui, les deux traitements de référence, ce sont les bêtabloquants et le topiramate puisque les autres sont soit devenus non disponibles, soit, comme l'amitriptyline, n'ont pas vraiment un niveau de preuve très élevé, et en particulier n'ont pas de niveau de preuve dans cette indication des échecs thérapeutiques.

Le topiramate et les bêtabloquants ont montré leur efficacité dans la migraine épisodique, mais une efficacité assez modeste chez les patients ayant des migraines sévères.

Je pense que les études ont été faites contre placebo car il n'y avait pas de comparateur véritablement valide pour pouvoir comparer le produit actif.

En conclusion, je suis assez favorable à la demande qui a été faite.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Nous avons quelques questions. Michel Clanet ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci de ta présentation, Bruno. Je voudrais que tu nous précises un peu le problème des effets secondaires cardiovasculaires en particulier le recul que nous avons. Au départ, quand les anticorps monoclonaux ont été proposés, il y avait une incertitude sur les effets cardiovasculaires, l'hypertension, etc.

Avons-nous un recul suffisant à l'heure actuelle pour considérer que ces effets indésirables sont finalement moins importants qu'on aurait pu l'imaginer ? Est-ce que les gépants ont le même type de profil ? Autrement dit, faut-il que dans notre approche nous ayons une restriction comme nous l'avons fait avec les autres pour les problèmes cardiovasculaires chez les patients ou les patientes qui seraient susceptibles d'avoir des complications dans ce contexte ?

M. le Pr BROCHET.- Comme je l'ai dit, les patients à risque de pathologie cardiovasculaire étaient exclus des études. Je crois qu'il y a une étude en cours actuellement avec le produit

chez les patients à risque, mais à ma connaissance, nous n'avons pas les résultats de cette étude. Le chef de projet peut me confirmer cela. Nous n'avons actuellement pas de données.

Le mode d'action du produit, ce n'est pas un anticorps, c'est un anti-agoniste du CGRP, donc sur le plan théorique, il y a forcément la même possibilité d'une interaction au niveau vasculaire, mais dans ce que j'ai vu du dossier, ni les études de phase 1 ni les études de phase 2 n'ont montré de risque particulier, mais c'est tout ce que nous pouvons dire.

En l'absence de données et sur le mode d'action du produit, il paraît sage d'attendre l'étude en cours pour pouvoir l'étendre aux patients à risque cardiovasculaire, me semble-t-il.

M. le Pr COCHAT, Président.- Albert Trinh Duc ?

M. le Dr TRINH DUC.- Merci, Monsieur Brochet. L'association de patients parait du poids de la maladie, que l'on imagine. La qualité des critères de qualité de vie n'est pas spectaculaire, manifestement, puisque sur une échelle de 60 et quelques, pour la première, il y a un bénéfice de 3 ou 4 points. Vous nous disiez que vous ne pouviez pas apprécier la pertinence clinique de ce critère. Pourquoi ? C'est ma première question.

Ma deuxième question est la suivante. Par rapport aux autres anti-CGRP, puisque vous avez dit que sur les critères d'efficacité il était à peu près semblable, y a-t-il des différences plus importantes sur la qualité de vie ? Merci.

M. le Pr BROCHET.- Merci pour votre question. J'ai dit que c'était difficile, justement du fait du delta assez modéré, de savoir si c'était cliniquement significatif. Quand on le compare aux autres anti-CGRP, il faut dire que dans les études des autres anti-CGRP, pour plusieurs d'entre eux, la qualité de vie n'était pas un critère prédéfini. Cela n'a été que des critères post hoc. Nous avons donc des résultats moins solides, avec une amplitude d'effet qui était du même ordre. Je pense qu'il n'y a pas de différence fondamentale dans les résultats avec ce produit.

Il faut bien voir que ces échelles de qualité de vie ne sont pas très sensibles au changement dans la migraine.

C'est vrai que la variation n'est pas énorme, mais le résultat est quand même significatif sur tous les paramètres dans les deux échelles, dans les deux études que j'ai discutées en particulier, donc je pense qu'il faut en tenir compte. C'est vrai que l'amélioration de la qualité de vie chez un patient qui a une amélioration de 25 % de ses crises de migraine n'est pas la même que chez un patient qui en a 50 %. Le fait que le traitement ait un taux de répondeurs qui est quand même élevé, je trouve, de 50 % à plus de 50 % d'efficacité, nous paraît assez encourageant vis-à-vis de l'impact du traitement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Francis Bonnet ?

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Bonjour, merci. Est-ce que comme critère secondaire la consommation de triptans avait été prise en compte ? C'est ma première question.

Ma deuxième question, c'est qu'il n'y a bien entendu pas de comparaison directe avec le propranolol. J'imagine que c'est lié au positionnement et à la séquence, c'est-à-dire que ce sera utilisé en prévention, mais en deuxième ou troisième ligne de traitement ?

M. le Pr BROCHET.- Je vais commencer par répondre à la deuxième partie. En effet, comme ce sont des patients en échec de traitement, ils ont normalement tous eu les bêtabloquants auparavant. Oui, la consommation de triptans était dans les critères secondaires. Je l'ai vue dans les critères secondaires. Par contre, je n'ai pas vu le résultat. Je suis désolé. Je pourrai regarder rapidement si vous voulez.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- C'est un critère souvent très simple.

M. le Pr BROCHET.- Oui, tout à fait.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'était la variation du nombre de jours d'utilisation de traitements de la crise migraineuse. Il n'était pas forcément précisé lesquels. On avait des résultats avec des variations de l'ordre de 1,3 à 1,4 jour en moyenne. Après, nous n'avons pas de données plus précises sur les critères hiérarchisés.

M. le Pr COCHAT, Président.- Dominique Tregoures ?

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Bonjour. Je voulais connaître la durée du traitement et savoir si à l'arrêt de ce traitement il y a une récurrence des migraines. Y a-t-il une bonne information auprès des patients sur l'abus d'antalgiques, qui peuvent provoquer ce que l'on appelle des migraines autoentretenues ? Sont-ils bien mis au courant là-dessus ?

M. le Pr BROCHET.- Pour répondre à votre première question, la durée du traitement dans la phase en double aveugle était de 12 semaines, mais pour chacune des études, il y a eu une phase d'extension. La phase d'extension était de 52 semaines pour l'une des études et de 156 semaines en ouvert pour les deux autres.

À ma connaissance, il n'y a pas eu d'effet rebond signalé, mais je ne suis pas sûr que cela ait été particulièrement étudié. En ce qui concerne le deuxième point, la surconsommation des traitements de crise et des antalgiques est en effet un facteur de risque des migraines chroniques, et bien entendu, la prise en charge de ces patients qui sont en échec de traitement de fond et avec des crises fréquentes d'au moins 8 jours de migraine par mois, ce sont des patients à risque de surconsommation médicamenteuse.

La prise en charge doit bien sûr utiliser en traitement de fond, mais également une prise en charge globale pour éviter cette surconsommation qui aboutit à un risque de migraine chronique avec surconsommation médicamenteuse. Tous les spécialistes de la migraine et tous les neurologues sont très avertis de cette problématique. Cela fait partie de la prise en charge routinière maintenant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Serge Kouzan ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'avais deux questions. Premièrement, est-ce que le fait que ce soit administré par voie orale représente un avantage au niveau du patient ?

Deuxièmement, on est toujours un peu frustré de voir qu'au niveau populationnel, les moyennes de différences sont assez modestes. Y a-t-il des sous-groupes de patients chez qui l'amélioration est spectaculaire ? Si oui, peut-on les identifier ? Enfin, au bout de combien de

temps décrète-t-on qu'un médicament est inefficace quand on essaie une nouvelle classe thérapeutique ?

M. le Pr BROCHET.- Je vais commencer par la dernière question. Généralement, dans la pratique, on demande 3 à 6 mois de traitement pour pouvoir juger de l'efficacité d'un traitement de fond.

En ce qui concerne les sous-groupes répondeurs, il y a un groupe répondeur puisqu'il y a quand même 50 % des patients en échec thérapeutique qui avaient une amélioration de plus de 50 %. C'est globalement dans l'étude sur les patients en échec thérapeutique que ce pourcentage était le plus élevé. Il semble donc que ce soient les patients les mieux répondeurs plus que les patients migraineux chroniques, pour lesquels il y avait un taux d'efficacité un peu moindre.

Rappelez-moi votre première question.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Est-ce que la voie orale est un avantage ?

M. le Pr BROCHET.- Vous avez entendu l'association de patients, ils trouvent plus commode la voie orale que la voie injectable d'autant plus que les produits injectables ne sont pas actuellement remboursés en ville, donc le seul accès est à l'hôpital. Bien entendu, le fait d'avoir un médicament par voie orale a des conséquences en termes d'adhésion au traitement, de compliance, et globalement dans les études la compliance semblait très bonne. Je pense que c'est plutôt un avantage.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'avais une question. Pensez-vous que nous puissions vraiment comparer et mettre dans le même sac les anticorps anti-CGRP et une molécule anti-CGRP ? Le mode d'administration n'est pas le même, les principes sont différents, mais au niveau tolérance, efficacité, durabilité de l'effet dans le temps, etc., jusqu'où peut-on pousser l'assimilation ?

M. le Pr BROCHET.- Comme j'ai essayé tout à l'heure de comparer un peu les résultats, finalement, les résultats du produit oral sont au moins du même niveau, voire un peu meilleurs sur certains paramètres. Est-ce lié au mode d'action ? Je ne sais pas, mais en tout cas, c'est un produit qui se situe au moins au même niveau que les anticorps.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'ai bien compris cela, les essais le démontrent, mais dans votre esprit, le fait d'avoir ces deux modes d'action différents n'impacte finalement pas, et ce qui compte c'est l'effet anti-CGRP ?

M. le Pr BROCHET.- Oui, je pense.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Francis Bonnet ?

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- J'ai une courte question. Ne pensez-vous pas que le caractère relativement modeste des résultats est lié d'une part à un effet étude, en sachant qu'il y a un effet placebo important notamment en termes de migraine, et que l'entrée dans une étude peut s'accompagner d'une modification des règles de vie, d'une réduction des

facteurs déclenchants, etc. ? Est-ce que cela peut jouer dans le caractère moins spectaculaire des résultats que ce qu'on pourrait attendre ?

M. le Pr BROCHET.- C'est un fait, le fait de participer à un essai thérapeutique favorise l'effet placebo, et en particulier les patients doivent remplir des journaux quotidiennement en décrivant leur crise, ils doivent remplir plein de questionnaires, ils ont un environnement de soins complètement différent de ce qu'est l'environnement de soins du migraineux lambda dans la vie de tous les jours. Ceci explique un effet placebo important, en particulier dans la migraine chronique où il y avait une diminution de 5 jours de migraine par mois, rien que dans le groupe placebo.

Forcément, de ce fait, le différentiel paraît relativement modéré. J'étais impressionné par le chiffre de l'association de patients, qui parle de 70 % des patients. Bien sûr, il y a un biais énorme, c'est le reflet des forums, mais il y a visiblement un ressenti de la part des patients qui est quand même plus important que ce que l'on voit dans les études.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Merci pour votre intervention et bonne journée.

(Monsieur le Professeur Bruno Brochet quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des questions ?

M. MAURA, pour la CNAM.- Je suis de la CNAM. Bonjour. Comme c'est ma première CT, je ne savais pas quand je pouvais poser une question à ce Monsieur qui est déjà parti, mais je vous la soumets quand même. De manière qui n'est pas très étonnante, dans l'essai clinique pivot dont on trouve l'article, on a 90 % de femmes qui sont incluses dans ce trial, ce qui n'est pas étonnant. Par contre, il est bien stipulé qu'on ne connaît rien chez la femme enceinte pour ce produit. Je voulais savoir si on avait quand même des données de phase 1, de phase 2 ou quelque chose en termes de risque cytotoxique pour ce produit.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour la femme enceinte, il y a une étude PASS qui est en cours, donc nous n'avons pas les résultats pour l'instant. Dans les essais, du moins dans le RCP, il est dit qu'il y a des données limitées sur l'utilisation du traitement et que les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction et donc qu'il n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception.

M. MAURA, pour la CNAM.- C'est quand même quelque chose de notable, je pense.

M. le Pr COCHAT, Président.- Michel ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Pour répondre à ta question, Pierre, ce sont des comparaisons un peu sauvages, mais si on regarde l'effet des anti-CGRP et de ce gépant, on a le sentiment qu'il y a un petit effet, un effet réel, et que cet effet est à peu près comparable quel que soit le mécanisme d'action sur la voie du CGRP. On a un peu le sentiment qu'il y a un effet famille sur l'ensemble de l'utilisation de ces produits.

Pour répondre à Albert en ce qui concerne la qualité de vie, je ne sais pas si tu étais là quand nous avons évalué EMGALITY, mais c'était l'un des seuls anticorps monoclonaux qui avaient démontré quelque chose de significatif sur la qualité de vie dans la hiérarchie, et c'est pour cela qu'au départ ce médicament avait été un peu favorisé sur le SMR par rapport aux autres.

Globalement, on a un peu le sentiment qu'il y a une efficacité globale de cette famille de produits et que très vraisemblablement, et c'est la raison pour laquelle le laboratoire demande uniquement une ASMR V, ce sont des comprimés donc évidemment, les patients iront préférentiellement vers les comprimés que l'injection sous-cutanée. Après, il y a d'autres problèmes qui vont sans doute se poser au CEPS.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous prenons une toute dernière question parce que nous avons déjà dépassé le temps. Albert ?

M. le Dr TRINH DUC.- L'expert met en avant l'efficacité de 50 % et 40 %. Même si j'ai compris que la taille d'effet était significative, sa pertinence ne me paraît pas aussi évidente que cela quand on voit la petitesse du delta. C'est tout.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est vrai. Je propose que nous passions au vote. Le Bureau proposait de s'aligner sur la demande du laboratoire à savoir un SMR important, une ASMR V et pas d'ISP, c'est-à-dire un alignement sur les autres anti-GRP.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Pierre, il faut faire un miroir. Deuxièmement, il faut se poser la question de savoir si cela reste un médicament d'exception et si ce sont des prescriptions des neurologues et comme on l'avait fait pour les autres, dans les centres pour la douleur. Il faut que nous fassions pareil.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le miroir, oui, c'est pour les migraines moins fréquentes. Pour la prescription d'exception, je ne sais pas ce que tu en penses, Michel, mais il n'y a pas de raison. Je ne sais pas comment il va se situer du point de vue du tarif, et nous n'avons pas à prendre cela en compte, mais je crois qu'il faut l'aligner sur les autres.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Le risque, c'est que ce soit pris en première intention dans une prescription courante donc il faut faire une restriction.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est cela. Pour la prescription, c'est pareil. Je pense que nous avons laissé les autres prescrits par les neurologues. Je pense que pour celui-là, c'est pareil.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Les neurologues et centres de douleurs. Je ne sais pas comment nous l'avons écrit pour le BOTOX.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour le dernier, VYEPTI, nous avons mis « spécialistes en neurologie expérimentés dans le diagnostic et le traitement. Élargissement des conditions de prescription aux spécialistes exerçant au sein des centres de prise en charge de la migraine et des céphalées et aux centres antidouleur. Dans la mesure du possible, la décision de recourir à ce traitement par les spécialistes non neurologues exerçant au sein de ces centres sera prise en RCP. »

Voilà ce que nous avons noté.

M. le Pr COCHAT, Président.- Sur ces points, sauf si vous n'êtes pas d'accord, nous les considérons comme étant alignés sur les autres anti-CGRP. Nous votons sur le SMR, l'ASMR et le miroir.

Un chef de projet, pour la HAS.- J'ai une question. Aujourd'hui, le laboratoire ne précise pas dans la demande qu'il sollicite « sans atteinte cardiovasculaire », là où les autres le précisent bien. Ajoutons-nous « en traitement préventif de la migraine chez les adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, et échec à au moins 2 traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire » ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, bien sûr.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Pour la femme enceinte, est-ce bien spécifié dans les recommandations ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est-à-dire ?

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Que ce médicament n'est pas recommandé pour la femme enceinte allaitante ou susceptible de l'être.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je le ferai apparaître dans l'avis, je le préciserai.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est dans le RCP.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est dans le RCP, mais je peux le faire apparaître.

M. le Pr COCHAT, Président.- Dans la mesure où c'est dans le RCP, nous ne le faisons pas habituellement pour les autres médicaments. Si ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Il est arrivé que dans les avis nous ajoutions une petite phrase dans la partie tolérance pour le préciser, si c'était évoqué en commission.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Du fait que cela concerne beaucoup de femmes, c'est surtout cela, il faut peut-être prendre des précautions.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je peux le mentionner dans l'avis sans problème.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je propose que nous passions au vote. Monsieur Maura, il faut que nous avancions, je suis désolé. Nous passons au vote avec le miroir.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Nous votons le SMR, l'ASMR et le vote miroir.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants pour ce vote. Il y a 22 voix pour important, 22 voix pour une ASMR V et 22 voix pour un SMR insuffisant en miroir.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci.