



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 29 janvier 2025

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.

Examen - Réévaluation SMR et ASMR - AJOVY 225 mg (migraine sévère avec au moins 8 jours/mois) (frémanezumab) - (CT-21047)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour à tout le monde. On va faire rentrer Monsieur Brochet.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Professeur Brochet en situation de conflit d'intérêts.

(Pr Bruno Brochet rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Brochet. Merci de nous aider à la réévaluation de AJOVY, qui va nous être présentée par notre cheffe de projet. Ensuite, on aura la contribution d'une association, La Voix des Migraineux. Ensuite, vous aurez la parole, puis le Professeur Sylvie Chevret pour la partie méthodo.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner une demande de réévaluation des spécialités AJOVY à base de frémanézumab à la demande du laboratoire. AJOVY, pour rappel, c'est un anticorps anti-CGRP. À ce jour, la commission a évalué au total quatre anticorps sur la période de 2019 à 2025. Il s'agit de la seconde réévaluation de AJOVY.

L'indication AMM du produit est la prophylaxie de la migraine chez l'adulte présentant au moins quatre jours de migraine par mois. La demande de réévaluation porte sur un périmètre qui avait été défini au remboursement par la commission en 2020, à savoir chez les patients adultes atteints de migraine sévère, avec au moins huit jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire.

La précédente réévaluation de AJOVY de 2022 portait sur deux analyses intermédiaires qui étaient prévues au protocole, de deux études prospectives, observationnelles, européennes, qui étaient les études PEARL et FINESSE, et une méta-analyse bayésienne en réseau qui a comparé l'efficacité des anti-CGRP de la toxine botulinique A chez des patients en échec à deux à quatre traitements prophylactiques.

Sur la base de ces données, la commission avait octroyé à AJOVY un SMR mineur, une ASMR de niveau 1 dans la stratégie thérapeutique du périmètre restreint que j'ai évoqué, porté par la quantité d'effets modestes évalués au cours d'études réalisées versus placebo, de nouvelles données d'efficacité des analyses intermédiaires et de l'absence de données robustes de qualité de vie.

Aujourd'hui, le laboratoire dépose de nouvelles données pour sa demande de réévaluation, avec de nouveaux résultats et de nouvelles analyses intermédiaires des deux études observationnelles européennes PEARL et FINESSE : une étude de phase IV, l'étude UNITE comparative versus placebo dans un sous-groupe de patients atteints de troubles dépressifs sévères. Nous avons également analysé des méta-analyses qui comparaient l'efficacité et la sécurité des traitements prophylactiques de la migraine, incluant le frémanézumab.

Pour ce dossier, le laboratoire souhaite une revalorisation de l'ASMR, avec une ASMR de niveau IV dans le périmètre évoqué, ainsi qu'une restriction des comparateurs cliniquement pertinents.

Nous avons sollicité l'expertise du professeur Bruno Brochet, neurologue au CHU de Bordeaux, du professeur Sylvie Chevret, et il y a aussi une contribution de l'association La Voix des Migraigneux.

Je cède la parole à Monsieur Brochet.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est d'abord La Voix des Migraigneux.

M^{me} BARKA, membre de la CT.- Bonjour à tous. Je vais vous présenter la contribution de l'association La Voix des Migraigneux, qui est une association agréée au niveau national qui recense plus de 1 000 adhérents avec une très grosse communauté au niveau des réseaux sociaux.

L'association rappelle que l'Organisation mondiale de la santé reconnaît l'insuffisance de la prise en charge des troubles neurologiques, alors qu'ils entraînent plus de pertes d'années de vie en bonne santé. La migraine venait en deuxième rang avec 16,3 %, derrière l'AVC 42 % et devant la démence 10 %, la méningite à 7,9 % et l'épilepsie 4,9 %. La migraine est la maladie neurologique la plus invalidante chez les enfants et les adolescents et la deuxième après l'accident vasculaire cérébral chez les adultes.

Dans cette contribution, ils ont rapporté l'évaluation que font les patients de leur qualité de vie et de leur traitement par le biais d'enquêtes et de témoignages. Ils se sont également appuyés sur des sources scientifiques à des fins d'illustrations et de comparaisons. Dans la contribution, vous pouvez constater qu'il y a énormément de graphiques et de comparatifs qui ont été repris par l'association à travers plusieurs enquêtes réalisées. La première est une enquête sur l'impact de la migraine sévère et chronique sur tous les aspects du quotidien réalisée en 2020 avec 660 répondants. La troisième, Migraine et emploi 2022, 741 répondants. La dernière, Parcours de soins du patient migraineux réalisée en 2022 avec 683 répondants.

En ce qui concerne la fréquence des migraines, 27,9 % indiquent une migraine de 1 à 7 jours, de 8 à 14 jours pour 36,1 %, même taux pour des migraines de 15 jours et plus. Les patients interrogés déclarent des symptômes tels que fatigue, somnolence, bâillements, sensation de saoulement, envies incontrôlables de manger, besoins d'uriner fréquents, plusieurs problèmes de concentration, y compris lors d'une conversation, troubles d'émotivité avec un état dépressif, douleurs modérées à intenses, et nausées ou vomissements avec gênes à la lumière et au bruit. Tous ces symptômes génèrent un impact et des difficultés à l'accès à la scolarité, à la vie professionnelle et à la vie sociale.

Concernant les traitements actuels et de première intention, l'association, à travers l'enquête du parcours de soins du patient migraineux, démontre la multiplicité des effets indésirables ressentis par les patients. Le propranolol, l'amitriptyline et le topiramate sont les trois traitements actuellement dispensés en officine et remboursés. En moyenne, les patients

testent cinq traitements préventifs. La grande majorité des patients les ont tous testés au moins une fois. Toutes les sources s'accordent sur leur faible niveau de tolérance qui se répercute sur l'observance ainsi que sur le manque d'efficacité à long terme. Les nombreuses interactions médicamenteuses sont aussi signalées.

Seul le topiramate dispose de solides preuves d'efficacité dans le traitement de la migraine chronique, qui représente une partie de la cible thérapeutique du frémánézumab. Cependant, il présente des effets indésirables importants et surtout des risques tératogènes et sur le neurodéveloppement pour l'enfant à naître. Or, l'association indique que trois malades sur quatre sont des femmes. Cela réduit ainsi drastiquement l'offre thérapeutique pour les patientes.

Concernant le médicament évalué, ils se sont appuyés sur l'étude PEARL publiée en novembre 2023 et ils se sont intéressés au score d'amélioration de la qualité de vie HIT-6 et MIDAS. Pratiquement 67 % des répondants à cette enquête prenaient un traitement de crise. La fréquence des crises allait de 1 à 30 jours par mois. En dépit de cela, les scores HIT-6 et MIDAS indiquaient un impact majeur. Dans le cadre de l'étude PEARL et en partant de résultats à peu près similaires, en moyenne, les patients sont passés de 12 mois de handicap majeur à un handicap léger.

Ils ont conduit récemment une enquête portant sur les douze derniers mois avec le produit AJOVY, quelle que soit la durée du traitement pris. Ils ont relevé que 70 % des répondants déclarent avoir pris le produit plus de six mois. En termes de fréquence de durée des crises et des phases de récupération, en moyenne, ces temps ont été divisés par cinq.

Concernant la capacité à réaliser les tâches ménagères, 88 % des patients ont indiqué ne jamais ou seulement parfois parvenir à les réaliser avant AJOVY. Sous AJOVY, ils ne sont plus que 8 %. La capacité à réaliser les activités professionnelles a aussi été améliorée : avant AJOVY, 53 % déclarent n'être jamais ou seulement parfois en état d'aller travailler, et aujourd'hui, ils sont 8 % dans ce cas. La proportion de personnes rencontrant des difficultés dans la réalisation des actes de la vie quotidienne a été divisée par 10.

L'association indique que cette amélioration a des conséquences positives sur le moral et le bien-être physique des malades et la proportion de personnes ayant des idées noires est passée de 56 % à 2 %. La proportion de personnes se déclarant dynamiques est passée de 1 à 52 %.

Parmi les inconvénients, ils notent que la forme injectable peut faire hésiter certains patients. Le produit doit être conservé au frais, ce qui représente une contrainte. Cependant, c'est aussi le cas de nombreux autres traitements. Les risques de réactions allergiques sont à prendre également en considération. Parmi les effets indésirables fréquents, ils retrouvent une réaction transitoire au niveau des points d'injection.

Enfin, l'association conclut en indiquant que la migraine étant polygénique et multifactorielle, il est indispensable d'élargir l'offre thérapeutique. Avec pratiquement 6 ans de recul désormais sur l'utilisation de AJOVY, ils demandent de prendre en compte l'ensemble des éléments présentés dans cette contribution afin d'attribuer une ASMR IV au produit évalué.

Voilà pour cette contribution. J'ai été un peu longue, mais c'est une contribution qui fait une soixantaine de pages.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci Fatiha. Monsieur Brochet, c'est à vous.

M. BROCHET.- Merci de m'avoir sollicité. La demande de réévaluation concerne la population de patients ayant des migraines sévères avec au moins huit jours de migraine par mois en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire.

L'étude FOCUS qui avait été examinée lors de la première demande est la principale étude contrôlée dans cette population, elle comparait trois groupes de patients qui recevaient le traitement soit mensuellement, soit trimestriellement, soit un placebo. Les patients devaient être en échec documenté entre deux et quatre traitements prophylactiques de la migraine appartenant à deux classes distinctes. Ils devaient avoir, dans la phase de randomisation, six à quatorze jours de céphalée par mois ou au moins quatre jours de migraine par mois pour les migraines épisodiques et pour les migraines chroniques au moins quinze jours de céphalée par mois et au moins huit jours de céphalée par mois.

Le critère principal était la différence de jours de migraines mensuelles entre l'inclusion et la fin des périodes en double aveugle de douze semaines et on observait une amélioration d'environ 25 % par rapport au placebo dans le groupe mensuel et de 22 % dans le groupe trimestriel. À noter que les patients inclus étaient pour 73 % en échec de topiramate, 56 % de bêtabloquants, 46 % d'amitriptyline, qui sont les traitements les plus utilisés dans le traitement prophylactique de la migraine.

La demande actuelle s'appuie sur deux études observationnelles qui avaient déjà été en partie présentées lors de la précédente réévaluation. Ce qui est présenté, ce sont les résultats à 12 mois, une fois que tous les patients ont atteint 12 mois. Le nombre de sorties prématurées et de données manquantes est nettement inférieur à la précédente réévaluation, puisque les données manquantes étaient de 3,7 % dans PEARL et de 10 % dans FINESSE. Il faut noter que, par comparaison, des taux de sortie prématurée dans les études topiramate étaient de 50 %, ce qui est souvent le cas dans les études de la migraine. Le taux est plus faible, puisqu'ici, il y avait 15 % de sortie prématurée dans une étude et 29 % dans une autre.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients avec une réduction d'au moins 50 % de jours mensuels de migraine au cours de la période de six mois après la première dose, et les taux étaient de 55 % et de 48 % dans les deux études.

Je ne m'étendrai pas sur l'analyse post hoc qui est probablement méthodologiquement peu valide, mais qui concernait exactement la population de patients ayant une migraine sévère avec huit jours de migraines par mois et deux échecs, où là, le taux de répondeurs était de 54 %. Il y avait une amélioration importante, comme cela a été mentionné par l'association, sur les échelles de qualité de vie, en particulier l'échelle MIDAS et l'échelle HIT-6, qui étaient à des taux très élevés en inclusion et avec une diminution très significative au cours de l'étude.

À noter qu'il est présenté une autre étude dans le dossier, qui est l'étude UNITE, qui est une étude en double aveugle versus placebo dans la migraine sévère avec dépression. C'est une

indication un peu particulière. L'intérêt de cette étude, c'est que les critères de qualité de vie étaient des critères stratifiés, prévus dès le départ, et avec des résultats significatifs sur ces échelles de qualité de vie.

Pour finir, pour replacer un peu dans le contexte des recommandations d'une part et des traitements concomitants, la Société française d'études des migraines et céphalées avait publié en 2021 ses recommandations. On n'a pas encore les nouvelles qui seront présentées en 2025. Dans le cadre de ces recommandations de 2021, la recommandation pour la migraine épisodique était de prescrire un anti-CGRP, après deux échecs de traitement prophylactique chez les patients qui avaient au moins huit jours de migraine par mois. Pour la migraine chronique, la recommandation était la même ou la toxine botulinique.

Quels sont les autres médicaments disponibles dans cette indication ? Comme je l'ai dit, les antimigraineux les plus fréquemment utilisés sont l'amitriptyline, le propranolol, le métoprolol et le topiramate. Le traitement proposé s'adresse aux échecs de ces traitements. L'amitriptyline a un effet modéré dans la migraine chronique et a des effets secondaires importants. Le propranolol a un effet également très faible dans la migraine chronique.

Deux médicaments étaient traditionnellement utilisés en cas d'échec des traitements de première ligne, c'étaient : l'oxétorone, la NOCERTONE, et le pizotifène, le SANMIGRAN. L'oxétorone n'est pas recommandé dans les migraines chroniques et a un effet modéré dans les migraines épisodiques. Globalement, le niveau de preuve de son efficacité est faible, avec des effets secondaires non négligeables, notamment des symptômes pyramidaux 0.23.24. Le pizotifène a un effet modéré dans les migraines épisodiques et n'est pas recommandé dans les migraines chroniques, avec un effet secondaire fréquent de prise de poids. Cela fait que ces deux médicaments ont perdu une très grande part de leur indication. D'ailleurs, on ne les retrouve pas dans les traitements en échec des différentes études.

Le topiramate est le seul médicament véritablement à avoir une efficacité chez les patients ayant des migraines sévères, mais là on s'adresse à des patients qui sont en échec généralement de ce traitement. D'autre part, avec le topiramate, comme cela a été souligné, il y a les problèmes d'effets secondaires, notamment psychiatriques, et également les problèmes d'effets tératogènes du traitement.

En conclusion, je dirais que le produit proposé a montré son efficacité dans l'indication des migraines en échec d'autres traitements prophylactiques. Actuellement, il n'y a pas vraiment d'alternative thérapeutique dans cette population. Il y a vraiment un besoin thérapeutique. Certes, les études présentées ont cette demande de réévaluation sont des études en ouvert, mais si on s'appuie sur l'étude FOCUS initiale, on peut tout de même retenir que l'efficacité a été établie avec ce produit.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien Merci de ce point de vue.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - On vient d'entendre les données des essais interventionnels qui ont été réalisés dans cette indication. J'ai relu uniquement les quatre méta-analyses qui ont été publiées : trois méta-analyses en réseau et une méta-analyse standard. Les deux dernières sont signées par les mêmes auteurs sur des critères de jugement

différents, puisqu'à gauche, vous avez un critère d'efficacité et à droite, c'est un critère de tolérance. Pour moi, il y a trois méta-analyses qui ont été présentées en appui de cette demande.

J'ai essayé de résumer les différences et les résultats de ces méta-analyses. Pour moi, la limite principale par rapport à ce que l'on vient d'entendre, c'est que la population n'a pas du tout été sélectionnée sur le nombre de crises des malades et elle a potentiellement mélangé des populations en prévalence respective différente de malades qui avaient des crises de migraines épisodiques ou chroniques. Les critères d'exclusion des essais étaient différents selon celles qui sont faites. La première, par exemple, a exclu les petites études. Il y a une grande diversité entre le nombre d'articles sélectionnés. La deuxième, par exemple, la méta-analyse standard s'est juste intéressée à deux questions thérapeutiques, premièrement la toxine botulinique et les anticorps, toutes regroupées, sans les individualiser. Les autres ont plus regardé chaque molécule séparément. Vous voyez les réseaux que je vous ai représentés sur le critère de jugement principal, celle qui a utilisé 74 essais a reçu essentiellement des essais qui sont contre placebo ainsi que la troisième, même s'il y a eu des comparaisons à doses différentes des molécules.

Ce qui m'a gênée, c'est le fait qu'il y a une grande hétérogénéité de population, comme je l'ai dit, qui est d'ailleurs retrouvée sur l'hétérogénéité de l'effet entre les essais, puisque c'est quantifié par le I² de Higgins qui est supérieur à 75 %, cela veut dire que c'est une hétérogénéité importante, voire même considérable sur les essais évaluant la toxine botulinique.

Enfin, les résultats sont souvent en plus peu contributifs pour essayer de placer les traitements entre eux, puisque la plupart des essais, sauf la dernière qui évalue les effets indésirables, l'effet sur la tolérance, toutes les autres ne nous présentent que des effets contre placebo en tentant de les ordonner en fonction des tailles d'effets qui sont évaluées, ce qui pour moi n'est pas stricto sensu ce qu'on attend d'une méta-analyse en réseau, mais c'est de pouvoir comparer les molécules entre elles. Là, cela n'est pas fait dans les articles, il y a juste des effets contre placebo avec des jugements de valeur sur la taille des effets qui sont estimés. Il n'y a pas de comparaison des traitements entre eux.

En plus, selon les critères de jugement, je vous ai présenté le principal, mais il y en a plusieurs, les résultats ne sont pas toujours retrouvés, ce n'est pas du tout robuste. Même si on fait l'hypothèse que ces populations sont homogènes, que tout malade aurait pu être inclus dans n'importe quel essai qui me semble problématique du fait de cette hétérogénéité, qu'en plus, quand il y avait des boucles fermées, notamment dans la première et la troisième, des incohérences ont été mises en évidence, il me semble que la validité de ces méta-analyses est très modeste. Le tout n'apporte pas de niveau de preuve que je considère comme importante sur ce dossier.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup à tous les deux. Michel Clanet.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Bruno, merci de ta présentation et bonjour. J'aurais deux commentaires à te présenter. Le premier concerne la tolérance. Nous étions au départ, quand ces médicaments ont commencé d'être utilisés, un peu inquiets sur les risques qu'ils

présentaient, en particulier sur le plan cardiovasculaire. Aujourd'hui, peut-on considérer qu'on a déjà un recul suffisant pour se rendre compte que finalement, ces risques sont plus faibles que ce que l'on avait éventuellement anticipé, en particulier sur le développement de l'hypertension artérielle, entre autres ? C'est le premier type de question.

Deuxième type de question, finalement, dans les stratégies thérapeutiques telles qu'aujourd'hui, vous, expert de la migraine, vous mettez ces médicaments, quels sont, au niveau de la stratégie thérapeutique, de l'indication de ces médicaments, les comparateurs cliniquement pertinents que l'on devrait pouvoir retenir ?

M. BROCHET.- Concernant la tolérance, la difficulté, c'est que les patients à risque cardiovasculaire sont actuellement exclus, donc ils ne reçoivent pas le traitement. C'est vrai que les données du PSUR et les données des PASS ne font pas émerger de risques importants. Mais les patients à risque ayant été exclus des indications, il y a un biais qui fait qu'on ne peut pas vraiment évaluer ce risque clairement.

Concernant les comparateurs, c'est ce que j'ai essayé de discuter. Actuellement, dans l'indication des migraines sévères réfractaires qui est l'indication proposée, les patients ont au moins huit jours de migraine par mois, ou s'ils n'ont pas huit jours de migraine par mois, ils ont au moins un score HIT-6 à plus de 65, un retentissement très important. Dans cette population, les traitements traditionnels ont une efficacité très faible. Le topiramate est le moins mauvais. Les bêtabloquants ont une efficacité assez modeste. Ce sont tous des patients qui sont en échec, généralement, d'au moins un bêtabloquant et d'un antiépileptique. Il n'y a pas, en dehors des autres anti-CGRP, éventuellement, de comparateur qui soit, à mon avis, du même niveau en termes d'efficacité.

J'ai parlé du pizotifène et de la NOCERTONE qui sont des médicaments qui n'ont pas du tout un niveau d'efficacité important et qui posent des problèmes d'effets secondaires notamment.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Et la toxine botulique ?

M. BROCHET.- La toxine botulique est un comparateur valide dans les migraines chroniques. Dans les migraines chroniques, c'est un traitement qui a sa place, indéniablement.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'avais une question sur la variation de 50 % du nombre de crises mensuelles. Cela doit dépendre tout de même beaucoup d'où l'on part. Qu'en pensez-vous ? Diminuer 50 %, si j'ai dix migraines par mois ou si j'en ai huit, parce que c'est huit le seuil.

M. BROCHET.- C'était huit au minimum, c'est déjà assez significatif. Sur le critère habituel dans les essais, c'est la diminution du nombre de jours de migraine par mois par rapport au placebo. Mais là, les études n'étaient pas comparatives, donc on ne pouvait pas avoir ce critère. Sinon, les autres critères, c'est bien sûr l'impact sur les échelles de qualité de vie, mais ce sont les

trois critères qui sont habituellement utilisés dans les essais de la migraine et qui sont retenus par l'*International headache society*.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On ne raisonne pas en continu.

M. BROCHET.- C'est-à-dire ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Puisqu'on randomise à l'entrée, ils ont un nombre de jours de migraines qui est comparable, on pourrait simplement regarder combien ils ont de jours de migraines à la fin de l'essai, puisqu'en définitive, l'effet est mesuré par la différence entre les groupes de randomisation.

M. BROCHET.- Oui, cela a été fait dans les critères secondaires, je crois. C'est-à-dire que là aussi, cela dépend beaucoup du nombre de jours de migraines qu'il y avait au départ.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, puisqu'on randomise.

M. BROCHET.- Vous parlez dans les essais contre placebo.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Cela veut dire que l'un et l'autre avaient été complets, tout comme la présentation de Fatiha de la part des patients. Monsieur Brochet, on vous remercie beaucoup pour votre présentation et vos réponses. Merci et bonne fin de journée.

(Pr Bruno Brochet quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres commentaires résiduels ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- L'expert nous a dit qu'il fallait prendre ce médicament, mais clairement, c'est déjà le cas. Le problème, c'est l'évaluation. On n'a pas vraiment parlé de s'il y avait des raisons de le relever ou pas par rapport aux évaluations antérieures. J'aimerais être un peu éclairé là-dessus. Je voudrais notamment avoir un rappel sur ce qui a été proposé pour les comparateurs aussi. La cheffe de projet peut-elle nous rééclairer un peu là-dessus parce que les plans, honnêtement, je ne les ai plus vraiment en mémoire. Je sais que les différences en valeur absolue de jours sans migraine par mois c'était entre 1 et 2, donc pas considérable. Mais pour celui-ci, je ne me souviens plus très bien non plus.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Ils sont tous à peu près pareils.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est ce qu'on avait dit la dernière fois.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Le problème, c'est le poids qu'on donne à ça, d'une part, et d'autre part, la différence qui est faite aussi dans leur recours. Les recours positionnent tout de même bien ces traitements là où la demande est faite.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Tout dépend.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est pourquoi il s'appuie sur ce point.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Finalement, l'élément important, je pense, dans l'évaluation de l'ASMR est de savoir ce que l'on retient comme comparateur. À l'évidence, si dans les comparateurs, on laisse les médicaments qui sont utilisés habituellement en première ligne en prophylaxie, à l'évidence, ça fait mieux quand on les utilise en deuxième ligne, et ils les placent tous en deuxième ligne en cours. Toute la question est de savoir si dans cette deuxième ligne qui est proposée dans les recommandations, on maintient ou pas les comparateurs. Dans le cas où on ne maintient pas les comparateurs, une ASMR IV dans la stratégie paraît tout à fait cohérente avec le SMR que l'on avait proposé par ailleurs. Bien entendu, c'est l'identification des comparateurs qui, dans le contexte, est pertinente.

Parce qu'une ASMR IV par rapport à quoi ? Il n'y a pas eu d'études comparatives *head to head* de ces divers médicaments. Dans le contexte, c'est toujours beaucoup plus compliqué de dire qu'on va mettre une ASMR IV à celui-là et sinon, si on met une ASMR IV à celui-là, il faudra mettre une ASMR IV à tous les autres.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est clair. Si on met une ASMR IV, il faut rappeler les autres.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On ne sait pas comment ils se situent les uns par rapport aux autres. Par contre, si on considère qu'effectivement, ce sont des médicaments d'une ligne ultérieure chez des malades qui ont une migraine sévère ou une migraine chronique, à ce moment-là, les autres médicaments qui sont utilisés en prophylaxie, que je qualifierais de première ligne, ne sont pas des comparateurs pertinents. Je crois que la question est là.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il me semble tout de même que le positionnement de ces quatre produits, parce que finalement, c'est la même chose pour les quatre, des anti-CGRP, il est tout de même après tous les traitements dont on va parler, alors que la liste, on peut la restreindre ou pas. Cela veut dire que les comparateurs, c'est le placebo. Si on dit ça, pour moi, les comparateurs, c'est le placebo.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Ou les autres médicaments.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Les alternatives. Mais si on considère qu'il y a plusieurs lignes de traitement, je ne sais pas s'il ne faut en considérer qu'une, parce qu'étant donné l'importance et la diversité des médicaments qui sont donnés en premières lignes, parce qu'il y a toute la famille du topiramate, des bêtabloqueurs, on peut même y mettre aussi les injections. C'est tous de la première ligne ou il faut faire cinq lignes de traitement. Dans tous les cas, j'ai l'impression que tout le monde les positionne après toutes ces lignes, c'est ce que je veux dire. On peut les appeler lignes 1, 2, 3, mais au-delà des nombres qu'on peut mettre sur les lignes, il me semble que ces produits sont actuellement plutôt du dernier recours. En dernier recours, la comparaison versus placebo ne me choque pas.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Juste pour dire, la première ligne, c'est pas de traitement préventif, puisque les migraines ne sont pas assez fréquentes. La deuxième ligne, c'est ce que tu as dit, effectivement, Pierre, c'est-à-dire propranolol, etc. La troisième ligne, ce serait les anti-CGRP. Simplement, j'observe sur la diapositive qu'on a sous les yeux, qu'en

fait, l'AIMOVIG est le seul à avoir eu une étude comparative versus topiramate, en l'occurrence, et les autres sont contre placebo. En l'occurrence, ça ne me choque pas non plus, parce que ce qui va compter, c'est finalement, dans une situation donnée, la réduction du nombre de crises par mois. Mais, on peut observer ça. Mais je serais volontiers pour l'aligner sur toute cette classe avec le même niveau de valorisation.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je te rappelle que l'étude HERMES, AIMOVIG, avait été faite avant tout pour juger des effets indésirables. Les critères d'efficacité étaient simplement exploratoires. C'était avant tout les arrêts de traitement, les choses comme ça.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Je suis d'accord, c'était une petite remarque, sinon, effectivement, ils sont tous pareils. Ce qu'on ne peut pas situer, c'est la toxine botulinique qui est moins évaluée et moins comparée. Sinon, tout cela est dans la même classe.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mais tout de même, si on les positionne en troisième ligne ou dernière ligne, je suis d'accord avec toi, Francis, après, il faut qu'on discute quantité d'effets, parce qu'on ne peut pas dire qu'il n'y a pas de bénéfices de ces traitements. On est à un stade très avancé où on a tout de même un gain de 1 à 2 jours de migraine par mois. Quand on est migraineux, on doit l'apprécier.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Je suis complètement d'accord. C'est comme un produit que l'on avait discuté pour les convulsions. On disait que c'était un jour de convulsion en moins pour une pathologie, je crois, c'est la sclérose de Bournetville. Un jour de convulsion en moins, cela nous paraissait peu. Quand on interrogeait les familles, ils disaient que c'était beaucoup. Les migraineux avec des migraines sévères, c'est pareil.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur la population, sur le fait que vous avez dit tout à l'heure que la réévaluation, c'est sur les plus de huit jours par mois, c'est très sévère, etc. Mais comme c'est une population qui a été définie a posteriori, qui est exploratoire, on peut imaginer que sur les autres molécules aussi, en faisant une analyse exploratoire sur les plus de huit jours par mois, on trouve aussi un bénéfice plus important, on n'en sait rien.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tu veux dire sur les autres anti CGRP ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, ceux-là, on ne sait pas.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je pense qu'il n'est pas supérieur aux autres, je les mets tous dans le même sac.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'avais l'impression que vous vouliez dire que c'est mieux que les autres chez les plus sévères.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, ce n'est pas ce que je voulais dire. Ce que je suis en train de vous dire voudrait dire aussi que si on lui met un IV, il faut rappeler les autres parce qu'il n'y a pas de raison, ils avaient des résultats comparables. Je ne les ai plus en tête, mais peut-être que la cheffe de projet les a. Je me sens mal à l'aise de dire à des migraineux : un jour ou

deux de migraine de plus par mois, ce n'est pas grave, ce n'est pas suffisant. C'est un côté un peu difficile, c'est ça que je veux dire.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- La question que je me pose, c'est de savoir si on met un V dans la stratégie, mais dans laquelle on ne laisse que les anti-CGRP, à ce moment-là, ça veut dire qu'ils sont tout de même dans une ligne de traitement qui fait qu'il faut mieux que les autres.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, Michel, si on met un V à tous.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Non pas à tous.

M. Le Pr COCHAT, Président.- S'il y en a un auquel on met un IV et qu'on met un V aux autres par rapport à celui qui a IV, OK, mais ce n'est pas le cas.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, tu as raison.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est un IV versus placebo.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est IV versus placebo. Ce n'est pas versus un autre anti-CGRP. Charlotte.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- J'ai une question par rapport à cela, selon ce que vous dites, je comprends que vous positionnez les anti-CGRP en tout dernier recours et que, selon vous, sur cette base, la comparaison au placebo est acceptable. Mais je n'ai pas bien compris si le profil des patients inclus dans les études correspond bien au tout dernier recours. On sait dire que les patients ont reçu tous les autres traitements des lignes d'avant ?

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Absolument pas.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- En particulier dans l'étude FOCUS qu'il a présentée.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Dans FOCUS, on ne peut pas le dire non plus. Dans aucune étude, on peut dire avec certitude qu'ils ont été... Non, c'est impossible.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y en avait tout de même 75% ou 80%, si je me souviens bien.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- On a les trois quarts qui ont reçu du topiramate, c'est ça ? La moitié des bêtabloqueurs et la moitié...

Une cheffe de projet pour la HAS.- Dans FOCUS, oui, ils étaient en échec, mais dans les deux études HALO, ce n'était pas des patients en échec, c'était des patients tout venant.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je parle de FOCUS. L'autre, HALO, ce n'était pas le même niveau.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Dans FOCUS, ils ont reçu la première ligne, topiramate ou bêta-bloquant, ensuite, ils ont reçu un traitement, sans préciser forcément lequel, pour lequel on sait qu'il y a eu un échec avant de recevoir l'anti-CGRP ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je vais vérifier.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Il me semble que la recommandation de la Société de la migraine, c'est tout de même de les placer, comme on discute depuis le début, en dernier recours. Ça ne viendrait à l'idée de personne de les placer devant les bêta-bloquants, par exemple.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Dans FOCUS, tous les patients inclus étaient en échec à deux à quatre classes de traitement, 50% à deux traitements, 32% à trois et 18% à quatre. Les principaux traitements reçus antérieurement, c'étaient les antiépileptiques à 70%, les bêta-bloquants à 56%, les antidépresseurs tricycliques à 46%, probablement l'amitriptyline, et l'acide valproïque à 30%. Ce sont les seules données que nous avions sur les échecs.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais je ne sais pas si tu peux répondre, mais quel est le pourcentage de ceux qui avaient reçu deux de ces traitements, par exemple ? Parce que si tu mélanges tous les pourcentages que tu viens de me donner, ça fait beaucoup de troisième ligne, je pense.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- On ne peut pas parler de multi-réfractaires plutôt que deux ? C'est ce dont on discute.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je n'ai pas entendu, Jean-Christophe, ce que tu as dit.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- On parle bien des multi-réfractaires. Bien sûr, Pierre, tu as répondu à ta question, mais il serait bien aussi de voir ceux qui étaient en échec de toutes les lignes. Là, j'ai entendu un pourcentage qui était de l'ordre de 20%.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Comme dit Francis, et je le rejoins, c'est un traitement actuellement de dernière ligne, et personne ne l'envisage ou le revendique autrement, il faut donc le juger comme tel.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Vous pouvez rappeler la définition d'être en échec ? C'est quoi, être en échec de la ligne ?

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Être en échec, c'est d'abord plus de huit crises par mois, malgré un traitement préventif par propranolol, là, tu es en échec du propranolol.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est d'abord toujours plus de huit jours, OK.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ilhem, tu voulais intervenir.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Quand bien même on arriverait à déterminer un nombre de patients qui seraient en échec, les données sont tout de même versus placebo. Était-ce possible de faire une étude par rapport à la dernière ligne de traitement ? Je le dis notamment par rapport aux autres évaluations qui avaient été faites pour les autres anti-CGRP.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'entends bien, mais si on se dit qu'ils se positionnent en dernière ligne, la comparaison versus la ligne dont tu parles n'est plus pertinente, à mon avis.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Sauf la toxine botulique.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, sinon, quand tu as été en échec de topiramate, que tu as été en échec de quatre médicaments, on fait une étude comparative, on te redonne le même médicament. Certes il y a un effet placebo, il est de 20% dans la migraine, et même dans les migraines chroniques.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Elle n'est que dans la migraine chronique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- L'effet placebo est le même au fur et à mesure des lignes, Michel, tu penses ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, il y a l'effet placebo qui reste important dans la migraine, même au fur et à mesure des lignes.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Mais c'est spécifique à la migraine, parce qu'habituellement, on ne revient pas toujours à des études versus placebo quand c'est de la troisième ou de la quatrième ligne.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Que voulez-vous donner comme comparateur, il a essayé les quatre ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- S'il n'y a pas de comparateur, c'est versus placebo.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il me semblait que dans les études, pourtant, ils avaient exclu les malades qui étaient en échec de plus de deux molécules, non ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Dans lesquelles ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Dans HALO.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Non, dans HALO, ce n'est pas tout à fait les mêmes populations. La population qui est pertinente là, c'est FOCUS, à mon avis.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Dans HALO, « avec un antécédent d'échec par manque d'efficacité supérieur ou égal à deux classes ».

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est bien pour ça que HALO, ce ne sont pas les études qui sont pertinentes.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je ne comprends pas votre point, parce que vous demandez à capturer une population qui est difficile à définir. Ce seraient les patients multi-réfractaires à tout, pour lesquels on aura très peu de données et pour lesquels on ne pourra pas garantir l'équilibre de tous les facteurs de confusion, puisque cela n'a pas été stratifié sur ce critère lors de la randomisation. On va toujours avoir des niveaux de preuves qui vont être très bas, non ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord. Je propose qu'on passe au vote parce qu'on a une audition après. On a déjà un peu dépassé le temps.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Qu'on vote sur quoi ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'allais vous en parler, il faut que l'on revote sur le maintien. Leur question, ce n'est que sur l'ASMR, il faut que l'on ne vote que sur l'ASMR.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Ils reviennent pour les CCP, il faut les définir.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je propose qu'on définisse les CCP avant le vote, c'est tout de même plus logique.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je vais peut-être vous montrer aujourd'hui, ce qu'on a noté dans l'avis de réévaluation de AJOVY en 2022 et globalement ce qu'on a fait dans tous les avis des anti-CGRP et des gépants. On n'a pas parlé des gépants, mais c'est une nouvelle classe qui est arrivée après. On s'est placé en disant que les traitements de recours en situation d'échec aux traitements prophylactiques de première ligne étaient tous les traitements de fond oraux, avec le pizotifène, l'oxétorone, la flunarizine qui, depuis, n'est plus commercialisée, la nouvelle classe des gépants avec le rimégépant qui a une AMM en traitement de fond de la migraine pour lequel on n'a pas eu de demande de remboursement, et l'amitriptyline qui a également une AMM, mais pas de demande de remboursement. Ensuite, on avait mis tous les anticorps anti-CGRP injectables : l'érenumab, le galcanézumab et l'eptinezumab, la toxine botulinique et les molécules hors AMM qui étaient recommandées par la Société savante française en 2021.

Aujourd'hui, le laboratoire revient en restreignant certains comparateurs. Comme vous pouvez le voir, c'est tous ceux qui sont barrés, pizotifène, oxétorone, flunarizine, rimégépant, amitriptyline et les molécules hors AMM.

Je aimerais tout de même vous rappeler peut-être la définition des comparateurs cliniquement pertinents, à savoir que ce sont des médicaments ou non qui ont une AMM ou non, qui disposent dans ce cas d'une ATU, d'un accès compassionnel, RTU, CPC, hors AMM et AP pré-AMM, qui ont été évalués par la commission ou non, sauf en cas de SMR insuffisant, indépendamment de l'efficacité et de l'apport prévisible du médicament évalué, identifié à la date de l'évaluation et utilisé dans la stratégie au même niveau que le médicament évalué, c'est-à-dire destiné à la même population au même moment de la prise en charge.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est effectivement le dernier point le plus important. Si tu peux nous remettre la diapositive avec la liste. Clairement, il y en a pas mal qu'on peut écarter

parce que la demande se positionne après. Les molécules hors AMM, il me semble, j'aimerais bien la confirmation de Michel, et l'amitriptyline, la première ligne aussi. La question reste ouverte pour les gépants. Et je ne vois pas les bêtabloqueurs d'ailleurs, mais je ne vois pas pourquoi on mettrait l'amitriptyline et pas les bêtabloqueurs, je n'ai pas bien compris.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Parce que si on se base sur les recommandations, c'est une synthèse des recommandations. Ils disent bien en première ligne, on met les bêtabloqueurs, si on est en échec de traitement. Ils veulent instaurer un second traitement recommandé dans la migraine épisodique ou chronique, il y a toute cette liste.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il y en a plein qui ne sont plus utilisés, c'est ça le problème. Il ne peut-être pas suivre leur demande en totalité, mais en grande partie.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- En même temps, ils fournissent une méta-analyse versus une partie de ces médicaments.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Les méta-analyses, c'est nous qui les avons sélectionnées. Elles sont issues d'un courrier qu'on avait reçu de la Société française.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Si la Société française a fait des méta-analyses pour les comparer ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'était le sens de ma remarque.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est différent si on prend toutes les méta-analyses pour les analyser pour voir si on pouvait faire quelque chose avec.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- La proposition qui est faite sur les comparateurs est cohérente.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je trouve aussi qu'elle est cohérente. La difficulté, c'est le positionnement des gépants, parce que si on dit que les gépants sont un comparateur, on n'a pas de comparaison.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Les gépants, c'est une nouvelle classe qui est arrivée après 2021, après l'édition des recommandations, mais la CT les a positionnés en échec à au moins deux traitements prophylactiques, comme les anti-CGRP, dans la migraine sévère.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pour le coup, cela peut être des comparateurs.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Peut-on dire IV versus placebo, comme les gépants et la toxine ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ils avaient quoi, les gépants, comme évaluation ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- La même chose. Je peux peut-être vous présenter rapidement les diapositives de l'atogépant. On n'a évalué que l'atogépant, AQUIPTA. C'était en 2023, l'année dernière. Pareil, c'est une étude comparative versus placebo chez des patients adultes en échec à deux à quatre traitements prophylactiques au rang antérieur sur

douze semaines de traitement. Le critère de jugement principal est le même que ce que l'on a vu, variation du nombre de jours de migraine par mois et les quantités d'effets sont globalement similaires.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est le même positionnement.

Une cheffe de projet pour la HAS.- En termes d'efficacité, c'est le même positionnement. Après, c'est une comparaison sur ce qu'on a.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, ce n'est pas une comparaison directe, on est d'accord. Mais en termes de positionnement, c'est le même. Qu'avait-on mis comme évaluation ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Comme les gépants, on a tout harmonisé : un SMR important et une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique, un périmètre restreint pour le remboursement. On avait dit que c'était une option thérapeutique dans le périmètre restreint. Pour les comparateurs, on avait mis les mêmes que le tableau que je vous ai présenté de la partie gauche.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Cela pose une question qu'on va plus loin. On pourrait se dire qu'il est logique de regrouper les gépants et les anti-CGRP. Je ne parle même pas d'AJOVY, parce qu'ils se positionnent de la même façon, après les autres, et sans différence entre gépants et anti-CGRP. Il y a malgré tout un effet qui semble supérieur par rapport au placebo, parce qu'ils ont tous été comparés au placebo. Cela pourrait être un V versus placebo, mais dans ce cas, il faut tous les revoir.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est complètement logique.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- C'est logique.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'était tout à fait logique. La toxine, c'était dans les migraines chroniques.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- La toxine, c'est un peu à part.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On propose une rédaction par rapport à ce que vous dites. Là, on a sondé finalement en migraines épisodiques et migraines chroniques, étant donné qu'on mettrait les traitements anti-CGRP injectables aujourd'hui et les agonistes des CGRP. Dans la migraine chronique, on retiendrait le Botox, puisqu'il a l'indication uniquement. On mettrait une petite phrase en disant : « D'autres traitements sont utilisés dans la prophylaxie de la migraine, en citant pizotifène, oxétorone et amitriptyline, mais étant donné leur profil de tolérance et selon l'avis d'experts, les traitements sont considérés comme des traitements de recours à utiliser au cas par cas, selon les préférences des patients, leur comorbidité et le type de migraine. »

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis entièrement d'accord avec cette proposition. C'est très bien. C'est bien de dissocier la migraine épisodique et la migraine chronique. C'est mieux. Pour autant, j'en reviens sur ce que je vous disais. Je serais assez favorable à mettre un IV à tous

ceux-là, mais par rapport au placebo et en dernier recours, en mettant dans le même sac anti-CGRP, gépants et toxine botulinique pour la migraine chronique.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Sur la base de quoi ? Parce qu'aujourd'hui, les données qu'ils apportent sont des données observationnelles. Effectivement, par rapport à la dernière évaluation sur les mêmes études, on a de la qualité de vie, mais on a tout de même pas mal de données manquantes. On a la tolérance qu'ils n'avaient pas apportée, mais on n'a rien de nouveau que ce qu'on sait déjà. Ça reste des études observationnelles en vie réelle. Après, il y a effectivement une autre étude, mais c'est dans un sous-groupe très particulier de patients avec des troubles dépressifs sévères.

M. Le Pr COCHAT, Président.- L'addition de tout cela me donne tout de même envie de les améliorer par rapport à un placebo. Je sais que c'est assez imparfait. Encore une fois, je me mets à la place des patients et dans les études comparatives qu'on a versus placebo, je reviens à AJOVY, on a tout de même une amélioration d'un jour ou deux sans migraine.

Un intervenant.- C'était l'essai focus qui est le point de la population qui nous intéresse. Le critère principal, c'était uniquement un jour. Il me semblait que c'était même plus en termes de réduction.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'était presque deux jours. C'est entre un jour et demi et deux jours.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je crois que c'est 1,4 il me semble.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Après, dans les déterminants de l'ASMR, il y a la quantité d'effets, mais il y a aussi la qualité de la démonstration.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis bien d'accord avec toi. Je suis embêté. Je ne dis pas cela à l'aise dans mes baskets, mais tout de même. Je propose qu'on passe au vote. Pour les comparateurs, vous êtes tous d'accord sur la proposition de la cheffe de projet ? Elle me va bien. Je vous propose de voter l'ASMR. En sachant bien que ce qui est associé au vote, c'est que si on vote une ASMR autre que V, il faut qu'on reprenne les autres.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je n'ai pas compris pourquoi on a sorti l'amitriptyline. Pourquoi la liste des comparateurs cliniquement pertinents est si restreinte ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- De ce qu'on comprend, c'est sur dire d'expert. C'est plus par rapport à la tolérance. On les sort plus sur avis d'expert et la tolérance.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Si j'ai bien compris, la liste est restreinte parce qu'on considère que tous les patients sont en échec de ces traitements, non ? Ou je n'y comprends plus rien.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ils ne les ont pas tous eus. C'est selon le choix du prescripteur qui va faire une ligne ou deux.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Il y a marqué au moins deux, plus les contre-indications ça commence à en faire pas mal tout de même.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est de l'avis d'expert. C'est qu'ils les ont positionnés sans avoir de données.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Au regard des discussions, on peut faire deux votes. Un vote sur le maintien ou non de la liste des CCP, parce que ça n'a pas l'air de faire trop de consensus entre vous. Ensuite, un vote sur l'ASMR.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, tu as raison. Double vote, CCP maintien ou non.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Qu'est-ce que ça veut dire, maintien ou non ? Ça veut dire que si on est contre, on va faire trois votes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- S'il y a une majorité pour la maintenir, on ne va pas voter chaque produit. C'est un gain de temps. Si tu veux, éventuellement, pour faciliter le vote, tu peux peut-être remettre la diapositive de la proposition de comparateur.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- La question, c'est celle qui est partagée, parce que la proposition qu'on vous avait faite, on anticipait un peu sur les discussions.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Souvenez-vous des explications que l'on a entendues sur une autre présentation qu'on a eue il n'y a pas si longtemps sur les comparateurs cliniquement pertinents et les conséquences dans l'évaluation.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On vote sur les deux. Accord ou pas sur les comparateurs proposés par la cheffe de projet ensuite ASMR. Si c'est une ASMR non-V, on sera obligés de revoir les autres.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Sur la diapositive, à gauche, ce sont tous les avis, tout ce que la CT a dit depuis les premières évaluations, et à droite, ce sont les comparateurs qui sont proposés par le laboratoire. Ce qui est en bleu clair, ce sont toutes les modifications qu'ils souhaitent faire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, ce que je propose, c'est ce que toi, tu proposes.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On a l'impression que c'est la même chose.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, ce n'est pas la même chose, parce que la cheffe de projet introduit la notion de chronique et de migraine épisodique.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est juste que j'ai introduit cette notion après en termes de produits, de molécules.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, les produits sont les mêmes, je suis d'accord.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est juste que la toxine botulique n'est que dans la migraine chronique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est important de le préciser pour ne pas tous les mettre dans le même sac. La dichotomie que tu proposes me va bien.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Si ça revient à voter pour la proposition de la cheffe de projet, on devrait l'afficher à ce moment-là.

Une cheffe de projet pour la HAS.- En termes de molécules, ce sont les mêmes choses.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Veut-on après afficher dans l'avis cette distinction ? Je ne suis pas sûre d'avoir compris.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Dans l'avis, il faut afficher la distinction.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- On pourra afficher la distinction. Peut-être que la première question qu'on devrait vous poser, c'est voulez-vous sortir ou non tous les traitements qui sont barrés ? Ensuite, on pourra distinguer ce qui reste dans la migraine.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est ce qui a été fait dans la proposition.

M. MAURA, CNAM.- Il y a un des gépants qui est supprimé par le laboratoire dans le groupe des gépants.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Vous pouvez le rajouter. C'est le frémanézumab puisque c'est pour l'évaluation aujourd'hui. C'est celui que l'on évalue.

M. MAURA, CNAM.- Non, dans les gépants.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il n'est pas disponible.

M. MAURA, CNAM.- Pour le futur, c'est important tout de même, en CCP.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais s'il n'est pas disponible, on ne peut pas le mettre en comparateur.

M. MAURA, CNAM.- Oui, j'ai bien compris.

Une intervenante.- Si, sous réserve de l'évaluation de la CT.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, on les maintient.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Même s'il n'est pas disponible ?

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Ce n'est pas un traitement approprié, c'est un comparateur, donc même s'il n'est pas disponible, on peut...

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Il peut être commercialisé en ville dès lors qu'il a l'AMM.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Un comparateur, c'est un médicament avec une AMM évaluée ou non par la CT. On est donc dans le cas d'un médicament qui dispose d'une AMM européenne depuis 2022 dans le traitement prophylactique de la migraine, mais il n'a pas été évalué par la commission faute de demande de remboursement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas de ça dont on parle. J'ai bien compris qu'il n'était pas évalué par la CT, mais on est en train de nous dire qu'il n'est pas disponible. Je parle de ça.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- C'est une erreur. C'est peut-être une coquille de sémantique. Il n'est pas pris en charge parce qu'il n'en a pas passé la demande.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ça veut dire qu'il est disponible en pharmacie.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- On n'est pas allé voir dans toutes les officines de ville si le laboratoire est allé vendre son produit.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pour moi, soit il est disponible et on l'inclut, soit il ne l'est pas et on ne l'inclut pas.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je vais regarder sur le site de l'ANSM. Il est commercialisé. Après, est-il dans les officines ? Je ne sais pas.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Non, mais ça n'a pas été un critère pour exclure un CCP.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Il y a une confusion avec les critères de traitement approprié des accès précoces.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Totalement.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- C'est ce que je disais. Le comparateur n'est pas forcément un médicament disponible en France. Par contre, un traitement approprié dans l'accès précoce est disponible, remboursé pour le patient.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Exactement. Ce sont deux dispositifs différents avec deux sémantiques différentes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas logique de prendre un comparateur non disponible. Comme dans le droit commun. OK, il l'est. J'ai compris. On peut délayer le rimégépant.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On enlèverait le pizotifène, oxétorone, flunarizine. On laisse tous les gépants. On supprime l'amitriptyline.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On supprime les molécules hors AMM.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On peut voter là-dessus. Dans notre avis, après, fait-on cette distinction migraine chronique-migraine épisodique ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est mieux, puisqu'à la toxine botulinique a une indication différente, donc c'est plus logique. Ce n'est pas antinomique avec leur revendication en plus. Le problème, c'est qu'on ne l'a pas fait pour les autres avis, ce sera aussi peut-être à revoir.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On a vu la toxine après, tout de même, pour certains d'entre eux.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est vrai. Stéphanie, on peut voter : les comparateurs, d'accord, pas d'accord et l'ASMR

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On vote pour ou contre la modification, c'est ça ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui. C'est l'ASMR dans la stratégie.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, c'est ça. Ils demandent une ASMR dans la stratégie thérapeutique du périmètre restreint des patients sévères ayant au moins huit jours de migraine par mois en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire. Je vais vous projeter la diapositive pour que tout le monde soit au clair sur ce qu'on vote.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est dans la stratégie, mais à l'exclusion des autres, alors, parce que ce n'est pas logique. C'est versus placebo. Je ne comprends plus rien à ce vote. Là, je suis perdu.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Normalement, c'est V aussi. Je ne comprends pas pourquoi IV.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Dans la stratégie, c'est V. Versus placebo, c'est IV.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, si on est dans la stratégie en dernier recours versus placebo, on est en droit de mettre IV. C'est comme ça que je le vois.

Un intervenant.- Et on reverra tous les autres.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Excusez-moi, mais je ne comprends pas bien. On compare par rapport à une autre ligne de traitement que l'indication de prise en charge ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, en échec à au moins deux traitements prophylactiques.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Oui, mais on compare par rapport au placebo qui est la ligne zéro.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, ça peut être la ligne zéro, mais ça peut être la ligne de comparaison qu'il revendique, puisqu'on est en échec. Ça veut dire qu'on considère qu'après au moins deux traitements prophylactiques, on n'a pas d'autres traitements validés. Dans ce cas, il est légitime de comparer au placebo.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- C'est exactement ça.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Pourquoi deux ? On a bien plus de molécules efficaces que deux.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Non, mais parce que dans la vraie vie, on ne va pas faire l'inventaire de cinq molécules.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Les patients, ils peuvent.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Deux, c'est historiquement ce qui avait été demandé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais alors on se limite à combien ? On va essayer huit anti-migraineux ?

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Trois ou quatre au bas mot.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe, ça ne se passe pas comme ça dans la vie pour l'expérience des migraineux.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Peu importe pour la vie, on juge sur les résultats. Nous n'avons pas de résultats. On fait des extrapolations sur des sous-populations pour lesquelles on a zéro résultat. Si vous entendez des difficultés dans l'évaluation, c'est qu'on n'arrive pas à comprendre ce que vous voulez. Peut-on vraiment se baser sur les données, s'il vous plaît, et ne pas torturer le comparateur cliniquement pertinent et les données parce que vous mettez en avant un besoin non couvert ? Dans la doctrine, il n'y a pas de besoin non couvert. Si comparateur cliniquement pertinent non pas respecté ASMRI. Comprenez aussi notre point de vue.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ça n'existe pas ASMRI.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- SMRI, tu m'auras compris.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je propose qu'on poursuive le vote. Mathieu, rapidement.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- Je suis désolé parce que je rejoins assez l'avis de Jean-Christophe. Pour moi, il y a un peu quelque chose d'illogique dans le fait d'enlever des comparateurs cliniquement pertinents et de dire qu'on se positionne après deux échecs. Si j'ai bien suivi, c'est qu'on considérerait par exemple bêtabloquant topiramate, ensuite, on a d'autres possibilités qui peuvent être effectivement les anti-CGRP, mais on élimine de cette possibilité en troisième ligne l'amitriptyline et les autres. J'entends ce que dit Michel ou ce que dit Francis, c'est-à-dire que dans la vraie vie, on passe aux anti-CGRP, mais dans ce cas, il faut considérer qu'en parallèle de ça, il peut y avoir d'autres options qui existent. Ça me paraît bizarre d'à la fois enlever les comparateurs cliniquement pertinents et de le positionner directement en troisième ligne. Cela veut dire que les autres n'existent plus. Je ne vois plus du tout leur place.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Juste cinq minutes pour dire comment ça se passe. En général, les patients vont avoir du propranolol parce que c'est mieux toléré, etc. Ça ne marche pas. OK. On peut éventuellement leur proposer du topiramate ou de l'amitriptyline et ça ne

va pas marcher ou ils vont avoir des effets secondaires du topiramate par exemple ou de l'amitriptyline. À ce moment-là, s'ils ont des crises fréquentes, etc. Ils vont être candidats à une troisième ligne. On ne peut pas considérer de dire que je ne tolère pas le topiramate, je vais essayer l'amitriptyline. Ce n'est pas une troisième ligne, c'est presque de la cuisine. C'est juste un petit éclairage clinique.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- Je comprends ce point de vue. Ce que je veux dire, c'est que si on fait ça, dans ce que tu viens de décrire, le topiramate ou l'amitriptyline deviennent de facto une possible troisième ligne aussi. OK, c'est de la cuisine, mais ce n'est pas moins que ce que l'on propose. Je ne voyais pas bien la logique. Pourquoi on l'enlève de cette liste des comparateurs cliniquement pertinents dans ce cas ? Parce que cela a un impact fort sur cette liste des comparateurs cliniquement pertinents. Effectivement, on ne laisse que les traitements récents et les autres perdent un peu leur place. Je ne dis pas que ce sont de bons médicaments, mais cela a vraiment un impact sur toute la stratégie. Cette décision qu'on prend aujourd'hui va avoir un impact sur la réévaluation de tous ces traitements, semble-t-il.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je rappelle qu'à l'amitriptyline n'a pas d'AMM dans cette indication.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- Non, mais les CCP, la cheffe de projet nous a bien rappelé que c'était y compris hors AMM.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On est dans des médicaments qui ont une AMM et qui maintenant ont plus de sept ou huit ou dix ans d'utilisation.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Ils n'ont pas été comparés entre eux. On ne peut pas les comparer au placebo (inaudible connexion 1.16.10). On n'a pas les éléments pour dire que c'est IV.

M. Le Pr COCHAT, Président.- La discussion ne fait pas avancer et je propose qu'on passe au vote, si vous êtes d'accord.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 17 votants. Concernant la liste des CCP, vous êtes 9 pour, 8 contre. Concernant l'ASMR, 11 pour le niveau V et 6 pour le niveau IV.

Une cheffe de projet pour la HAS.- J'ai quelques dernières questions concernant le vote.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il faut voir la cohérence du vote final. On est contre les comparateurs.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- On est pour.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Pour la modification. 9 pour accepter la proposition des modifications des comparateurs et ASMR V.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est cohérent. Pour les comparateurs, j'avais compris que c'était contre qui était majoritaire.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est 8 contre et 9 pour. C'est pour la modification qui l'emporte.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est pour et V.

Une cheffe de projet pour la HAS.- J'ai trois dernières questions concernant les recommandations. Sollicitez-vous le statut de médicament d'exception pour ce produit ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas dans nos missions.

M. MAURA, CNAM.- Ce n'est pas dans nos missions ? Ça dépend des moments.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non.

M. MAURA, CNAM.- Si. Ce matin, on me l'a demandé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je n'étais pas là, excusez-moi.

M. MAURA, CNAM.- Il faudrait éclaircir ce point. Je l'ai déjà demandé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On en a parlé récemment. A priori, ce n'est pas dans nos missions.

M. MAURA, CNAM.- Ça l'était ce matin, mais pas cet après-midi. C'est clair. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si ça y était ce matin, je suis désolé, je n'y étais pas. Je suis resté au fait que ce n'était pas dans nos missions.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- C'est juste pour savoir si on devait préparer une FIT ou pas.

M. MAURA, CNAM.- J'ai déjà répondu de toute façon à la question par mail à Charlotte.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- L'histoire n'est pas finie.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- L'histoire n'est pas finie, mais pour ce médicament, on sait que la CNAM a la volonté de garder le médicament d'exception...

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne parle pas de la CNAM. Je dis que l'histoire de ce médicament n'est pas finie, à mon avis, vu le vote. Par conséquent, il faudra qu'on se souvienne de ce que nous avons dit pendant la réunion.