



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 décembre 2024

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 - NOMANESIT 85 mg/500 mg (naproxène sodique sumatriptan (succinate de)) (CT-20974) -ORION PHARMA

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On passe à NOMANESIT. Bonjour Bruno. On te remercie de nous apporter ton concours pour cela. Le dossier va être présenté par notre chef de projet. Ensuite, il y aura une contribution de l'association La Voix des Migraineux. Ensuite, tu es notre expert externe et comme rapporteur interne, Sylvie Chevret terminera les présentations.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez la demande d'inscription de la spécialité NOMANESIT en comprimés. Il s'agit d'une association fixe à base de sumatriptan 85 mg et naproxène 500 mg pour une demande d'inscription en ville et aux collectivités dans l'indication suivante : NOMANESIT est indiqué dans le traitement aigu de la phase céphalalgique des crises de migraine avec ou sans aura chez l'adulte lorsque le traitement avec une monothérapie se révèle insuffisant. L'AMM a été obtenue par procédure de reconnaissance mutuelle le 22 mars 2024.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir pour traitement des crises avec ou sans aura chez les patients adultes présentant des récurrences intenses et/ou pour lesquelles la prise d'un triptan seul est inefficace, et un SMR insuffisant dans les autres situations cliniques de l'AMM. Dans le cadre du périmètre suffisant, il sollicite une ASMR V dans la stratégie thérapeutique et pas d'intérêt de santé publique.

Je laisserai notre expert aborder la stratégie thérapeutique tout à l'heure, mais le périmètre de remboursement sollicité par le laboratoire est calqué sur la dernière recommandation de la Société Française d'Études des Migraines et Céphalées datant de 2021.

Je vous ai rappelé les spécialités orales à base de sumatriptan actuellement existantes au dosage de 50 mg qui disposent d'une indication AMM dans le traitement des crises de migraines. On a également des spécialités orales à base de naproxène, mais elles n'ont pas d'AMM dans le traitement des crises de migraines au dosage de 275 et 550 mg.

Les données d'efficacité à disposition pour ce dossier reposent principalement sur deux études de phase III de supériorité randomisée en double aveugle comparative d'une dose unique de l'association fixe sumatriptan 85 mg et naproxène 500 mg per os versus placebo dans un bras ou versus sumatriptan 85 mg dans un bras ou versus naproxène 500 mg dans le dernier bras chez des patients atteints de crises de migraines modérées à sévères. Ces deux études ont été réalisées entre 2004 et 2005 aux États-Unis. 31 % des patients avaient reçu du sumatriptan oral en traitement antérieur, 41 % des AINS et 12 % des narcotiques. Il y avait un déséquilibre entre les bras sur le pourcentage de patients avec nausées, notamment 56 à 48 % dans le bras de l'association versus moins dans le bras de placebo de 49 à 41 % suivant l'étude.

Six co-critères de jugement principaux ont été évalués. Les analyses principales ont porté sur des populations modifiées ou qui étaient modifiées, qui correspondaient aux patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude et pour lesquels la douleur à l'inclusion était modérée ou sévère, ayant eu au moins une évaluation d'efficacité post-inclusion. Au total, il y avait 1 470 patients dans la première étude et 1 441 patients dans la

seconde dans cette population spécifique modifiée.

Les quatre premiers critères étaient des critères cliniques évalués à deux heures versus le placebo et les deux derniers critères étaient des critères de maintien du soulagement de la douleur à 24 heures versus sumatriptan pour l'un et versus naproxène sodique pour le deuxième. La première étude a été positive sur cinq des critères, excepté le critère de soulagement de la nausée à 12 heures versus placebo. Concernant la deuxième étude, il était prévu au protocole, en cas de différence entre les deux bras en termes de symptômes, de réaliser une analyse ajustée selon les symptômes à l'inclusion, notamment sur les nausées. Il y a eu une différence statistiquement significative observée dans cette deuxième étude. Au total, la première étude est négative, tandis que la seconde étude est positive.

Il y avait également dix critères de jugement secondaire hiérarchisés dans chacune des deux études qui vous ont été présentés dans le document préparatoire. Pour la seconde étude, la supériorité était démontrée versus placebo pour deux des critères ou versus sumatriptan seul pour les huit autres critères. Il n'y avait pas d'évaluation spécifique de la qualité de vie. Si on regarde la tolérance dans les deux études, je vous ai rapporté les pourcentages d'événements indésirables rapportés dans les différents bras qui allaient de 26 à 27 % dans le groupe de la combinaison, versus 28 à 24 % dans le groupe sumatriptan, 14 à 13 % dans les groupes naproxène et 12 à 10 % dans les groupes placebo. Les principaux événements indésirables rapportés étaient somnolence, vertige et nausée. Il y a eu trois événements indésirables graves non liés au traitement dans la première étude et cinq événements indésirables graves, dont un possiblement lié au traitement dans le groupe sumatriptan. Dans une étude, aucun décès rapporté, tandis qu'un décès a été rapporté dans la seconde étude.

En termes de données, il y avait également une étude supplémentaire de phase III, descriptive non comparative, en ouvert, multicentrique, qui avait pour objectif d'évaluer la tolérance à 12 mois de l'association fixe per os dans le traitement des crises modérées à sévère chez 565 patients. Ce que rapporte le RCP, ce sont les événements indésirables que je vous ai rapportés en précisant qu'aucun nouveau résultat en matière de sécurité n'a été identifié au cours du traitement par l'association fixe par rapport au profil de sécurité établi pour les substances individuelles.

Je vous ai fait un focus sur les données de pharmacocinétiques. Il est noté dans le RCP que les essais cliniques comparatifs d'interaction et de biodisponibilité avec l'association sumatriptan et naproxène ont démontré que le produit d'association n'avait pas d'effets significatifs sur la biodisponibilité totale du sumatriptan et du naproxène par rapport à l'administration des principes actifs en tant que composant unique.

Concernant le sumatriptan, le naproxène n'a pas eu d'effets significatifs sur la pharmacocinétique du sumatriptan après l'administration de NOMANESIT. La C_{max} était toutefois 17 % plus élevés que celle du sumatriptan 85 mg administré seul chez les volontaires sains. Concernant le naproxène, après l'administration de l'association fixe, le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale de naproxène est retardé. La C_{max} était inférieure de 25 % par rapport au naproxène administré seul chez les volontaires sains. Il est souligné un T_{max} médian de 6 heures avec cette association fixe, soit environ 3 à 5,5 heures plus tard qu'à l'administration d'une dose unique de naproxène.

Les points de discussion :

- La supériorité de l'association fixe a été démontrée versus placebo et versus principes actifs en monothérapie uniquement au cours d'une seule des deux études.
- La comparaison versus naproxène sodique a été faite uniquement sur le seul co-critère de jugement principal sur les 16 critères au total ayant été définis.
- Il n'y avait pas de précision sur l'échec ou non au traitement antérieur reçu au cours des études. Seulement 31 % des patients avaient reçu du sumatriptan oral et 41 % des AINS.
- Les données d'efficacité reposent uniquement sur une évaluation d'une dose unique, donc absence d'évaluation de la qualité de vie.
- L'analyse principale portant sur la population sélectionnée n'a été modifiée.
- Les incertitudes en termes de transposabilité des données au regard de la pratique clinique, les études ayant été réalisées aux États-Unis.
- Les données de tolérance concernant l'association fixe disponible à un suivi limité.

Comme expert, nous avons le Professeur Brunhet et le Professeur Chevret. Je laisse la parole à l'association La Voix des Migraineux.

M. le P^r CLANET, Vice-Président. - Qui présente l'association ?

M^{me} PICKAERT, membre de la CT. - Je vais présenter l'association. En préambule, c'est une contribution qui est vraiment très travaillée, qui inclut des résultats de quatre enquêtes qu'elle a elle-même réalisées entre 2021 et 2024, avec des répondants pour chaque étude entre 230 et 741. Je voulais le mentionner.

L'association rappelle que la migraine est une maladie invalidante. Selon l'OMS, c'est la deuxième plus invalidante. La problématique étant que les traitements actuels sont souvent insuffisants pour gérer efficacement les crises, laissant de nombreux patients en situation d'incapacité prolongée.

- L'impact de la migraine sur les patients, c'est une maladie neurologique chronique avec des crises sévères, incluant douleurs intenses, photophobie, phonophobie et nausées. Les patients décrivent cette douleur comme un pic à glace s'enfonçant dans la tempe, des coups de marteau ou le sentiment que le crâne se fend. La douleur est tellement intolérable durant les crises que certains patients sont capables de se faire mal volontairement, se taper la tête contre le mur, s'enfoncer des aiguilles dans la peau, etc. Perte d'autonomie, trouble cognitif, impact émotionnel, des idées noires, état dépressif, irritabilité et des problèmes d'estime de soi.

D'un point de vue professionnel, l'impact est aussi important avec des absences fréquentes, des difficultés à maintenir un emploi, des discriminations dans le milieu professionnel. Selon une des quatre enquêtes de l'association, environ 70 % des patients souffrent d'une incapacité totale ou d'une perte de productivité de plus de 50 % durant plus de 21 jours sur les trois derniers mois.

D'un point de vue familial et social, l'association signale un isolement et des perturbations majeures. 40 % des répondants indiquent un impact sur leur sexualité et par conséquent, leurs conjoints sont aussi impactés. Un impact sur les proches, il y a une perturbation de l'équilibre familial, du stress, des frustrations liées à l'imprévisibilité des crises.

Concernant les traitements actuels et leurs limites, l'association rappelle que l'objectif des traitements de la crise de migraine est d'obtenir l'absence de douleur deux heures après la prise du médicament, avec une réponse prolongée pendant 24 heures, sans ou avec un minimum d'effets indésirables. L'association souligne que le soulagement des symptômes associés (photophobie, phonophobie, nausées, vomissements) et la capacité de reprendre les activités, la disparition des réactions émotionnelles et du brouillard mental doivent également être évalués.

Les AINS, avec les triptans, font partie des seules armes disponibles en traitement de crise. Ils sont indispensables. Cependant, des conseils d'utilisation, des mesures de protection de l'estomac et un suivi par analyse de sang régulière sont vraiment incontournables.

L'efficacité des traitements est variable. Le traitement de crise actuelle, triptan ou AINS seul, interrompt les crises en moins de deux heures dans seulement 49 % des cas. Ils signalent également les risques de céphalée chronique par surconsommation médicamenteuse, donc automédication. Ils signalent également des risques et effets secondaires fréquents, dont des troubles digestifs, atteintes rénales ou hépatiques, risques de mésusage, d'abus, d'addiction aux opiacés et de surconsommation de médicaments. Ils estiment l'association d'un triptan et d'un AINS efficace et pratique pour cibler deux mécanismes distincts des crises.

Concernant l'apport du NOMANESIT, la mise à disposition d'une solution qui associe dans un même comprimé les deux est totalement justifiée, d'autant que les différentes études démontrent une meilleure efficacité lorsque les molécules sont prises séparément. L'association indique une action rapide avec soulagement de la céphalée en moins de deux heures pour 65 à 75 % des patients, versus 50 % sur le sumatriptan et 40 % pour le naproxène seul. Des effets prolongés sur 24 heures limitant les reprises de crise.

En termes de sécurité, l'association estime que les effets indésirables graves sont bien documentés et similaires aux molécules utilisées séparément. L'innovation réside dans l'utilisation d'un même comprimé qui améliore l'observance et l'efficacité globale. Ils signalent des attentes et des recommandations. Les attentes sont un soulagement rapide et durable des symptômes, une réduction des hospitalisations et des arrêts de travail, un impact positif sur la qualité de vie et le retour à une vie normale. Pour les recommandations, l'association trouve qu'un remboursement est justifié pour les patients nécessitant une combinaison des deux molécules et souligne qu'une surveillance annuelle de la fonction rénale pour prévenir d'éventuelles complications est nécessaire et impérative.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci Anne-Pierre. Je demande à Bruno de nous faire sa présentation.

M. le P^r BROCHET.- Merci, Michel. Je ne reviens pas sur l'épidémiologie. On sait que la migraine est la deuxième cause la plus fréquente de céphalée primaire et celle qui a le plus d'impact sur la qualité de vie. 23 % de patients ont des migraines en France, avec des degrés de sévérité variables suivant la fréquence des crises.

Les recommandations actuelles de la Société Française d'Études des Migraines et Céphalées pour la prise en charge des crises de migraines, quand la céphalée est modérée, c'est de prendre d'abord un anti-inflammatoire non-stéroïdien et d'ajouter ensuite un triptan si la réponse est insuffisante après une heure, et quand la céphalée est modérée à sévère, le patient doit prendre un triptan en première instance et associer un anti-inflammatoire en cas d'insuffisance.

L'autre recommandation, quand les patients ont des crises résistantes à un triptan – qui correspond à l'indication demandée dans le périmètre de remboursement – ou quand les crises sont sévères et entraînent un handicap, est de combiner le triptan et l'anti-inflammatoire non stéroïdien. Les recommandations de la SFEMC soutiennent l'association simultanée d'un anti-inflammatoire et d'un triptan en cas d'échec d'un triptan seul.

Aujourd'hui, on peut réaliser cette association avec des spécialités différentes, l'intérêt du produit présenté, c'est dans la même spécialité, avec une posologie du sumatriptan supérieure à la posologie du sumatriptan disponible en France de 50 mg, soit 85 mg, dans la fourchette des recommandations internationales pour ces médicaments.

La chef de projet a présenté très clairement les études, je ne vais pas revenir dessus. Deux études apportent un niveau de preuve élevé. Certes, une des deux études a un des critères qui n'a pas atteint la significativité au niveau des nausées, mais tous les autres critères étaient significatifs. Pour la deuxième étude, tous les critères et les critères secondaires qui ont pu être analysés étaient clairement significatifs avec un impact cliniquement significatif. Le degré de soulagement et le maintien à 24 heures étaient tout à fait significatifs quand on compare les résultats au sumatriptan. Dans l'étude, à peu près le double de patients avaient un maintien de l'absence de douleur avec le NOMANESIT par rapport au sumatriptan.

Un point de détail sur les critères du jugement principal, il y avait un critère combiné avec le soulagement de la douleur à deux heures et l'absence des symptômes associés. Le critère principal n'était pas l'absence de douleur, c'était absence ou douleur légère, alors que c'est celui qui était comparé au placebo et surtout au principe actif en monothérapie qu'il y avait un soulagement à 24 heures. Il y avait une signification nette par rapport au sumatriptan et au naproxène sodique pour le maintien du soulagement complet de la douleur.

Le choix du comparateur me paraît pertinent, le placebo et les monothérapies qui composent la combinaison. Le schéma posologique, j'ai parlé de la dose de sumatriptan. La tolérance, il n'y a pas de nouveau signal par rapport à ce qui est connu avec ces produits.

En conclusion, l'impact sur la morbi-mortalité, non. Sur l'organisation des soins, c'est une

simplification de traitement. Il n'y a pas d'analyse véritable de la qualité de vie. La place du médicament dans la stratégie thérapeutique, oui, cela correspond aux recommandations de la SFEMC. La population cible est celle de l'AMM. Dans le périmètre de remboursement, c'est un peu plus restreint puisque ce sont les patients qui sont en échec d'un triptan. Dans la nouvelle AMM modifiée récemment, c'est en échec d'une monothérapie. Là, c'est strictement l'échec du triptan. Si on évalue à 900 000 migraineux en France et qu'environ 30 à 40 % des migraineux ne sont pas soulagés par les triptans, on peut évaluer cette population de 250 000 à 300 000 personnes en France. Je vous remercie.

M. le P^r CLANET, Vice-Président. - Merci Bruno. Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT. - On a deux essais de phase III randomisés à quatre bras. C'est un plan factoriel de deux. On a l'association, on a chaque médicament seul et on a le placebo. Je ne vous l'ai pas dit, ça a été publié dans le JAMA en 2007. Ce sont de vieux essais, je n'ai pas compris pourquoi personne n'en a parlé. Ça m'a étonnée. Cela dit, il y a six critères de jugement principaux. C'est ce qu'on appelle des co-critères de jugement principaux. Comme il n'y a pas d'ajustement du risque d'erreur de type 1, cela impose – j'insiste là-dessus parce que j'ai l'impression qu'on va l'oublier – que les six soient démontrés pour pouvoir conclure à la positivité de l'étude. On le verra sur les résultats. C'est ce qui distingue, pour l'EMA, les co-critères de jugement principaux par rapport à des critères principaux multiples, même si on a tendance à parler de co-critères de jugement principaux.

En termes d'estimant, puisque c'est maintenant une préoccupation de l'Europe, la population ciblée par l'étude et par l'analyse n'est pas très claire, notamment en ce qui concerne la gestion des données manquantes puisque les malades qui n'avaient pas de données dans le suivi, on a bloqué leur mesure à la dernière mesure disponible (*last observation carried forward*). C'est réputé être possiblement biaisé, notamment dans l'estimation de la variabilité puisque vous perdez la variabilité en mixant la même valeur pour un individu. Si la variabilité diminue, vous risquez d'avoir une taille d'effet surestimée. Il y a une deuxième chose, c'est la gestion des malades qui ont changé de traitement. On a remplacé leurs données par la mesure initiale. On a supprimé les mesures de ces douleurs par la mesure à l'inclusion et on l'a conservée jusqu'à la fin. Je trouve qu'on n'est pas dans l'ITT.

Les résultats, il y a un critère qui n'a pas été démontré sur l'étude 301. Ça interdit d'avoir le même niveau de certitude sur les résultats qui sont présentés sur les comparaisons qui ne portaient pas versus le placebo, mais versus chaque monothérapie. J'ai été surprise, je ne sais pas si l'expert veut revenir là-dessus, il y a un instant de mesure qui est différent. Le placebo, on évalue l'efficacité à court terme, à deux heures, alors que pour les autres traitements, on n'est plus exigeant, on attend 24 heures.

Les critères exploratoires, on ne peut pas les regarder. Il y a une étude négative et une étude positive. Pourtant, j'ai revu les caractéristiques des patients des deux études américaines. Il y avait beaucoup de centres uniquement aux États-Unis. Je n'ai pas vu de différence à l'inclusion. Je ne sais pas s'il y a une explication en dehors de ce pourquoi la FDA, pendant des années, réclamait deux études randomisées positives avant d'avoir un avis puisqu'un des critères de causalité, c'est la reproductibilité des résultats.

Je voulais revenir sur le fait que ce n'est pas de l'ITT. On perd 15 % ou un peu moins des

malades entre ceux qui ont été randomisés et ceux sur lesquels porte l'analyse d'efficacité. Si quelqu'un n'a pas pris le traitement parce qu'il n'a pas eu de migraine pendant l'étude, on l'a exclu. Ce sont essentiellement des malades qui n'ont pas pris de traitement. Le seul problème, c'est que l'on ne l'a pas anticipé. On n'a pas la description des groupes analysés. C'est vraiment un reproche que je fais à tous ces dossiers. Quand l'analyse ne porte pas sur la population randomisée, on devrait nous présenter la comparaison des caractéristiques des patients analysés pour vérifier qu'il n'y a pas eu d'introduction d'un biais systématique dans la constitution des groupes qui sont comparés.

Vous avez compris pourquoi l'étude est si vieille ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci, Sylvie. Bruno.

M. le P^r BROCHET.- Une remarque sur le fait que l'étude est ancienne. Le médicament est commercialisé aux États-Unis depuis très longtemps, à la suite des études qui avaient été publiées. Si j'ai bien compris, le laboratoire qui a repris cette association a décidé de le proposer à l'Europe très tardivement. Ce n'était pas dans le plan initial américain. C'est un produit qui, à la suite de ces études, a été autorisé aux États-Unis à la fin des années 2000.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Francis Bonnet.

M. le P^r BONNET, membre de la CT.- Merci. Je voulais poser une question à Monsieur Brochet. J'ai cru comprendre que la Tmax de l'AINS du naproxène était retardée dans la préparation qui était proposée. Est-ce que cela ne diminue pas l'intérêt de cette forme galénique par rapport à la prise simultanée d'un triptan et d'un AINS ?

M. le P^r BROCHET.- À vrai dire, l'un des problèmes du traitement de la crise de la migraine avec les triptans, c'est l'effet rebond. Les triptans ont un effet rapide et la céphalée revient parce que l'effet du traitement est transitoire. Le fait que l'AINS ait une cinétique plus lente, c'est peut-être préférable pour éviter cet effet rebond. Je ne pense pas que ce soit un élément négatif.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Bruno, on te remercie de ton éclairage et on te souhaite une bonne fin de journée.

M. le P^r BROCHET.- Bonne journée. Au revoir.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Des commentaires supplémentaires ?

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Par rapport à l'indication de l'AMM, ce sont des patients qui sont censés avoir été déjà traités, non ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Oui.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Dans l'étude, ils n'ont pas tous déjà été traités. Je me trompe, Madame la chef de projet ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est ce qu'on a mentionné dans le pourcentage de traitements antérieurs reçus. On était sur un tiers de sumatriptan oral, 41 % d'AINS et 12 %

de narcotiques. Il n'y avait pas l'obligation d'avoir reçu un traitement antérieur.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Géric.

M. MAURA.- Pour faire deux commentaires. Le premier, c'est qu'on a ici l'association de deux produits dont l'un est le triptan qui est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents cardiovasculaires (AVC, infarctus du myocarde, hypertension modérée à sévère). Chez des patients qui ont une maladie neurologique, c'est aussi une maladie vasculaire. On sait que les patients qui ont une migraine ont un surrisque d'AVC. C'est le cas pour le triptan qui est contre-indiqué et c'est aussi un surrisque pour l'AINS. Les deux sont associés ensemble. C'est le premier point.

Le second point, c'est qu'une des populations cibles de ces traitements, ce sont les femmes en âge de procréer. On a là aussi une contre-indication à partir de six mois pour l'AINS, le naproxène et un petit doute, même si les données observationnelles sont rassurantes, qui demeure sur le triptan. On a deux bombes associées.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Géric, je vais pondérer ce que vous dites. L'association triptan et anti-inflammatoire, ça fait plus de dix ans que j'ai arrêté de faire l'enseignement aux étudiants, on leur disait déjà les recommandations qui ont paru en 2021, en respectant les contre-indications très précises concernant les triptan et les anti-inflammatoires. C'est la base du traitement. La seule différence, c'est que ces deux médicaments se retrouvent de façon simultanée, alors que, habituellement, on les prescrit de façon isolée l'un et l'autre.

M. MAURA.- C'est exactement l'objet de mes remarques, Monsieur Clanet.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Par contre, le respect des contre-indications et tout ce que vous avez dit, Géric, c'est tout à fait précis. Le respect de ces contre-indications existe également pour ce médicament. Certainement, il n'apporte pas plus que l'utilisation des médicaments isolés.

Est-ce qu'il y a d'autres commentaires ?

M. le P^r BONNET, membre de la CT.- Tu voulais dire des deux médicaments isolés par rapport à l'association fixe. On est d'accord ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Oui.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Ce sont les mêmes doses ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Non, la dose du triptan est un petit peu changée. Là, c'est du sumatriptan, mais ensuite, les triptans que l'on utilise, il y en a une quantité assez importante. Justement, c'est ce que disait Bruno Brochet en parlant du sumatriptan, en disant qu'il avait un effet rapide et relativement court, mais il y a d'autres triptans qui ont des pharmacocinétiques différentes et, suivant le type de crise ou la durée des crises, on va utiliser des triptans qui ont des demi-vies un petit peu différentes. C'est ce qui fait la différence des triptans.

Dominique.

M^{me} TREGOURES, pour la HAS.- Je voulais savoir si on pouvait renouveler la prise au bout de deux heures, comme pour un triptan. Si la première prise a commencé à faire effet, en général, on est autorisé à faire une deuxième prise dans les deux à quatre heures. Est-ce qu'avec cette association, c'est possible, sachant qu'il y a un AINS dosée à 500 mg ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- S'il y a eu un effet qui a débuté et la crise qui, après avoir baissé, reprend, habituellement, on utilise un deuxième triptan. Il rajoutait un anti-inflammatoire. En général, dans ces situations, ce sont des personnes qui ont des crises assez sévères, ils ont déjà pris un anti-inflammatoire associé. Effectivement, la question est pertinente.

M^{me} TREGOURES, pour la HAS.- Ça associe des effets secondaires qui ne sont pas négligeables.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Les effets secondaires ne sont pas négligeables, mais la crise de migraine fait mal. C'est très douloureux, la crise de migraine, quand ça dure.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Avec des effets secondaires.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Avec des effets secondaires oui.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je voulais confirmer qu'il y a bien possibilité, dans le cadre du RCP, de reprendre une autre dose avec nécessité d'un espacement de deux heures entre les deux doses. L'étude qui avait été réalisée, c'était uniquement une dose permise.

M^{me} TREGOURES, pour la HAS.- Ce n'est pas recommandé pour le naproxène. On ne dit pas de le renouveler au bout de deux heures. On trouve que ce n'est pas logique, en fait, cette association.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Au Bureau, nous étions assez favorables à suivre le SMR important et l'ASMR V tels qu'ils ont été proposés. Vous avez entendu les remarques des uns et des autres. On vote le droit commun, le SMR et l'ASMR dans le périmètre du remboursement demandé, donc il faut faire un miroir, je crois.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Exactement.

Un chef de projet pour la HAS.- Également le vote de l'ISP, mais il n'est pas revendiqué par le laboratoire.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je pense qu'il n'y ait aucune raison qu'il y ait un ISP, mais il faut le voter de toute façon.

Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Un chef de projet pour la HAS.- Vous étiez 18 votants, 18 contre un ISP. Concernant le SMR, 9 voix pour un SMR important, 8 voix pour un SMR modéré et 1 voix pour un SMR faible. Concernant l'ASMR, 18 voix pour une ASMR V. Selon le règlement intérieur, comme les voix important et modéré sont équivalentes et qu'il y a une faible, il faudrait revoter.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Il faut remettre les deux motions majoritaires au vote.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas la voix du Président qui l'emporte, comme ce matin ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je ne sais pas.

Un chef de projet pour la HAS.- Il y a deux règles. Entre deux voix, c'est la voix du président qui l'emporte, mais là, ce sont trois voix différentes. Donc, on additionne les deux minoritaires qui sont équivalentes à celles majoritaires. Il me semble qu'il faut revoter.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On re-vote. Quelques fois, ça change.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Un chef de projet pour la HAS.- 9 voix pour important et 9 voix pour modéré. Au coup, c'est la voix du président de séance qui l'emporte, donc la voir Monsieur Clanet qui avait voté important. C'est donc un SMR important.

Vous voulez demander le statut de médicament d'exception ? Comme c'est écrit dans le tchat.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Le sumatriptan est un médicament d'exception ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Il n'y a pas de raison que ce soit un médicament d'exception. C'est le sumatriptan qui est l'élément important. Si le sumatriptan ne l'est pas, il n'y a pas de raison que l'association le soit. Je ne suis pas d'accord.

Un chef de projet pour la HAS.- Vous adoptez sur table, Michel ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président. Oui.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Michel, par rapport à la remarque de Dominique sur la deuxième prise, deux heures après, on en fait quoi ? C'est l'ANSM ? On le fait apparaître. Je trouve que ce n'est pas négligeable. Puisque cela apparaît dans le RCP, on considère que les effets indésirables sont notables, notamment quand on double la dose anti-inflammatoire. Ça me gêne un peu qu'on n'en fasse rien du tout.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Si tu veux.

M. le D^r ATTA.- Michel, on se demande s'il ne devrait pas voter le statut de médicament d'exception, comme la CNAM le demande. Réglementairement, vous devriez le voter.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Dans l'association, le médicament important, c'est le sumatriptan. Si le sumatriptan n'est plus dans les médicaments d'exception, je ne vois pas pourquoi l'association, qui par ailleurs utilisait de manière très régulière chaque médicament de manière isolée, mériterait que ce soit un médicament d'exception. Ça ne me paraît pas très logique. Si vous voulez le voter, on le vote.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Je ne sais pas si c'est quelque chose qui se vote, Michel.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Ça ne me paraît pas très pertinent. C'est une association qui est utilisée largement et fréquemment. Ce n'est pas l'apranax, ce sont d'autres anti-inflammatoires. C'est utilisé dans la pratique quotidienne. Ce n'est pas le fait qu'on a un médicament qui a les deux, on va en faire un médicament d'exception. Je ne crois pas que ce soit pertinent. C'est une utilisation courante dans la migraine, on n'est pas en train de découvrir un truc exceptionnel.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Le statut de médicament d'exception, Géric peut préciser ce que cela implique, n'est pas lié forcément au fait que ce soit exceptionnel. C'est une prescription particulière.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Cela implique qu'il soit prescrit sur une ordonnance particulière. Si le sumatriptan ne l'est plus, alors qu'il l'a été et que l'anti-inflammatoire non plus, je ne vois pas pourquoi l'association le serait.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- C'est vrai que c'est un peu bizarre.

M^{me} le D^r SIMONIN, membre de la CT.- C'est plus dans le renouvellement. C'est le fait de reprendre deux ou quatre heures après à l'association.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Cela se fait aussi avec les médicaments. On est en train de faire les bretelles et tout le reste. La fréquence du traitement de la crise de migraine est devenue un truc banal à l'heure actuelle. Je le vois comme ça. On pourra en rediscuter si vous voulez. Je ne vois pas pourquoi cette association tout d'un coup prendrait une proportion qui n'est pas prise dans l'utilisation des médicaments lorsqu'ils sont isolés l'un et l'autre.

Un chef de projet pour la HAS.- On vous propose de ne pas l'adopter sur table et éventuellement d'en rediscuter, si cela convient à la CNAM.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Si vous voulez.

Bonne soirée à tous.