



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 avril 2023

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

## AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

**1. Examen ISOPTINE 40 - 120 mg - L.P. 240 mg (vérapamil (chlorhydrate de) (CT-20168) VIATRIS MEDICAL - Extension d'indication**

**M. COCHAT, Président.**- On passe à ISOPTINE avec Monsieur Moisset comme expert que l'on fait rentrer.

**M<sup>me</sup> DESBROLLES, pour la HAS.**- Je vais faire les intérêts en attendant. Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt. Conformément à l'exception prévue de la charte de l'expertise sanitaire et à titre exceptionnel, tenant compte du peu d'experts qualifiés disponibles et ayant accepté d'apporter leur expertise, le Professeur Moisset, expert extérieur, est auditionné pour expertiser ce dossier, malgré les liens identifiés.

**M. COCHAT, Président.**- Très bien. Merci.

(Xavier Moisset rejoint la séance)

**M. COCHAT, Président.**- Bonjour Monsieur Moisset. Désolé pour le retard. Le dossier précédent nous a pris plus de temps que prévu. On va voir ensemble le dossier ISOPTINE qui va nous être présenté par notre chef de projet, ensuite, on vous passera la parole.

**Un chef de projet pour la HAS.**- Bonjour à tous. Vous allez voir une demande d'extension de l'indication des spécialités ISOPTINE à base de verapamil. L'extension d'indication concernée est la suivante : traitement prophylactique de l'angie vasculaire de face Il s'agit d'une inscription à la fois en ville et aux collectivités.

Ce qu'on peut noter, c'est que la posologie dans cette extension indication varie de l'ordre de 240 milligrammes par jour en dose initiale jusqu'à 960 milligrammes par jour, et on peut exceptionnellement progresser jusqu'à 1 200 milligrammes/jour. Ce qu'on peut noter, c'est qu'il s'agit d'une posologie qui est supérieure aux posologies actuellement autorisées en cardiologie, qui sont de l'ordre de 120 à 480 milligrammes/jour. On notera également que la dose initiale qui a été validée dans le cadre de l'AMM est une dose différente (inaudible coupure 1.36.01) du milligramme jour, dont je vais vous parler par la suite.

L'AMM est nationale pour ce médicament, et comme je vous l'ai souligné, le verapamil dispose d'une RTU depuis 2015 dans cette extension d'indication. Il a de fait été déjà vu par le collège de la HAS qui avait donné son accord à une prise en charge à titre dérogatoire dans cette indication.

Les revendications du laboratoire pour cette extension d'indication. Il s'agit d'un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et un intérêt de santé publique. Je laisserai notre expert nous parler en détail de la stratégie thérapeutique.

Concernant les données disponibles, on a, à l'appui du dépôt de ce dossier, trois publications qui ont été fournies et qui ont déjà été évaluées en 2015 pour la RTU. Deux publications ont été retenues, la troisième étant une étude de phase I, monocentrique, de recherche de doses. Les résultats n'ont pas été détaillés dans le document préparatoire.

Concernant la première étude, il s'agissait d'une étude multicentrique comparative randomisée, en double aveugle, en double aveugle, double placebo, dont l'objectif a été de démontrer la supériorité du verapamil, à la dose de 360 milligrammes/jour versus placebo, en termes d'efficacité dans la prophylaxie de l'algie vasculaire de la face épisodique. C'était l'étude Leone 2000.

La seconde étude était une étude multicentrique comparative, randomisée, en double aveugle, double placebo, en cross over, dont l'objectif était de comparer l'efficacité du verapamil à la dose de 360 milligrammes jour par rapport au lithium dans la prophylaxie de l'algie vasculaire de la face chronique, cette fois-ci. Il s'agissait de l'étude Bussone et al 1990.

Le laboratoire a également déposé le premier rapport de suivi des patients traités par verapamil dans le cadre de la RTU, qui couvrait les trois premières années de 2011 à 2018. Mais on dispose de données qui étaient limitées, avec un effectif limité de patients ayant rapporté les prises de verapamil à libération immédiate au moins une fois. On ne détaillera pas les résultats lors de cette présentation, mais on pourra revenir dessus si vous le souhaitez par la suite.

Concernant les résultats d'efficacité, si on débute par la première étude, un total de 30 patients étaient randomisés dans cette étude. C'était également le cas pour la seconde étude concernée. Ce que l'on note, c'est que le calcul du nombre de sujets nécessaires n'était rapporté dans aucune des deux publications. Pour la première étude versus le placebo, le nombre moyen de crises par jour durant la période de running sans traitement de cinq jours initial était de 1,9 crise par jour versus 1,37 crise par jour dans le groupe placebo, et la démonstration de la supériorité du verapamil, 360 milligrammes/jour par rapport au placebo, a été faite sur critère de jugement principal qui était la réduction de la fréquence des crises à deux semaines, avec une différence de 0,6 crise par jour dans le groupe verapamil versus 1,65 crise par jour dans le groupe placebo.

Concernant la seconde étude, il est à noter qu'aucune hypothèse et aucun critère de jugement principal n'était défini dans la publication. L'étude avait duré 23 semaines au total et a comporté deux périodes de huit semaines sous verapamil ou carbonate de lithium avec cross-over entre chaque période, entrecoupées de différentes semaines de wash out sous placebo. Il a été observé une diminution de l'indice des céphalées, c'est le nombre moyen de céphalées par jour, et de la consommation d'antalgiques rapportée sous verapamil et également sous lithium.

Un rappel des données supplémentaires qui avaient été évaluées en 2015 pour la RTU. Au total, l'efficacité dans l'algie vasculaire de la face du verapamil a reposé sur quelques études uniques et une revue de la littérature. Le dossier comportait notamment les deux études randomisées citées ainsi qu'une étude ouverte. Au total, trois études positives conduites chez 102 patients avaient montré une efficacité du verapamil sur la diminution de fréquence des crises versus placebo ou lithium chez les patients avec algie vasculaire de la face épisodique ou chronique, ainsi qu'une efficacité comparable à celle obtenue avec la prednisone, et supérieure à celle de la méthysergide.

Il y avait également des données concernant la dose, puisque la revue de littérature montrait que les doses utilisées dans cette indication étaient très variables, avec une dose

en général divisée en trois, voire quatre doses quotidiennes, et que dans la plupart des cas, la dose efficace atteinte, les crises disparaissaient complètement dans les cas d'AVF épisodiques, tandis que dans les formes chroniques, on était environ dans une disparition complète dans la moitié des cas, et dans les autres cas, un traitement de secours était nécessaire pour les patients. Au total, les doses les plus fréquemment utilisées dans les études étaient de l'ordre entre 240 et 480 milligrammes/jour.

Concernant le profil de tolérance, on connaît bien le profil de tolérance du verapamil. Ce qu'on peut noter, c'est que cette extension d'indication a été associée à l'ajout de mise en garde spécifique dans le RCP, compte tenu en particulier de l'utilisation des doses élevées dans cette indication, et par conséquent, du risque d'événements cardiaques associé. Ce sont des recommandations qui sont alignées avec celles figurant dans le protocole de la RTU. Monsieur Daubert nous donnera sa position sur ce sujet.

Au total, les points de discussion qu'on peut soulever pour ce dossier : des incertitudes persistent, notamment sur la quantité d'effets du verapamil observée versus placebo, dans un contexte où, dans la première étude concernée de Leone, le nombre de crises par jour ainsi que la consommation de traitements de crise à l'inclusion était plus élevée dans le groupe verapamil versus placebo, ce sont des patients qui semblaient plus sévères. On notait également que davantage de patients avaient préalablement reçu du verapamil dans le groupe verapamil, 33 % versus 20 % dans le groupe placebo. On peut s'interroger sur la transposabilité des données puisque les données d'efficacité versus le placebo étaient uniquement évaluées à la dose de 360 milligrammes/jour dans l'AVF épisodique.

On notera effectivement les incertitudes sur la puissance des deux études comparatives rapportées, compte tenu des faibles effectifs de patients, sans calcul du nombre de sujets nécessaires, la durée limitée des données d'efficacité à deux semaines versus placebo, et on n'a pas de données robustes de qualité de vie dans cette maladie où le handicap est important.

Concernant les experts, je vais laisser la parole au Docteur Moisset. On a également le professeur Daubert qui nous a fait une petite note sur la tolérance cardiovasculaire du médicament. On n'a pas de contribution d'association. Je laisse la parole au Docteur Moisset.

**M. COCHET** Président.- Merci. C'est à vous, Monsieur Moisset.

**M. MOISSET**.- J'ai déjà eu l'occasion de vous parler de migraine. Là, on va parler d'une autre céphalée qui est moins fréquente, mais qui concerne tout de même une personne sur 1000 en France, avec une grande prédominance masculine, c'est à peu près huit hommes pour deux femmes. Ça commence souvent chez des hommes jeunes et fumeurs. Les crises sont très stéréotypées. Elle dure entre 15 minutes et 3 heures. La douleur est en général périorbitaire, associée à des signes dysautonomiques : l'œil qui se ferme, qui coule, une rougeur périoculaire, le nez qui se bouche ou qui coule et la douleur est extrême. Quand les patients comparent à d'autres douleurs, la fracture ouverte ou la colique néphrétique, ce n'est rien à côté de leur crise d'algie vasculaire. Cela évolue en général par période de crise de quelques semaines, et il va y avoir des mois entiers sans aucune crise. C'est le cas dans la forme épisodique, qui concerne 80 à 85 % des patients. Il y a environ 15 % de patients qui

sont chroniques, soit d'emblée, soit au fil des années, après quelques années d'évolution. Je parle de forme chronique quand il n'y a jamais de rémission de plus de trois mois, donc une douleur extrême.

Au niveau de la stratégie thérapeutique, les recommandations, que ce soit les recommandations américaines de 2016 ou les recommandations françaises de 2014, c'est : un traitement de crise injectable. C'est du SUMATRIPTAN par voie injectable, qui est contre-indiqué en cas de pathologie vasculaire et c'est malheureusement assez souvent le cas chez ces patients fumeurs, après quelques années d'évolution.

L'autre traitement de crise utilisable, c'est l'oxygène à haut débit. Le traitement de fond recommandé en première intention, c'est le verapamil. En seconde intention, on peut utiliser du lithium. Il y a eu une étude positive sur la WARFARIN, une étude sur la mélatonine 10 milligrammes qu'on utilise parfois chez les patients réfractaires au verapamil et au lithium. En dernier recours, on met en place des stimulations des nerfs grande occipito, là aussi, c'est étudié uniquement en ouvert avec 60 à 75 % de patients répondreurs. Le dernier traitement que l'on utilise, ce sont les corticoïdes que l'on utilise comme traitements transitionnels, soit en injection sous-occipitale, soit *per os*, ça permet d'agir vite pour deux à trois semaines, le temps de mettre en place un traitement de fond par verapamil ou par lithium, quand une nouvelle période de crise commence mais qu'on ne peut pas utiliser au long cours.

Pour le verapamil, il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent. C'est le seul traitement que l'on propose en premier choix. Il n'y a aucun traitement actuellement avec une AMM pour l'algie vasculaire de la face. Même si l'on tient compte de tous les traitements que j'ai listés, le besoin médical est partiellement couvert. Il reste des patients réfractaires, en particulier chez les patients chroniques.

Dans les études qui ont été présentées, la population étudiée est tout à fait représentative : c'était 80 ou 85 % d'hommes. On avait des hommes jeunes. Le comparateur utilisé, c'était soit le placebo, ce qui semble licite ici, soit le lithium. Le critère principal de jugement, c'était la réduction du nombre de crises par jour, qui est le critère habituellement utilisé. De nouvelles recommandations internationales ont été publiées l'an dernier sur comment évaluer un traitement de fond, et on regarde normalement le nombre de crises hebdomadaires pour avoir une période un peu plus longue.

La quantité d'effets observés est tout à fait cliniquement pertinente chez ces patients. Ils passent de deux crises au départ à moins d'une crise sous verapamil. L'effectif est tout petit, mais c'est parfois plutôt rassurant d'arriver à montrer un effet net significatif avec 15 patients par groupe, plutôt que d'être obligés d'en prendre 1 000 par groupe pour avoir un effet statistiquement significatif.

L'étude versus lithium a montré que le verapamil était aussi efficace que le lithium et mieux toléré, mais il n'y avait pas de groupe placebo pour évaluer l'efficacité de ces deux traitements dans cette étude chez les patients chroniques. Les études de vraie vie montrent effectivement 50 à 60 % de répondreurs sous verapamil, dans la forme chronique.

La tolérance du vérapamil est généralement bonne, même avec des doses qui sont parfois très élevées. Il y a un risque de bradycardie, un risque de trouble de conduction, mais qui n'est pas spécifique de cette indication algie vasculaire de la face. Les deux études randomisées étaient très courtes pour évaluer la tolérance au long cours. Les études en vie réelle ne montrent pas d'autres effets indésirables au long cours.

En conclusion, c'est un médicament qui nous est indispensable pour prendre en charge les patients qui ont une algie vasculaire de la face, épisodique ou chronique. Il n'y a aucune alternative avec AMM. Dans les autres traitements transitionnels ou de longs cours : les corticoïdes, on ne peut pas les utiliser au long cours. Le lithium, on l'utilise parfois au long cours, mais il est plus difficile à manier. Il y a un risque de dysthyroïdie ou d'insuffisance rénale, quand on utilise ce traitement pendant des années. Le verapamil est donc clairement le plus maniable et le plus *safe* au long cours.

Il y a un impact sur la réduction des crises qui est très net. On n'a pas de données vraiment claires sur la qualité de vie, mais en pratique, quand on arrête les crises, les patients vont mieux et ils reprennent une vie normale. Sur l'organisation des soins, c'est déjà ce qu'on utilise, donc cela ne va rien changer, qu'il y ait cette AMM ou pas. Mais ça confirmerait ce que l'on fait en pratique.

La population cible, il y a environ 60 000 patients qui ont une algie vasculaire de la face en France. Tous les patients qui ont une forme chronique et une grande partie des patients qui ont une forme épisodique, justifient de la mise en place de traitements, soit pendant quelques mois dans l'année, soit de façon continue. J'ai estimé à 40 000 les patients qui pouvaient être concernés par ce traitement.

Au niveau cardiological, je ne vais pas m'avancer, un expert en parlera. On fait de façon habituelle un ECG à l'initiation du traitement, et si on dépasse la dose de 360 milligrammes par jour, on fait un ECG de contrôle à chaque palier, chaque augmentation de dose. En cas de besoin chez ces patients qui peuvent avoir un terrain vasculaire, on fait aussi un bilan cardiological plus poussé, si c'est nécessaire.

Je suis à votre disposition pour toutes les questions.

**M. COCHAT, Président.**- Merci beaucoup. Jean-Claude, veux-tu nous dire deux mots de cardiologie ?

**M. DAUBERT, membre de la CT.**- Rapidement, le chef de projet m'avait demandé un avis, non pas sur l'indication clinique, pour laquelle je suis totalement méconnaisseur, mais sur le produit que comme tout cardiologue d'un certain âge, je connais très bien.

Comme les autres inhibiteurs calciques, ISOPTINE bloque les canaux calciques voltage-dépendant type L. Cet effet est ubiquitaire, mais avec deux cibles principales qui correspondent à des domaines de fixation différents. D'un côté les cardiomyocytes, avec pour conséquence une dépression de l'automatisme sinusal, un ralentissement de la conduction à l'étage nodale et une diminution de la contractilité et de l'autre côté, les cellules musculaires lisses vasculaires avec pour effet, une vasodilatation artérielle

périphérique qui explique l'action anti-hypertensive, mais aussi les effets secondaires fréquents dont les flushs et les œdèmes.

Les inhibiteurs calciques se répartissent en deux grandes classes les produits à tropisme vasculaire, les dihydropyridines qui ont peu ou pas d'effets sur le cœur et qui sont largement utilisés dans le traitement de l'HTA. Ils constituent avec les diurétiques et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine, l'une des trois grandes classes d'anti-hypertenseurs. De l'autre côté, les produits à tropismes myocardiques, avec pour chef de file le verapamil, qui est considéré comme le plus cardio-dépresseur de tous les anticalciques.

Dans le domaine cardiovasculaire ISOPTINE a obtenu au fil des années plusieurs AMM. Il est aujourd'hui peu utilisé dans ses indications d'origine : traitement de l'angor, prévention secondaire de l'infarctus en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêta-bloquants, HTA, indications, où ISOPTINE est aujourd'hui largement détrônée par les dihydropyridines.

Restent, mais il s'agit de populations extrêmement restreintes, le traitement et la prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires lorsqu'elles répondent à un mécanisme de réentrée nodale et hors AMM, le traitement des cardiomyopathies hypertrophiques obstructives lorsqu'existe une hyperkinésie.

Toujours est-il que l'on accumule avec ce produit une expérience clinique très importante qui permet d'en bien connaître la tolérance et les règles de prescription. Les contre-indications et risques cardiovasculaires d'ISOPTINE se situent principalement à trois niveaux :

la dépression de la fonction sinusale avec le risque de bradycardie sinusale ou jonctionnelle soutenue. Ce risque est majoré par la co-prescription d'autres médicaments bradycardisants, en particulier les bêta-bloquants, association déconseillée, le procoralan, les sels de lithium et, en cas d'hyperkaliémie.

Le bloc atrio-ventriculaire habituellement de siège nodal, si bien que même lorsqu'il est de haut degré, deuxième ou troisième degré, il entraîne rarement une bradycardie majeure ou des pauses significatives. Les cas de syncopes sont tout à fait rares avec ce produit.

Enfin, l'insuffisance cardiaque, mais ce risque est plus théorique que réel. Si le patient était correctement investigué avant l'initiation du traitement.

Les données des études observationnelles qu'on nous a citées, et qui ont analysé la tolérance chez les patients traités pour algie vasculaire de la face sont assez concordante avec une bradycardie sinusale à moins de 60 par minute au repos chez un bon tiers des patients, un rythme jonctionnel par dysfonction sinusale chez 4 à 5 %, un bloc atrio-ventriculaire du premier degré chez 12 ou 13 % et un bloc atrio-ventriculaire de plus haut degré, deuxième ou troisième degré, chez 2 ou 3 %.

En pratique, ces anomalies rythmiques n'ont justifié l'arrêt du traitement que lorsqu'elles étaient symptomatiques et/ou de haut degré.

Au total, un profil de tolérance cardiaque dans cette indication clinique qui est assez bien connu et acceptable, si les recommandations de prescription sont observées. A ce titre, un

programme a été établi par l'ANSM, qui est tout à fait cohérent et qui doit servir d'exemple. Au total, un traitement peut-être mieux toléré qu'on aurait pu le penser au départ.

J'avais juste une question à poser au Docteur Moisset. Il semble qu'ISOPTINE, soit le seul inhibiteur calcique qui ait été testé dans cette indication. Ma question, c'est pourquoi avoir choisi, parmi tous les inhibiteurs calciques disponibles, celui qui est le plus cardio-dépresseur ?

**M. MOISSET.**- Merci pour cette question, mais je n'aurai pas la réponse. Les études ont été faites à la fin des années 80, début des années 90, et je ne sais pas pourquoi le choix s'est porté sur le verapamil. En pratique, c'est celui qu'on utilise et je ne me suis jamais lancé dans la prescription d'un autre inhibiteur calcique.

**M. DAUBERT, membre de la CT.**- C'est une particularité, mais qui s'explique sans doute par l'ancienneté de l'évaluation.

**M. COCHAT, Président.**- J'avais la même question que Jean-Claude. Jean-Claude, du coup, j'ai une question pour toi. Avant de passer la parole à Patrick et François. La proposition du suivi cardiologique qu'a fait Monsieur Moisset te convient sur le plan cardio ?

**M. DAUBERT, membre de la CT.**- Oui, tout à fait, elle est parfaitement cohérente avec l'évaluation préimplantation incluant une échographie cardiaque, pour s'assurer qu'il n'existe pas de dysfonctions VG, auquel cas bien sûr, le produit serait formellement contre-indiqué, et un suivi régulier par la suite. Ces recommandations sont tout à fait adaptées.

**M. COCHAT, Président.**- OK, très bien. Patrick Niaudet.

**M. NIAUDET, membre de la CT.**- La question, c'était effectivement la même, c'est-à-dire de savoir si les autres inhibiteurs calciques, nifédipine, amlodipine avaient été essayés dans cette indication, dans la mesure où il y a éventuellement moins d'effets délétères sur le plan cardiaque. Mais vous avez répondu, il n'y a pas eu d'étude.

**M. COCHAT, Président.**- OK. Merci François Lacoin.

**M. LACOIN, membre de la CT.**- Merci pour l'exposé. J'ai été surpris, mais peut-être est-ce lié à la RTU, qu'il y avait une prescription réservée dans cette indication de l'ISOPTINE. Je voulais savoir si c'est toujours le cas ou pas. Parce que je suis surpris, en tant que généraliste, par cette prescription réservée, dans la mesure où le diagnostic d'algie vasculaire n'est pas difficile à faire. Dans la clinique, c'est typique. Soit on connaît la maladie, on fait le diagnostic, soit on ne connaît pas la maladie, on passe à côté. Mais franchement, il n'y a aucun autre diagnostic.

Deuxièmement, il n'y a aucun risque à l'algie vasculaire, il n'y a pas de complication. Le seul risque, vous l'avez mis dans votre rapport, c'est le suicide. Effectivement, les gens ont tellement mal que le risque est le suicide.

Troisièmement, c'est qu'il n'y a pas de bilan. Il n'y a aucun bilan légitime à faire. Il n'est pas recommandé de faire de bilan complémentaire. En gros, dans l'algie vasculaire. Je ne

comprends pas bien si c'est fait, il y a une prescription réservée, je ne comprends pas bien l'intérêt, le but, la justification de cette prescription.

Sachant qu'en plus, de ce fait, on va retarder chez des patients qui sont hyperalgiques, la possibilité d'utiliser le médicament puisqu'il va falloir le rendez-vous avec le neurologue. Il faut tout de même quelques semaines ou mois pour avoir un rendez-vous avec un neurologue. Lequel neurologue va l'envoyer chez le cardiologue, puisque le bilan ne sera plus fait par le généraliste pour le cardio en général, mais par le cardiologue. Il faudra encore avoir un délai de rendez-vous pour le cardiologue. Ces patients qui déjà ont un délai pour avoir l'oxygénothérapie, qui est elle aussi à prescription réservée, on se retrouve avec des patients qui sont hyper algiques parce que franchement, les gens ont une algie vasculaire, la douleur est insupportable, et chez qui il y a une perte de chance dans leur prise en charge. Je voulais savoir si cette prescription est réservée. Je ne comprends pas du tout quelle est la légitimité de cette prescription réservée.

**M. MOISSET.**- Je ne sais pas si c'est à moi de répondre, pour moi non, le généraliste...

**M. LACOIN, membre de la CT.**- En trouvez-vous une légitimité ?

**M. MOISSET.**- Le généraliste doit pouvoir prescrire. Ce que vous disiez est complètement juste. Si l'on connaît la maladie, on fait le diagnostic, et on doit mettre en place le traitement. Vous disiez qu'il n'y a aucun bilan à faire. Là, on fait tout de même une IRM de façon systématique. Il y a quelques cas d'AVF secondaires sur une atteinte de la région thalamo-hypophysaire, ou des sinus caverneux. L'IRM est systématique, mais on trouve rarement quelque chose. Mais il faut que le vérapamil puisse être prescrit par tout médecin.

Pour être complètement honnête, je ne l'ai jamais prescrit dans le cadre de la RTU. J'ai toujours fait une ordonnance classique. C'est ce qui était fait à peu près par tous les neurologues en France. Cela a été utilisé en 2015-2016 dans le cadre de la RTU par certains centres correctement, et cela s'est vite perdu au-delà de 2018. Il y a très peu de patients qui ont eu des prescriptions dans le cadre de la RTU.

**Un chef de projet pour la HAS.**- Je peux peut-être apporter une précision. Dans les conditions de prescription et de délivrance validées par l'AMM, actuellement, il est uniquement sur liste I, il n'y a pas de restriction. Mais effectivement, c'est dans la rubrique posologie du RCP où il y a une précision qui a été directement transposée de la RTU à l'AMM, précisant que le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'algie vasculaire de la face. Mais effectivement, dans les conditions de prescription, il n'y a pas de limitation précisée.

**M. COCHAT, Président.**- Je suis de l'avis de François et de Monsieur Moisset aussi. C'est vrai que c'est peut-être un peu trop restreint.

**M<sup>me</sup> KELLEY, pour la HAS.**- Ce n'est pas restreint.

**Un chef de projet pour la HAS.**- C'est expérimenté.

**Un chef de projet pour la HAS.**- C'est expérimenté dans l'algie de la face.

**M. COCHAT, Président.**- Justement un généraliste.

**Un chef de projet pour la HAS.**- Il est expérimenté pour prescrire. Il est expérimenté, il n'est pas spécialisé.

**M. LACOIN, membre de la CT.**- Parce que là il est noté et les centres antidouleurs.

**M. COCHAT, Président.**- Michel Clanet.

**M. CLANET, Vice-Président.**- Merci Xavier Moisset. Moi aussi, je suis très honnête, je ne suis jamais passé par la RTU quand j'ai prescrit du verapamil pour les algies vasculaires de la face.

Ma question, c'est : a-t-on progressé dans la compréhension du mécanisme ? Et par là même, y a-t-il d'autres traitements qui vont arriver dans cette orientation ? Je ne comprends pas WARFARIN. Je ne comprends pas très bien quel est le mécanisme d'action de ce traitement là-dedans. Question : a-t-on d'autres thérapeutiques qui pourraient avoir un impact plus physiopathologique ? La stimulation cérébrale profonde qui avait été à un moment donné proposée pour les formes chroniques très graves, continue-t-elle d'être évaluée ou pas ?

**M. MOISSET.**- Merci pour ces questions. Au niveau physiopath, on connaît un peu mieux le rôle de l'hypothalamus dans l'induction de la crise, et c'est sur cette base qu'il y avait des stimulations profondes de la région hypothalamique. Je crois que plus personne ne le fait en France sur cette stimulation hypothalamique. La stimulation des nerfs grand occipito marche et 60 ou 70 % des patients réfractaires. Cela laisse encore des patients en souffrance.

Il y avait la stimulation du ganglion ptérygo-palatin qui se faisait. La boîte qui faisait ce dispositif a coulé et pour l'instant, on n'a plus accès à ce dispositif.

On a une étude en cours en ce moment avec la kétamine, une étude contrôlée, randomisée, nationale pour les patients avec une AVF réfractaire. On a l'impression qu'on rattrape certains patients, mais il faudra attendre les résultats définitifs de cette étude.

Il y a un autre traitement, c'est le butyrate de sodium, c'est le XYREM qui est validé dans la narcolepsie et la cataplexie. Il a été utilisé dans des petites séries pour son action hypothalamique avec régulation du sommeil qui a l'air de supprimer les crises nocturnes, ce qui serait déjà pas mal pour un certain nombre de patients.

Les psychotropes dérivés du GHB, du LSD semblent avoir un intérêt potentiel. Le Xirem, c'est un sel de GHB. Le LSD, on n'a pas une version tout à fait comparable à utiliser au niveau médical, même si la KETA peut s'en rapprocher un peu. Ce sont les pistes actuelles de repositionnement de molécules déjà développées pour d'autres choses et qui ont une action hypothalamique.

**M. COCHAT, Président.**- Merci. Francis Bonnet.

**M. BONNET, membre de la CT.**- Je voulais revenir sur la question de Patrick, pour dire qu'il y a eu des essais sur la nifédipine et l'amiodipine. Simplement, ce sont des publications qui sont dans les bonnes revues, puisque c'est EDEC. Elles datent des années 80, avec des essais

qui sont comparables à celui qui a été présenté, c'est-à-dire sur des petites séries, mais une efficacité qui était démontrée sur ces petites séries. Par contre, je ne sais pas si cela a donné lieu à une demande, ne serait-ce que d'AMM ou quoi que ce soit. Je pense que non, en fait.

**M. MOISSET.**- Merci pour ces précisions, mais je ne connaissais pas ces études nifédipine ou amlodipine. Si l'efficacité semble être la même, on serait peut-être moins limité au niveau augmentation de doses. Il pourrait y avoir un intérêt à refaire une étude correcte d'équivalence versus verapamil. Merci

**M. DAUBERT, membre de la CT.**- Mais avec plus d'effets secondaires vasculaires.

**M. COCHAT, Président.**- Il faut lancer un PHRC.

**M. MOISSET.**- Pourquoi pas ?

**M. COCHAT, Président.**- OK. Un tout dernier commentaire de François Lacoine.

**M. LACOIN, membre de la CT.**- Merci. Juste une deuxième question, plus à Jean-Claude, peut-être, ou vous deux. Mais l'âge spécifique de l'AVF, c'est-à-dire que le début c'est plutôt vers 30 ans, et souvent une fin vers 65 ans. C'est vrai qu'après 65 ans, souvent les gens n'ont plus de crise, ou s'ils ont des crises, et même dès 60 ans, ce sont des crises qui sont moins violentes et plus espacées. On a plutôt une population jeune, donc cela modifie-t-il quelque chose sur le plan du risque cardiovasculaire et de l'utilisation d'ISOPTINE ?

**M. DAUBERT, membre de la CT.**- Côté cardiovasculaire, il est évident que la fonction sinusal et la conduction n'évoluent pas bien avec l'âge, de même que la fonction ventriculaire gauche. Il est évident que le risque de complications plus sérieuses induites par le verapamil est proportionnel à l'âge. Je serai beaucoup plus réservé pour des patients plus âgés.

**M. COCHAT, Président.**- OK, très bien. Merci, Monsieur Moisset pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Bonne fin de journée.

(Xavier Moisset quitte la séance)

**M. COCHAT, Président.**- Très bien. Avez-vous encore des questions ou des commentaires ? OK ? Dans ce cas ? Je propose qu'on passe au vote. Le Bureau proposé important, V et il faut voter l'ISP. Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Les d'ISP : 18

Abstention : 2

SMR important : 18

Abstention : 2

ASMR IV : 2

ASMR V : 16

Abstention : 2

**M<sup>me</sup> DESBIOLES, pour la HAS.**- Vous étiez 20 votants. Pour l'ISP, il y a 18 voix contre, 2 abstentions. Pour le niveau de SMR, il y a 18 voix pour important, 2 abstentions. Pour le niveau d'ASMR, 16 voix pour le niveau V, 2 voix pour le niveau IV et 2 abstentions.

**M. COCHAT, Président.**- Très bien. OK.

Index

Nous vous signalons que nous n'avons pu vérifier l'exactitude du terme suivant :

EDEC ..... 11

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