



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 avril 2025

Commission de Transparence

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

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.

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

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va faire rentrer les industriels.

(Reynald Dupuis, Christian Lucas et Bertrand Alexandre rejoignent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, messieurs, dames de Teva. Merci de vous être libérés pour qu'on puisse revoir AJOVY ensemble qui va nous être présenté par notre cheffe de projet, ensuite vous aurez 15 minutes précises de présentation, ensuite nous aurons 10 minutes précises d'échanges.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous recevez le laboratoire Teva concernant l'audition des spécialités AJOVY, un anticorps anti-CGRP à base de frémanezumab, pour lesquels vous avez rendu un avis le 29 janvier dernier dans le cadre d'une seconde réévaluation du produit suite à une première inscription en 2020 et une première réévaluation en 2022. La seconde réévaluation portait sur les comparateurs cliniquement pertinents et l'ASMR, dans un périmètre restreint de l'AMM pour lequel la Commission a donné un avis favorable au remboursement en 2020, à savoir chez les patients adultes atteints de migraines sévères, avec au moins huit jours de migraines par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire.

Au cours de cette seconde réévaluation, la Commission a maintenu le niveau de SMR à une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique, étant donné les données initiales d'efficacité ayant démontré la supériorité du frémanezumab par rapport au placebo, avec une quantité d'effets modérés sur la variation du nombre de jours de migraines par mois dans la migraine épisodique et chronique, dont une étude, l'étude FOCUS, spécifiquement chez les patients en échec de deux à quatre traitements prophylactiques, et pour majorité avec au moins huit jours de migraines par mois. Étant donné également les nouvelles données d'efficacité issues des analyses intermédiaires d'études observationnelles sans groupe contrôle et de leurs limites, notamment en termes de transposabilité, notamment les restrictions d'analyse, les informations incomplètes sur les traitements prophylactiques antérieurs reçus ou encore l'absence de traitements français. Étant donné également l'absence de nouvelles données d'efficacité comparatives robustes versus comparateur actif en situation d'échec à au moins deux traitements prophylactiques, bien que cette comparaison soit possible. Étant donné l'absence de données de qualité de vie comparative versus comparateur actif pour la population totale éligible au traitement et malgré le besoin médical dans cette population.

La Commission a également considéré que la place dans la stratégie thérapeutique n'était pas susceptible d'être modifiée au regard des nouvelles données et qu'AJOVY reste une option médicamenteuse dans la stratégie thérapeutique du périmètre restreint.

Aujourd'hui, le laboratoire souhaite revenir sur le niveau d'ASMR. Je leur cède la parole.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, c'est à vous pour 15 minutes.

M. DUPUIS.- Merci Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les membres de la Commission de la transparence et de la Haute Autorité de Santé. Je suis le directeur Medical Access du laboratoire Teva Santé et je suis accompagné par le Docteur Christian Lucas, neurologue au CHU de Lille et par le Docteur Bertrand Alexandre, directeur médical du laboratoire Teva Santé.

Durant les 15 minutes qui nous sont imparties, je vous exposerai les motifs de cette audition et notre demande et je laisserai le Docteur Christian Lucas vous présenter le besoin de disposer d'alternatives efficaces pour répondre au besoin médical persistant et insuffisamment couvert. Notre demande d'audition porte exclusivement sur l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu dans l'indication évaluée. Nous vous remercions par ailleurs d'avoir modifié le chapitre concernant les comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu.

Chez les patients atteints de migraines sévères avec au moins 8 jours de migraines par mois et en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire, le besoin médical nous semble important et le rapport d'AJOVY indiscutable. À travers cette audition et les données qui vous seront présentées, nous sollicitons une ASMR de niveau IV versus placebo.

Dans ce contexte, je cède la parole maintenant au Docteur Christian Lucas qui, en tant qu'expert, vous présentera les arguments étayant notre demande.

M. LUCAS.- Monsieur le Président, mes chers collègues, bonjour à tous et à toutes. Je suis neurologue au CHU de Lille. Je suis chef de service du Centre d'évaluation des traitements de la douleur et ancien Président de la Société française d'études des migraines et céphalées, où nous publions toutes les recommandations dans le domaine, que ce soit pour l'algie vasculaire de la face, névralgie du trijumeau, et migraine.

Quelles sont ces recommandations ? Nous les avons publiées en 2021. Elles ont été toilettées en 2024 avec un focus très particulier justement pour ces nouveaux traitements. Concernant les traitements de fond, dans la migraine épisodique, la préconisation au plan médico-scientifique est d'utiliser, sauf contre-indication, deux bêtabloquants que vous connaissez bien : métoprolol ou propranolol, et en cas de contre-indication à ces bêtabloquants ou en cas de mauvaise tolérance, l'amitriptyline, ou le candesartan, mais qui n'a pas d'AMM migraine, ou le topiramate. Mais vous savez tous maintenant que les médecins généralistes ne peuvent plus prescrire le topiramate en première ligne, notamment chez les femmes en âge de procréer qui est l'essentiel de nos patients et de nos patientes. Pour nous, spécialistes, on est obligés de faire l'accord annuel de soin, et si possible, plutôt en deuxième ou troisième ligne.

Pour la migraine chronique au plan médico-scientifique, le traitement qui a eu le plus haut niveau de preuve dans les anciens traitements, c'est le topiramate, mais vous aurez compris

que toutes les difficultés à prescrire ce traitement qui est d'ailleurs (inaudible 0.06.07 audio 2) d'effets secondaires non négligeables. En dehors de cela, les autres traitements sont classiques. Le niveau de preuve médico-scientifique dans la migraine chronique est faible, voire absent.

En cas d'échec d'un premier traitement, dans la migraine épisodique, on peut changer entre bêtabloquant et amitriptyline, vous avez compris que très vite, on est limité, les autres traitements n'ayant pas d'AMM ont un niveau de preuve faible. Dans la migraine chronique, on est encore plus limité. En cas d'échec de deux traitements de fond, dans le périmètre qui nous intéresse, chez les patients ayant au moins huit jours de migraine par mois, en échec d'au moins deux traitements de fond, la préconisation de la Société française des migraines et céphalées, en accord avec ce qui est fait à l'international, notamment l'*American Headache Society*, la société américaine des céphalées et la société européenne des céphalées, c'est d'utiliser des anticorps anti-CGRP, et depuis quelques mois, on a également un gépant qui cible aussi la voie du CGRP, et les récepteurs en particulier, qui a une AMM. Dans la migraine chronique, on a une arme supplémentaire, qui est la toxine botulique de type A, où l'AMM concerne uniquement la migraine chronique, mais pas la migraine épisodique à haute fréquence. On est dans ce groupe de patients migraineux sévères, et on va reconsidérer ça.

Le besoin médical, vous aurez compris qu'il est très conséquent. À titre personnel, je vois environ 170 patients en consultation par mois, 150 migraineux, la moitié sont en migraine épisodique haute fréquence près de 8 jours par mois, la moitié sont en migraine chronique, un fond de céphalée près de 15 jours par mois, au minimum 8 crises en général, c'est 25 jours de céphalée et 12-15 crises de migraine par mois. Vous imaginez l'impact de cette maladie migraineuse très invalidante puisque, outre la douleur liée aux céphalées, il y a bien sûr les troubles digestifs, la phono-photophobie, et outre l'impact pendant les crises, il y a une altération de la qualité de vie en inter-crise, en inter-critique, puisque ces patients vivent dans l'angoisse anticipatoire des crises. Ils ont leur vie sociale, familiale, professionnelle, et estudiantine très nettement altérée. J'ai des patients qui renoncent à une carrière professionnelle ou des étudiants qui renoncent à certains cycles d'études à cause de leur maladie migraineuse sévère. La maladie migraineuse est considérée comme la seconde pathologie au monde, après les lombalgies, où l'on vit avec une altération nette de la qualité de vie, et de vie en bonne santé plus exactement. C'est la première cause chez la femme.

Le besoin médical est évident. Il est grandissant, pourquoi ? Puisque nous vivons dans un monde ouvert et les patients à avec ces nouveaux traitements qui correspondent d'ailleurs à la physiopathologie de la migraine.

Les études qui ont permis le développement du frémanezumab, ce sont des études pivotales classiques, j'irai très vite. Les études HALO qui ont concerné des patients en migraine épisodique ou en migraine chronique, naïfs de traitement de fond ou avec un échec d'un seul traitement de fond. Cela a permis l'AMM, je ne détaillerai pas.

L'étude FOCUS a été faite à l'instar de ce qui a été fait avec tous les traitements anti-CGRP chez des patients en échec de deux à quatre traitements de fond traditionnels, chez des patients en migraine épisodique à haute fréquence ou en migraine chronique, j'y reviendrai.

L'étude UNITE est très particulière, elle s'est adressée à des migraineux sévères, migraine épisodique à haute fréquence ou en migraine chronique, chez des patients avec troubles dépressifs majeurs. Au plan de la comorbidité migraineuse, il y a des gènes communs migraine/anxiété d'ailleurs, surtout les patients en forme chronique ont très souvent un syndrome anxio-dépressif avéré. C'était le cas de cette étude. On aurait pu penser que les traitements seraient non efficaces chez ces patients, c'est le contraire qu'on a observé.

Puis, on en a parlé, les deux études observationnelles de vraie vie, l'étude PEARL, 1 100 patients, 11 pays européens, patients en migraine épisodique haute fréquence ou chronique. Et l'étude FINESSE, 1 000 patients, migraine épisodique haute fréquence ou chronique, fait en Allemagne et en Autriche.

Quid de la magnitude d'effet ? Ce qui nous intéresse aussi chez ces patients migraineux sévères, l'étude FOCUS, je rappelle, échec de deux à quatre traitements de fond, et vous voyez que la moitié de ces patients avaient un échec à deux traitements de fond, un tiers à trois traitements de fond, 18 % à quatre traitements de fond. Pour vous illustrer la sévérité, en moyenne, 14 jours de céphalées migraineuses par mois, avec un score d'impact de la maladie migraineuse sévère. On utilise le score HIT-6, *Cheadache Impact test* en six questions, c'est un questionnaire que les patients remplissent. Au-delà de 60, c'est une maladie migraineuse sévère. Ce score est très sensible à la variation, si vous mettez un traitement de fond efficace, une réduction de six points cliniquement pertinents.

Quid de la réduction du nombre de jours avec une migraine mensuellement ? Chez ces patients en multi-échecs, on est à 3,1, 3,2 jours en moins, avec le gain thérapeutique, sachant que l'effet placebo est faible pour ces patients un peu réfractaires.

Si on considère le taux de répondeur à 50 %, c'est-à-dire réduction d'au moins la moitié du nombre de jours avec céphalée migraineuse mensuelle, on est à un tiers de ces patients, alors qu'on est à 9 % sous placebo. Qu'est-ce que cela signifie au plan de la pertinence clinique ? Imaginez si vous avez un patient avec 12 jours de céphalée migraineuse par mois, s'il passe à 5 jours et usuellement les crises résiduelles sont moins sévères, cela a été démontré dans différentes études, où le patient avait besoin d'une bithérapie, triptan, AINS, souvent il y a une seule thérapeutique en traitement de crise, voire parfois du paracétamol qui ne marche que pour les crises légères, la qualité de vie est nettement améliorée. Cela a donc une pertinence clinique.

Dans les études de vraie vie, observationnelles, ce sont tous des sévères, 14 ou 13 jours de céphalée migraineuse par mois, HIT-6 supérieur à 60, tous ont une maladie migraineuse sévère. Si on regarde bien, 70 % dans l'étude PEARL correspondait au périmètre de remboursement, au moins huit jours de migraine par mois et en échec d'au moins deux traitements de fond. Pour l'étude FINESSE, on est à 65 %. Si on regarde la réduction du nombre

de jours, au moins 50 % de céphalée migraineuse mensuellement en moins, on est à la moitié. La moitié des patients ont une réduction d'au moins la moitié du nombre de jours avec céphalée migraineuse, et avec une intensité des crises résiduelles moindre. Concernant le HIT-6, la qualité de vie, on est à moins huit jours, au moins sept jours, donc c'est pertinent. Notez également qu'il y a une constance d'efficacité, puisque ces études ont porté jusqu'à un an. À titre personnel, j'ai des patients qui sont sous anticorps monoclonaux, certains depuis le lancement en 2021, et on garde cette efficacité au long cours.

C'est bien d'améliorer le nombre de jours avec céphalée migraineuse, de réduire l'intensité des crises, en corollaire, y a-t-il une amélioration de la qualité de vie ? La réponse est clairement oui. Dans l'étude FOCUS, vous avez ici la phase en double aveugle, vous avez les patients sous le placebo et les patients sous traitement, le HIT-6, quand il y a une réduction d'au moins six points, c'est significatif. Avec l'administration du frémanezumab mensuel, on atteint cet objectif. Ensuite, quand les patients basculent tous sous traitement actif dans la phase en ouvert, les patients qui étaient sous le placebo récupèrent ce gain thérapeutique, bien sûr pour le nombre de jours avec migraine, mais aussi pour la qualité de vie.

Pour les études observationnelles, la magnitude est encore plus grande. Vous avez une variation de -10 ou -8 ou -9 jours et ce jusqu'à un an dans ces études observationnelles concernant l'item qualité de vie.

L'étude UNITE est très particulière chez des migraineux sévères avec syndrome anxio-dépressif avéré, donc des sévères : 14 jours de migraine. En utilisant une échelle très spécifique à la migraine, puisqu'il y a des échelles génériques de qualité de vie, mais il y a une échelle spécifique qui s'appelle MSQ, là aussi, ces patients ont eu une amélioration significative de la qualité de vie, alors qu'on aurait pu s'attendre à un échec chez ces patients avec comorbidité dépressive majeure.

Les données de tolérance, je serai bref. C'est une classe médicamenteuse qui est très bien tolérée. Les données de pharmacovigilance n'ont pas apporté de signal nouveau. Si vous voulez me poser des questions là-dessus, je suis à votre disposition.

Pour conclure, vous aurez compris que le besoin médical est très partiellement couvert, puisqu'on est très vite limité dans la pharmacopée à haut niveau de preuve médico-scientifique. Surtout, outre l'efficacité, il y a la problématique des effets secondaires avec les autres classes. La demande des patients qui sont informés de ce qui se passe autour de nous est plus que légitime. L'efficacité du frémanezumab a été constante, bien sûr, dans les études en double aveugle, en observationnel, mais aussi dans le périmètre de remboursement qui nous intéresse, au moins huit jours de migraine par mois, en échec d'au moins deux traitements de fond. La tolérance est très bonne.

Il faut que vous reteniez que ce sont des traitements spécifiques, en accord avec la physiopathologie présumée de la migraine. Le CGRP, c'est la pierre angulaire de la céphalée migraineuse et pas que, d'ailleurs, pour la photophobie également. Quand on maîtrise ça, on

maîtrise les symptômes liés à la migraine, donc on a vraiment des traitements adaptés à la physiopathologie de la maladie migraineuse.

Je laisse conclure, Monsieur Dupuis.

M. DUPUIS.- Merci, Docteur Lucas. Voici notre demande d'ASMR. Dans l'indication évaluée, chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins huit jours de migraine par mois, après échec d'au moins deux traitements prophylactiques sans atteinte cardiovasculaire, étant donné les comparateurs cliniquement pertinents retenus par la Commission de la transparence dans ce périmètre et de l'absence d'autres molécules à haut niveau de preuve disponibles dans cette ligne de traitement. Au regard de l'ensemble des données cliniques qui vous ont été présentées par Docteur Lucas, de la quantité des effets observés qui se maintiennent dans le temps, de la bonne tolérance, de l'amélioration significative de la qualité de vie, y compris chez les patients présentant des comorbidités dépressives, nous sollicitons pour AJOVY une ASMR mineure de niveau IV versus placebo.

Merci pour votre écoute et nous sommes à votre disposition pour répondre à vos questions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci beaucoup. J'ai justement une question, comme vous l'avez dit, et j'en suis intimement convaincu la qualité de vie est vraiment un point majeur dans cette pathologie, vous avez bien insisté. Je ne comprends pas, au niveau du *design* de l'étude, pourquoi, convaincue de ces données, vous n'en avez pas fait un facteur qui soit exploitable.

M. ALEXANDRE.- Vous parlez de l'étude FOCUS. Oui, en effet dans l'étude FOCUS, c'est un paramètre exploratoire, peut-être que cela n'a pas été le cas dans les études d'observationnelles, c'était un paramètre secondaire. Mais il y avait beaucoup de paramètres, et le fait de hiérarchiser les paramètres a obligé à le rendre exploratoire, c'est assez dommage.

M. LUCAS.- Oui, et par ailleurs, comme je le mentionnais, toute cette classe, il y a eu des designs d'études à peu près similaires, pour montrer que c'était efficace chez des gens en multi-échecs. L'idée *princeps*, c'était de montrer que c'était d'abord efficace. Effectivement, en corollaire, vous l'imaginez, quand vous avez moins de crises migraineuses, qu'elles sont moins intenses, la qualité de vie est améliorée, bien sûr. Là, c'était un critère secondaire, mais initialement, il faut penser que l'ensemble de cette classe a voulu démontrer qu'en multi-échec, ça pouvait être un traitement qui changeait la vie des gens.

M. ALEXANDRE.- Comme le dit le Docteur Lucas, dans les études UNITE, c'était un paramètre secondaire hiérarchisé. Ce n'était pas tout à fait les mêmes patients, c'étaient des patients réputés plus difficiles à traiter, et on en fait bien ce paramètre secondaire HIT-6.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup pour votre intervention. Vous demandez une ASMR IV versus placebo alors qu'on s'était comparé de manière légitime aux autres alternatives thérapeutiques, je voudrais évoquer l'éléphant dans la pièce. Pourquoi une étude

contre placebo ? Pourquoi demander une révision versus placebo alors que l'ASMR de manière réglementaire est évaluée versus les autres alternatives thérapeutiques ? C'est un peu intrinsèque à cette évaluation.

M. LUCAS.- Sauf que vous aurez compris à l'issue de cette présentation que des alternatives on n'en a pas. Si vous voulez faire un essai face-face, d'abord quel comparateur actif choisissez-vous ? Un bêtabloquant peut-être dans la migraine épisodique, mais pas dans la migraine chronique puisque c'est le topiramate qui ne peut pas être utilisé en première ligne. Quand vous vous adressez à des patients en multi-échecs, vous ne pouvez pas dignement leur faire signer un consentement éclairé en disant voilà on a un essai versus un des traitements qui n'a pas fonctionné ou vous avez des effets secondaires. En clair la seule possibilité que l'on ait c'est cet ASMR IV versus placebo puisqu'on n'a plus d'alternative.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je crains que votre temps de parole soit contraint et je me permets de rebondir sur votre argumentaire. Vous l'avez dit vous-même, les patients en multi-échecs, c'est une minorité des populations incluses puisque la majorité, 50 %, était en échec de deux traitements. On aurait aimé avoir, c'est parfaitement possible de *designer* cet essai, des patients authentiquement multi-réfractaires. Il y en a, vous en avez malheureusement parlé de votre patientèle. À ce moment-là un essai versus placebo devient tout à fait légitime.

Comprenez qu'un essai versus placebo pour un industriel a montré une différence par rapport à rien du tout, c'est plus facile que de montrer par rapport à un traitement qui est actif dans le bras contrôle. Notre doctrine à la Commission de transparence stipule qu'un essai versus placebo, alors qu'il y a des comparateurs cliniquement pertinents, justifie une ASMR V.

M. LUCAS.- Oui, mais donnez-moi les comparateurs pertinents. Cela a été fait en Allemagne, il y a eu l'étude HERMES, sauf que c'était AIMOVIG versus le topiramate. Sauf que le critère principal était la tolérance. Bien sûr, le topiramate, un tiers des patients qui font partie de l'étude sont très peu sous AIMOVIG. Il y a eu un critère secondaire d'inefficacité, et comme c'était un critère secondaire, il était balayé comme argument. Bien évidemment l'efficacité était nettement supérieure. Seulement cette étude n'est plus répliquable. Dans la migraine chronique, le topiramate on ne peut plus l'utiliser en première ligne. Le cœur de cible, ce sont des femmes, 8 sur 10, ou en activité génitale, on ne peut plus. Il n'y a rien d'autre en traitement efficace dans la migraine chronique. Dans la migraine épisodique haute fréquence, une fois qu'on a essayé bêtabloquant et amitriptyline, avec une AMM et un haut niveau de preuve, on n'a plus rien.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je comprends, mais je vais peut-être passer la parole, je ne vais pas la monopoliser, il y a peut-être d'autres interventions.

M. ALEXANDRE.- Les comparateurs cliniquement pertinents ont été modifiés. À l'heure actuelle, il reste toutes les autres anti-CGRP, la toxine botulique chez les migraines chroniques et les gépant. Quelque part, cela montre qu'actuellement, dans ce qui est reconnu par la Commission de transparence, on n'a que ces produits, on n'a pas d'autres produits anciens ou récents.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Michel Clanet.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je reviens sur ce sujet, mais d'une façon différente. Je voudrais savoir, Monsieur Lucas, parmi les anti-CGRP, aujourd'hui, faites-vous une différence l'un par rapport à l'autre, que ce soit par la pharmacocinétique ou autre, ou efficacité, ou tolérance ? Sinon, avez-vous envisagé de faire des études ? Y a-t-il des études académiques qui permettent d'essayer de faire la différence entre les divers anti-CGRP ?

M. LUCAS.- C'est une très bonne question. Je suis un neurologue vieillissant, mais j'étais un jeune neurologue et j'ai vu les triptans. C'est exactement la même chose. Globalement, c'est une classe homogène des anti-CGRP. D'ailleurs, les triptans bloquent les libérations pré-synaptiques du CGRP. C'est exactement la même chose. C'est-à-dire que globalement, c'est une classe homogène en termes d'efficacité, de tolérance. Au plan individuel, c'est environ 80 % des patients répondeurs. On sait maintenant que pour les 20 % qui ne répondraient pas à un anticorps switcher, on récupère 30 % de répondeurs. En clair, dans un monde idéal, il faudrait avoir dans la pharmacopée, plusieurs anti-CGRP ou gépants, mais vous aurez compris que c'est une classe homogène et avec une réponse individuelle non prédictible. Il n'y a pas de différence au sein de cette classe.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Jean-Christophe, si tu veux, on a encore un peu de temps. A priori non. Je vous remercie pour votre présentation et pour vos réponses à nos questions. Merci et bonne fin de journée.

(Reynald Dupuis, Christian Lucas et Bertrand Alexandre quittent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des commentaires résiduels ? Michel.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous avons répondu, comme ils l'ont dit, à leur première demande, la première fois. C'est-à-dire qu'on a considéré que les comparateurs étaient uniquement les gépant ou les anti-CGRP. Par conséquent, l'ASMR V, c'est par rapport à ces comparateurs pour lesquels il n'y a pas eu d'étude, et il n'y a pas d'étude de démonstration. Si éventuellement nous décidons de mettre une ASMR IV à ce médicament, il faudra revoir les autres pour leur donner aussi une ASMR IV par rapport à un placebo.

On est dans la stratégie de recours et les médicaments, il nous l'a dit, les anti-CGRP considèrent que c'est la même famille et qu'ils ont la même efficacité. Par conséquent, on met une ASMR IV et on le revoit tous, ou on en reste là. Je serai assez favorable, c'est ce que nous discussions dans le bureau, à en rester là. Après, ça nous dépasse, le sujet n'est plus pour nous.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi, Michel. La cheffe de projet.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, j'aimerais simplement apporter des précisions sur la qualité de vie. Ce qu'ils n'ont pas précisé dans les études PEARL et FINESSSE qu'ils nous ont présentées lors de la dernière évaluation, c'est le pourcentage de données manquantes sur ces critères. À savoir que ça varie sur la qualité de vie qui est exploratoire, entre 44 % et 60 %

pour les critères. Pour la deuxième étude, qui est l'étude UNITE, qui est chez les patients dépressifs sévères, ce qu'ils ne précisent pas non plus, c'est qu'il y a un peu moins de 60 % des patients inclus qui présentent des troubles dépressifs sévères. Il y a 40 % qui ne répondent pas non plus à ce critère.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je trouve ça vraiment choquant dans une pathologie comme la migraine de ne pas avoir une évaluation de ces aspects, la meilleure possible.

Ensuite, il y avait Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je suis un peu troublé, tout de même, parce que cette classe thérapeutique est effectivement un progrès thérapeutique. Finalement, elle n'est pas disponible auprès des patients parce qu'elle n'est pas valorisée vers les comparateurs historiques, dont on sait maintenant qu'ils ne sont plus des comparateurs valides. Finalement, quand on réutilise l'argument pour dire qu'il n'y a pas eu de comparaison de ces médicaments de la même classe entre eux, on se mord un peu la queue, puisque le problème, c'est l'évaluation contre les comparateurs ou contre le placebo, je pense.

Je serais assez partisan de les valoriser si on juge qu'effectivement, il y a un progrès qui est certes modeste, qui est d'un ou deux jours de migraine en moins, mais qu'il y a un progrès qui est cohérent pour cette classe par rapport aux médicaments disponibles actuellement, en dehors de cette classe. Je serais assez partisan pour qu'ils puissent être disponibles enfin.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Francis.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Plusieurs mots. D'abord, quand on dit qu'on est en échec par rapport au traitement préventif standard, cela veut simplement dire que la fréquence des migraines reste élevée malgré un traitement préventif. Mais cela ne veut pas dire qu'il n'y a pas forcément d'effet du traitement préventif. Je reprends ce qu'a dit Michel, mais cela justifie éventuellement un groupe qui aurait eu un comparatif standard, type propranolol ou quelque chose de cette nature.

Quand on regarde aussi le gain qu'on a avec les anti-CGRP, on n'arrive pas non plus à zéro migraine. On a simplement une diminution, mais si on regarde la fréquence, elle reste relativement élevée également. On conçoit que les patients se sentent mieux, effectivement, puisqu'ils ont trois jours de migraine en moins, mais ils gardent tout de même une fréquence également élevée. Tout cela pour dire que finalement, je rejoins tout le monde pour dire qu'il fallait avoir un comparateur pour vraiment apprécier la place, je dirais, par rapport à l'existant.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Jean-Christophe.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je voudrais rebondir sur la proposition d'Hugues. Je comprends parfaitement, mais je voulais discuter de la finalité de nos évaluations. Est-on sur une évaluation qui est scientifique selon la doctrine et nos usages ? Ou doit-on implémenter dans nos raisonnements l'accès à la (inaudible 0.29.01 audio 2) dans nos évaluations ? Je ne

suis pas certain que nos évaluations doivent se positionner sur d'autres remboursements ou le prix qui nous dépasse. Je crois que tu l'as dit, Pierre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est sûr. Je ne reviendrai pas là-dessus. Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je rebondis un peu pour répondre. Là-dessus, tu es tout à fait raison. On ne va pas raisonner en termes d'accessibilité et donner une évaluation scientifique. Ce que je voulais souligner, mais je ne me suis peut-être pas bien exprimé, c'est qu'initialement, on avait considéré une ASMR V vis-à-vis des autres comparateurs « classiques », qui maintenant ne sont plus réellement considérés comme des comparateurs chez des patients en échec de deux, trois ou quatre de ces traitements classiques. Finalement, on en vient dans une situation absurde où la nouvelle classe thérapeutique n'est pas valorisée par rapport à ces comparateurs historiques dans la mesure où il y en a plusieurs maintenant sur le marché qui n'ont pas été valorisés et qu'on les compare les uns aux autres. Je trouve que c'est une absurdité d'évaluation, mais sur le fait qu'on doit faire une évaluation scientifique, je suis tout à fait d'accord.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mais ça peut s'entendre. C'est pour cette raison, Hugues ; que Michel disait que si on met un IV à celui-ci, on revoit tous les autres. Il ne faut pas non plus qu'on ait peur de revoir tous les autres, si on doit le faire, on le fait. Mais le corollaire, c'est ça. On ne peut pas prendre une décision que sur celui-ci, évidemment.

Jean-Christophe, à nouveau.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Ce que je regrette, c'est qu'on voit plein d'études observationnelles qui sont générées par les industriels, alors qu'ils ne *designent* pas l'étude que tout le monde voudrait, y compris les prescripteurs académiques, et l'étude versus placebo chez *Authentic Multirefractor* qui existe.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est sûr. Je crois qu'il n'y a pas d'autres questions ou commentaires. Je propose qu'on passe au vote du maintien ou pas de l'avis, le bureau ayant bien discuté, piloté par Michel sur ce sujet, on proposait d'en rester au même avis.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Donc pour ou contre le maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants, il y a 19 voix pour le maintien de l'avis et 1 voix contre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, donc maintien.