

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SATIVEX (delta-9-tétrahydrocannabinol/cannabidiol), analgésique

Pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge de la spasticité due à une sclérose en plaques

L'essentiel

- ▶ SATIVEX est un mélange de deux extraits de cannabis ayant l'AMM dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) chez des adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et qui sont répondeurs à un traitement initial.
- ▶ C'est un traitement symptomatique d'appoint chez des patients insuffisamment soulagés par les traitements antispastiques de référence.
- ▶ Une efficacité sur un score de spasticité a été observée chez environ 10% de patients insuffisamment soulagés par un traitement antispastique optimal.

Stratégie thérapeutique

- Les traitements, médicamenteux ou chirurgicaux, de la spasticité doivent être le plus souvent envisagés comme n'étant qu'une composante d'un programme thérapeutique devant associer à des degrés divers : kinésithérapie, ergothérapie, appareillage, auto-rééducation.
- Dans le cas de manifestations focales ou plurifocales de la spasticité, le traitement fait appel en priorité à des traitements locaux médicaux (toxine botulique, alcoolisation ou phénolisation de troncs nerveux). En cas de spasticité diffuse, l'administration per os de produits antispastiques comme le baclofène, le dantrolène, la tizanidine (ATU) ou les benzodiazépines (hors AMM) peut être proposée. Ces traitements utilisés en monothérapie ou en association ont une efficacité inconstante et souvent modérée.
- L'administration intrathécale de baclofène ou les interventions chirurgicales (neurotonie, ténotomies, autres techniques neuro-orthopédiques) sont proposées à un stade évolué de la spasticité.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
SATIVEX est un traitement d'appoint chez des patients insuffisamment soulagés par un traitement anti-spastique optimal. Le traitement ne doit pas être poursuivi au-delà de 4 semaines si la réponse clinique est jugée insuffisante.

Données cliniques

- Trois études en double aveugle ont évalué SATIVEX versus placebo :
 - Dans une étude, 189 patients ayant une SEP et insuffisamment soulagés par un traitement antispastique ont été recrutés. Une différence sur le score de spasticité mesuré à l'aide d'une échelle numérique d'auto-évaluation cotée de 0 à 10 (EEN-11) de -0,52 point ($p=0,048$) a été observée à 6 semaines de traitement entre le groupe SATIVEX et le groupe placebo. Cette différence est inférieure à l'hypothèse définie dans le protocole. Une différence de 18% entre les deux groupes a été observée concernant les pourcentages de patients répondeurs au traitement (réduction du score EEN-11 $\geq 30\%$).
 - La deuxième étude a été réalisée chez 337 patients. Elle n'a pas mis en évidence de différence entre le groupe SATIVEX et le groupe placebo sur le même critère principal d'évaluation après 14 semaines de traitement. L'analyse groupée des variations de scores de spasticité de ces deux études a montré une différence entre le produit et le placebo de -0,34 point (IC 95% [-0,64 ; -0,04], $p=0,027$) à 6 semaines de traitement. Les pourcentages de répondeurs (diminution du score EEN-11 de 30 %) diffèrent entre les deux traitements : 35% sous THC/CBD versus 24% sous placebo : OR : 1,63 (IC 95% 1,10 ; 2,41 ; $p=0,015$).
 - La troisième étude a randomisé 241 des 572 patients insuffisamment soulagés par leur traitement antispastique, après une phase de sélection des patients répondeurs (réduction d'au moins 20% du score de

spasticité à l'EEN-11 au cours d'une première période de traitement par SATIVEX de 4 semaines). Le score moyen initial de l'EEN-11 était d'au moins 4 points et la variation moyenne des scores à l'EEN-11 a été de 3 points. Au cours de la période randomisée, la différence entre les variations moyennes des scores de spasticité observées entre les deux groupes après 12 semaines de traitement a été de -0,84 point, $p=0,0002$. L'effet placebo dans cette étude a été important. Le traitement d'appoint par SATIVEX a permis d'obtenir une amélioration cliniquement pertinente de la spasticité (réduction du score EEN-11 $\geq 30\%$) chez environ 20% des patients randomisés.

L'optimisation préalable de la prise en charge médicamenteuse ou non de la spasticité avant inclusion et mise sous traitement des patients n'a pas été discutée dans ces études.

- Au cours de ces études, le pourcentage d'arrêt de traitement pour évènement indésirable a été de 9,8% dans le groupe SATIVEX et 4,7% dans le groupe placebo. Les évènements indésirables les plus fréquents dans le groupe SATIVEX ont été de nature neuropsychique (étourdissements, somnolence/fatigue) et gastro-intestinale (nausées, sécheresse buccale).

Conditions particulières de prescription

- Stupéfiant : prescription limitée à 28 jours; prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999 (ou prescription sur ordonnance sécurisée).
- Prescription initiale hospitalière semestrielle réservée aux neurologues et aux médecins de médecine physique et de réadaptation. Renouvellement non restreint.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par SATIVEX est faible.
- SATIVEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V, inexistante) dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 22 octobre 2014 (CT-13520) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »