



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 mai 2022

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. SATIVEX – Examen – Réévaluation SMR et ASMR

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à SATIVEX.

Élisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Je fais entrer l'expert, pour lequel il n'a pas été identifié de lien susceptible de le placer en situation de conflit d'intérêts. Il n'y a pas de déport sur ce dossier.

(Gilles Edan rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Monsieur Edan. Merci de vous joindre à nous et désolé pour l'attente que nous vous avons imposée. Nous allons voir le dossier SATIVEX qui va nous être présenté par la chef de projet. Ensuite, nous vous donnerons la parole. Il y aura le Professeur Chevret pour la partie méthodologie. Il y a également trois contributions d'associations de patients.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- La commission examine la demande du laboratoire ALMIRALL le dossier de réévaluation du SMR et de l'ASMR de la spécialité SATIVEX, solution pour pulvérisation buccale obtenue à partir de deux extraits de cannabis sativa. Chaque pulvérisation prédosée de 100 microlitres contient principalement deux cannabinoïdes avec un ratio équilibré, du delta-9-tétrahydrocannabinol dosé à 2,7 milligrammes et du cannabidiol dosé à 2,5 milligrammes.

SATIVEX a obtenu une AMM par procédure de reconnaissance mutuelle le 8 janvier 2014 dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques chez des patients adultes n'ayant pas répondu à d'autres traitements antispastiques et chez qui une amélioration cliniquement significative de ces symptômes a été démontrée pendant un traitement initial.

Dans son avis d'inscription datant du 22 octobre 2014 la commission avait attribué à SATIVEX un SMR faible dans l'indication et une ASMR V dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques. Les négociations de prix entre le laboratoire et le CIPPS n'ayant pas abouti, la spécialité n'a pas été inscrite sur les listes de remboursement. Le laboratoire revendique aujourd'hui un SMR important et une ASMR IV.

L'examen initial de la spécialité réalisé en 2014 reposait sur trois études de supériorité versus placebo. Une différence sur un score d'autoévaluation de la spasticité avait été observée dans deux de ces études. La commission avait émis des réserves sur le niveau de preuve de ces études et soulignait la faible quantité d'effet, qui n'était observé que chez 10 % à 20 % des patients insuffisamment soulagés par leur traitement antispastique.

L'évaluation du produit repose essentiellement sur les données de l'étude SAVANT réalisée entre avril 2016 et mai 2017. Cette étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée, versus placebo, a sélectionné 210 patients ambulatoires ayant une spasticité modérée à sévère liée à une sclérose en plaques traitée antérieurement par au moins deux antispastiques oraux incluant nécessairement le baclofène ou la tizanidine. Les patients sélectionnés sont insuffisamment soulagés par leurs traitements antispastiques. Leur score de

spasticité est d'au moins 4 points sur une échelle numérique d'auto-évaluation cotée de 0, pour une absence de spasticité, à 10 pour la pire spasticité possible.

Les patients évalués au cours de la phase contrôlée de 12 semaines, qui est la phase B, sont les patients qui vérifiaient les critères suivants.

En phase A, ils avaient répondu favorablement à un traitement initial par SATIVEX de 4 semaines en simple aveugle, en complément d'un traitement antispastique standard. La réponse était définie par une diminution supérieure ou égale à 20 % de leur score initial de spasticité.

Au cours d'une période de wash-out de 4 semaines, ils avaient vu leur spasticité se dégrader avec une augmentation du score de spasticité supérieure ou égale à 80 % de la diminution observée en phase A.

106 patients, soit 56 % des patients préinclus dans l'étude, ont été randomisés. L'objectif principal de l'étude était de démontrer la supériorité de SATIVEX comme traitement d'appoint versus placebo sur l'échelle d'autoévaluation de la spasticité à 12 semaines de traitement. Les traitements antispastiques concomitants étaient le baclofène pour 85 % des patients et la tizanidine pour 31 % des patients. L'association de ces deux antispastiques était utilisée chez 16 % des patients. L'analyse en ITT du critère principal de l'étude a montré un pourcentage de répondeurs, définis comme ayant une diminution supérieure ou égale à 30 % de leur score de spasticité, de 77 % dans le groupe SATIVEX et de 31 % dans le groupe placebo.

La différence entre les variations moyennes des scores de spasticité à 12 semaines de traitement a été de -1,9 point. Il est à noter que les données manquantes n'ont pas été renseignées. Ces résultats ne peuvent pas être extrapolés à l'ensemble des patients préinclus dans l'étude comparativement au placebo. La proportion estimée des patients inclus dans la phase randomisée et susceptibles de bénéficier d'un traitement d'appoint par SATIVEX serait d'environ 45 %, soit environ 25 % rapporté aux patients de la phase A de l'étude.

Parmi les 18 critères de jugement secondaires évalués à plusieurs reprises, à 4, 8 et 12 semaines, les résultats suggèrent l'existence d'une différence en faveur de SATIVEX sur les perturbations du sommeil, le score d'Ashworth et le score de douleur. La pertinence clinique des différences observées sur ces scores versus placebo est discutable. Par ailleurs, du fait de la multiplicité des tests effectués en l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha, il n'est pas possible de conclure de façon formelle sur ces critères de jugement non hiérarchisés.

Concernant la tolérance, les événements indésirables rapportés au cours des études contrôlées ont été plus fréquents sous SATIVEX que sous placebo. Le PGR mentionne des risques importants identifiés à titre d'altération de la mémoire, de troubles de l'humeur, et à long terme de psychose.

Les étourdissements et la fatigue sont des effets indésirables très fréquents. Parmi les effets indésirables fréquents, on peut citer des lésions buccales, des chutes, des nausées et des troubles neuropsychiatriques.

Sylvie Chevret a examiné attentivement l'étude SAVANT. Comme l'a dit Monsieur Cochat, trois contributions de patients et usagers ont été posées auprès de la commission et l'expertise externe a été réalisée par Monsieur Gilles Edan, chef du pôle neurosciences du CHU de Rennes. Gilles Edan a été membre du comité scientifique temporaire créé en 2018 par l'ANSM pour évaluer la pertinence et la faisabilité de la mise à disposition de médicaments à base de cannabis en France.

Pierre Cochat, Président.- C'est à vous, Monsieur Edan.

Gilles Edan.- Bonjour à tous. J'ai lu cette nouvelle demande de SATIVEX en ayant connaissance du dépôt précédent, de l'analyse qui avait été faite en 2014, et j'ai regardé si des informations nouvelles pouvaient changer les décisions qui avaient été prises. Je dois dire que de façon globale, mon diagnostic est qu'il n'y a pas d'élément tangible qui remettrait en cause les conclusions de 2014.

L'étude additionnelle qui s'appelle SAVANT a pour moi une méthodologie que je trouve assez bizarre, qui consiste à sélectionner des patients qui reçoivent le produit et qui se sentent améliorés, de 20 %, puis à arrêter et avoir une période de wash-out, et en définitive à ne prendre que ceux qui perdent le bénéfice qui avait été observé pendant la première période, puis randomiser.

Là, je ne vois pas comment l'on peut assurer un double aveugle quand on sait que les patients devraient facilement reconnaître ceux qui ont le produit de ceux qui ne l'ont pas puisqu'ils en ont déjà l'expérience en positif et en négatif par la perte. Je note que de près de 200 malades initialement, on est passé à 90 qui ont été étudiés et au fond, le bénéfice est observé sur une échelle qui est subjective. C'est très à la mode, les « patient related outcomes », mais il n'y a aucun élément objectif qui permette de dire que ce produit agit sur la spasticité. Je suis aussi surpris qu'il s'agisse d'une étude qui est publiée dans un journal à impact facteur très bas dont les signataires sont pour l'essentiel des salariés de l'entreprise.

La deuxième étude qu'ils apportent est l'expérience italienne, de 1 845 patients traités. J'ai été surpris de constater qu'au bout de 18 mois, il y avait plus de 50 % des patients qui avaient arrêté, principalement parce que le bénéfice n'apparaissait pas. Je crois qu'il est important pour les membres de la commission de savoir que la spasticité n'est pas à symptômes constants. Il y a des bonnes périodes, des moins bonnes périodes. Il y a des épines irritatives qui peuvent être le stress, l'infection urinaire, etc., si bien que juger uniquement sur cet élément subjectif me paraît complètement insuffisant pour pouvoir porter un jugement sur le bénéfice sur la spasticité.

Je voudrais aussi souligner que bien que ce produit soit accepté dans 29 pays, il y a deux pays qui ne l'ont pas encore validé, à savoir les USA et la France. J'ai noté que les USA, et je pense que c'est une demande de la FDA, ont demandé une étude plus consistante sur 450 patients, qui a déjà sélectionné les patients et dont nous aurons les résultats en 2023, et avec des éléments qui sont subjectifs et objectifs, ce qui me paraît être un minimum. En termes scientifiques, ils n'ont pas beaucoup progressé. Par contre, la France n'a pas été absente de la réflexion sur ce type de molécule. L'expérimentation médicale avec le cannabis a été lancée en France.

Je dois dire que j'ai fait partie des membres de la commission qui a décidé pour l'ANSM que l'on discute de la mise à disposition du cannabis médical dans le cadre de cette expérimentation qui est en cours. Je traite entre cinq et dix malades et je me suis rendu compte que la répartition du CBD et du THC ne doit peut-être pas systématiquement être de 50 % comme le SATIVEX. François [inaudible 1:06:01], qui recueille les données de tous les investigateurs français, partage comme moi l'impression que prendre de cette famille thérapeutique la formule où le CBD est dominant semble nous donner l'impression d'une meilleure tolérance et d'une meilleure efficacité, ce qui fait qu'il est intéressant de suivre cette expérimentation et de pouvoir en tenir compte dans votre réflexion.

Mon jugement, en tant que clinicien, c'est que je ne suis pas complètement convaincu que sur la spasticité, SATIVEX ait démontré son efficacité, tant s'en faut. Je n'écarte pas l'idée que le bénéfice que le patient pourrait en tirer vient de son action sur la douleur, car la douleur est souvent présente chez ces patients qui ont une spasticité, donc faire la part de l'un ou de l'autre n'est pas forcément simple. Je dois dire que la formule « quelle quantité de CBD » versus « quelle quantité de THC » est un domaine très important et très intéressant pour son usage optimal.

Au fond, la réponse qu'a fait la France est de mettre en place cette expérimentation médicale et il serait intéressant, pour que vous puissiez vraiment conclure, d'avoir le retour de cette expérimentation. Si vous y ajoutez l'étude américaine dont j'ai noté qu'elle n'était pas réellement faite par cette compagnie mais par une autre, et qui me paraît mieux construite, j'attendrais les résultats de cette étude ou d'une étude équivalente dont je n'ai peut-être pas trouvé trace dans les dossiers en les recherchant.

Pierre Cochat, Président. - D'accord. Sylvie.

Sylvie Chevret, membre de la CT. - Pour moi, sur le schéma, sur la phase du milieu pour laquelle vous dites que vous ne comprenez pas trop pourquoi on a sélectionné ceux qui échappaient à l'arrêt du produit, je pense que ce qu'ils veulent en définitive, c'est constituer un essai où l'on a nettoyé les individus de l'effet du médicament parce qu'ils veulent pouvoir prouver l'efficacité contre un placebo chez des individus qui sont revenus à leur état initial en termes de spasticité.

Ce n'est pas la période de wash-out qui m'a gênée, c'est le fait qu'ils aient sélectionné les répondeurs. Tout se passe comme si vous faisiez un essai non comparatif, vous sélectionnez les répondeurs, et après, pour moi, ils ont évalué la reproductibilité de la réponse, puisqu'au départ ces malades étaient 100 % répondeurs. Ils sont donc en train de regarder si contre placebo on retrouve le même taux de réponse. On pourrait se dire que l'on est passé de 100 % à 70 %, puisqu'au départ ils avaient tous répondu, à ceci près que le critère de réponse a changé puisqu'au départ ils demandaient une réduction relative sur l'échelle de 20 % alors que sur la partie randomisée, ils sont passés à une variation de 30 %. Je suis d'accord avec l'expert sur le schéma puisque quelque part, c'est biaisé que de sélectionner des répondeurs pour vérifier après que le traitement fait mieux qu'un placebo puisqu'ils les ont sélectionnés là-dessus.

Sur le critère secondaire, je ne dirai rien si ce n'est qu'il y a 18 critères mesurés soit par le médecin soit par le patient, et chacun à deux ou trois temps différents. Cela fait donc deux ou

trois fois 18 instants de mesure, donc je vous laisse calculer le nombre de comparaisons qui sont faites, ce qui aboutit à un risque d'erreur de type 1 - c'est-à-dire à trouver une différence qui n'existe pas -, quasiment supérieur à 90 %. Je pense que je n'ai rien d'autre à ajouter sur le plan méthodologique. Je suis d'accord avec les conclusions de Monsieur Edan.

Pierre Cochat, Président.- Merci, Sylvie. Fatiha ?

Fatiha Barka, membre de la CT.- Je vais présenter les trois contributions. Je vais synthétiser parce que les revendications se rejoignent. La première est une fédération d'associations, avec trois associations nationales, trois associations agréées régionales. Il s'agit de l'UNISEP, qui en ce qui concerne l'impact de la maladie indique que la spasticité touche la quasi-totalité des patients, à savoir 90 %, à un moment ou à un autre de l'évolution de la maladie.

Gilles Edan.- Non, ce n'est pas vrai.

Fatiha Barka, membre de la CT.- Je lis ce qui est indiqué dans la contribution.

Un tiers des patients estime que les symptômes contribuent de façon importante à leur handicap. La spasticité ressentie par certains malades entraîne une gêne importante dans de nombreuses activités de la vie quotidienne telles que la marche, la saisie d'objets, les actes essentiels de la vie quotidienne, ainsi que le sommeil, le sondage urinaire et les activités sexuelles. Ils indiquent également qu'ils n'ont pas d'expérience de l'utilisation du traitement en France actuellement et que la mise à disposition du SATIVEX chez les patients qui souffrent de spasticité est une opportunité pour tous les patients en impasse thérapeutique. C'était donc ce qui concernait l'UNISEP.

Ensuite, nous avons la contribution de l'association SEP Avenir qui recense 3 024 membres actifs dont 75 adhérents. Je ne reviendrai pas sur l'impact de la pathologie au quotidien, puisque c'est exactement comme pour l'UNISEP. En conclusion, ils revendiquent le fait qu'il persiste un besoin médical important non couvert par les thérapeutiques disponibles en France pour les patients souffrant de spasticité modérée à sévère. Le SATIVEX est une nouvelle solution fortement attendue par ces patients. Chez les répondants, l'efficacité significative sur la spasticité et sur son bon profil de tolérance peut apporter une aide considérable. C'était donc pour SEP Avenir.

Enfin, la dernière association est la Ligue française contre la sclérose en plaques. Avec une formation de 41 patients experts en 2015, c'est une association qui recense une fédération de 20 associations et structures et 700 adhérents. C'est une association non agréée.

En ce qui concerne les principales attentes vis-à-vis d'une nouvelle thérapeutique, ils indiquent que les patients attendent une thérapeutique efficace mais dont les effets secondaires sont moindres, à nouveau, en particulier la somnolence qui peut intervenir avec des traitements actuels. Il n'y a pas d'intérêt à lutter contre la spasticité si la personne ne peut plus accomplir les actes de la vie courante en raison d'un état léthargique.

Les patients souhaitent également une solution à long terme, c'est-à-dire un traitement qui ait un effet long et qui puisse au moins être pris sur du long terme. La maladie se déclenchant de 20 à 30 ans, cela représente une dizaine d'années de vie avec la pathologie. Un traitement

ayant un impact négatif sur le foie et les reins ne pourra être qu'une solution temporaire. Je les cite. « Il est à noter que les patients mettent de plus en plus en avant leur qualité de vie par rapport à l'efficacité du traitement ».

En ce qui concerne le médicament évalué, il est important de rappeler que les patients français ayant eu recours au SATIVEX l'ont fait de manière légale mais à leurs frais. Il leur a fallu obtenir une ordonnance en France puis prendre un rendez-vous chez un neurologue à l'étranger avec des consultations élevées et ensuite acheter le produit sur place, qui est également coûteux.

Tous les patients n'ayant pas les moyens se sont vus privés de ce produit commercialisé partout en Europe.

En conclusion, ils indiquent qu'ils ont besoin de nouveaux traitements plus efficaces, mieux tolérés et variés pour convenir à différents métabolismes et différents choix de vie. Enfin, ils concluent en disant qu'alors qu'ils parlent de plus en plus de décisions médicales partagées, on ne peut limiter le dialogue soigné-soignant en réduisant le nombre de traitements.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Nous avons une question de Michel Clanet.

Michel Clanet, Vice-Président.- Bonjour Gilles et merci de ta présentation. Il serait sans doute important que tu rappelles pour la commission que la spasticité dans la sclérose en plaques, en particulier chez des patients qui sont encore ambulateurs avec des difficultés entre EDSS 5 et 6, c'est-à-dire les patients qui ont été inclus dans cet essai thérapeutique, est prise en charge de façon très complémentaire à la fois par la physiothérapie, éventuellement la toxine botulique, etc., et que le médicament ne représente qu'une petite partie de la prise en charge de la prise en charge de la spasticité pour ces patients.

Le deuxième point est un commentaire que je voulais faire, puis je te laisse la parole. Je te rappelle qu'il y a déjà quelques années, un essai thérapeutique du SATIVEX dans la douleur dans la sclérose en plaques en add-on, chez des patients avec des douleurs sévères et résistantes, n'avait pas montré de supériorité de SATIVEX par rapport au placebo.

Gilles, si tu veux parler un peu de la spasticité, je crois qu'il serait important de comprendre que le médicament n'est pas l'élément déterminant du traitement de la spasticité.

Gilles Edan.- La population que tu cibles, Michel, et qui sera probablement plus fréquente, c'est-à-dire celle de ces sujets encore non très handicapés qui ont une spasticité débutante, modérée mais quand même gênante, peut bénéficier de plusieurs médicaments dont le baclofène, qui est le plus utilisé. La toxine botulinique est aussi beaucoup utilisée, mais il est vrai que nous n'avons pas résolu complètement la maîtrise de ce symptôme qui reste envahissant dans la vie des patients et que l'arrivée de nouveaux médicaments est bienvenue à condition qu'ils démontrent réellement un bénéfice. Pour l'instant, le niveau de preuve du bénéfice pour la spasticité est vraiment faible.

Pour les douleurs, sur ce que tu indiques d'une étude qui n'a pas été positive, je serais plus nuancée. Ce n'est pas une étude qui a été capable de le mettre en évidence, mais d'après l'expérience que j'en ai auprès des malades, même si elle est très limitée, j'ai l'impression de clinicien que certains semblent vraiment en bénéficier. C'était des patients qui avaient la

formule CBD dominant. Cela méritera des études ad hoc. On ne peut pas se contenter de l'avis d'un neurologue.

Je souhaiterais probablement qu'un jour on puisse bénéficier de ce type de médicament, mais il y a encore beaucoup de travail pour bien cibler la population à traiter, bien qu'au fond, la méthodologie que l'on utilise actuellement dans l'expérimentation médicale consiste à le proposer de façon très graduelle, puisque le cachet n'est pas très bien toléré. Cela donne des troubles de la concentration. Beaucoup de malades ont refusé puisqu'on leur avait dit que de toute façon ils ne conduiraient pas, mais quand on prend des patients plus handicapés, qui ont un EDSS autour de 8,5 et qui sont vraiment handicapés, et même chez ceux-là, sur trois patients qui ont ce profil-là, j'ai dû arrêter deux fois parce qu'ils ont des difficultés cognitives. Cela en rajoute, et pour l'entourage et le patient ce n'est pas tolérable.

Pierre Cochat, Président.- Nous avons une question de Francis Bonnet.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Je voulais faire un petit commentaire contextuel. Je voulais d'abord corroborer le fait qu'effectivement, cela fait des années qu'il y a des patients qui vont chercher du SATIVEX à l'étranger, notamment en Allemagne et cela introduit une discrimination financière. Il y a une autre manière de se procurer des cannabinoïdes, qui est d'aller sur internet, et vous avez différents flacons à des prix qui sont assez élevés, mais il y a de personnes qui ont recours à ce type de traitements.

Enfin, à ma connaissance, il y a un cannabinoïde qui est en ATU, qui est le marinol, qui est donc disponible aujourd'hui. Ce sont mes trois éléments contextuels.

Je ne discute évidemment pas la méthodologie de l'essai qui est présenté. Elle est faible, il n'y a pas à revenir là-dessus.

La deuxième chose, c'est sur le traitement de la spasticité. Il y a bien sûr de nombreuses approches et le médicament vient après.

Je voulais simplement dire qu'il y a des patients qui sont douloureux et c'est dans ce contexte-là que nous les voyons aussi – qui sont par exemple sous LIORESAL, mais c'est insuffisant. C'est vrai que lorsqu'on rajoute un cannabinoïde, il y a un certain nombre de patients qui, effet placebo ou non, disent en bénéficier. Or, en matière de traitement de la douleur, le 100 % n'existe pas.

Pour revenir sur l'approche de l'essai clinique, évidemment que les résultats sont largement surévalués, si ce n'est erronés, d'ailleurs. Néanmoins, s'il n'y avait que 30 % ou 25 % de patients qui étaient répondeurs d'une façon ou d'une autre à l'introduction d'un cannabinoïde en plus des antispastiques habituels, je pense que cela pourrait être intéressant pour eux. Effectivement, on a de grandes difficultés à dire que l'on va contrôler à 100 % ces symptômes chez tous les patients.

Gilles Edan.- Je reste quand même étonné que même chez les répondeurs, au bout de 18 mois, il y en a la moitié qui ont abandonné le traitement. Pour un traitement symptomatique, c'est quand même un peu étonnant. Cela pose problème.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe Mercier pose une dernière question.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'était une simple remarque. J'avais été amené à évaluer le cannabidiol dans les épilepsies de l'enfant. En fait, il y avait toute une série de commentaires, notamment de neurologues anglais, qui expliquaient que la pression médiatique et sociétale en faveur du cannabis était telle qu'il était difficile de différencier ce qui venait de la subjectivité ou de l'objectivité. Je suis très heureux que Monsieur Edan ait vraiment repéré que dans cette dernière publication, l'ensemble des auteurs, sauf le premier, appartenait à la firme. Cela montre que l'évaluation de ce médicament n'avait pas été faite de façon rigoureuse. Il y a vraiment toute une pression médiatique en faveur du cannabis.

Gilles Edan.- Il faut ajouter qu'ils l'annoncent comme une étude européenne avec 14 Tchèques et un Autrichien. Ils ne manquent pas d'air, dans la présentation de leur papier, quand même.

Pierre Cochat, Président.- Merci, Monsieur Edan, pour vos interventions, vos commentaires et vos réponses à nos questions. Bonne fin de journée.

(Gilles Edan quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Il reste quelques questions et commentaires. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'avais deux questions. A-t-il des end-points bien admis pour l'évaluation de la spasticité et est-ce qu'ils ont aussi une MCID, le minimum médicalement pertinent ?

Concernant ma deuxième question, il y a eu une réponse partiellement. Dans les mécanismes putatifs d'efficacité du cannabis, quelle est la part d'un éventuel effet antispastique ? J'ai cru comprendre que c'était zéro, mais après, quelle est la part d'un éventuel effet antalgique ou dissociatif ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Pour te répondre en ce qui concerne les échelles, oui, dans la spasticité il y a des échelles objectives. Il y a une échelle qui n'est pas très sensible, mais qui a été un peu sensibilisée. C'est l'échelle d'Ashworth, qui est une échelle objective qui est utilisée habituellement pour évaluer les effets sur la spasticité. C'est le premier point.

Deuxièmement, il y a toute une pharmacologie et une littérature concernant les possibilités et les explications physiopathologiques de l'effet antispastique et antalgique du cannabinoïde. Je pense qu'il y a probablement quelques patients qui peuvent bénéficier du traitement, mais il est à mettre également en avant les effets secondaires, en particulier les effets cognitifs, comme l'a dit Gilles. Or, on sait très bien que dans la sclérose en plaques, les patients se plaignent fréquemment de troubles neurocognitifs donc je ne suis pas sûr que pour la majorité des patients ce soit le médicament qui résoudra leur problème de spasticité.

Après, je voulais rappeler que dans l'étude, il y avait 20 % ou plus de patients qui n'avaient aucune prise en charge kinésithérapique. Or, la première prise en charge de la spasticité est la prise en charge kinésithérapique avec les extensions, les postures, etc. C'est le premier élément qui permet d'améliorer les patients, quel que soit leur niveau de spasticité.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il me semble qu'il n'y avait que 25 % de patients qui avaient de la physiothérapie, donc c'est beaucoup plus. Je pense que la prise en charge kinésithérapique était plus fréquente.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Les patients qui sont mis sous cannabinoïde, finalement, ce n'est pas tellement pour traiter la spasticité, pour laquelle il y a des médicaments probablement beaucoup plus puissants, mais comme cela a été décrit, c'est pour le fait que la spasticité s'exprime parfois sous forme de crampes douloureuses, ce qui les gêne beaucoup également. Il y a donc quelques patients qui peuvent être répondeurs. C'est sûr qu'à partir des données que nous avons actuellement, objectivement, nous ne pouvons pas dire qu'il ou quoi va répondre du traitement. Je suis d'accord que le plan de développement est insuffisant.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Le marinol est d'ailleurs indiqué dans les douleurs neuropathiques.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Oui, mais aussi pour la sclérose en plaques.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, il est utilisé chez certains patients pour la douleur dans la sclérose en plaques. Cela veut dire que nous n'avons pas de raison de changer notre approche. Le problème est qu'il y a eu des difficultés au CPSP, mais nous avons donné la possibilité d'utiliser le produit avec les données du dossier telles qu'elles sont et qui n'ont pas changé.

Pierre Cochat, Président.- Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Justement, je cherche à éclairer mon vote. En reprenant à la fois l'exposé des études, mais également les commentaires des uns et des autres, je me demande ce qui soutient un SMR suffisant dans ce dossier.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est une bonne question.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ce que je pourrais dire vis-à-vis de cela, si Pierre me le permet, c'est que nous ne sommes pas revenus de manière approfondie sur l'évaluation première qui avait été faite, en particulier sur les trois études antérieures. Ce que nous évaluons essentiellement aujourd'hui, c'est une étude complémentaire qui nous est apportée avec une demande d'augmentation de l'évaluation qui avait été faite par la CT antérieurement. Personnellement, je considère qu'il n'y a rien de nouveau et je ne vois pas non plus quelle raison j'aurais de revenir sur une évaluation qui avait été faite par nos collègues antérieurement à notre présence, mais j'entends bien.

Pierre Cochat, Président.- Finalement, Michel, je m'adresse à l'expert que tu es dans ce domaine. Je ne donnerai pas plus de noms, mais la Présidente a reçu il n'y a pas très longtemps, de la part de la Société de médecine physique et de rééducation, une requête concernant la palette disponible de médicaments antispastiques, se plaignant du trop peu de médicaments disponibles. La réflexion que nous avons est à intégrer là-dedans. Pour autant je vous suis tous, mais actuellement, de quoi disposons-nous d'efficace, à part la physiothérapie ?

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est pour cela que je voulais que Gilles puisse parler de ce sujet. La spasticité est un symptôme fréquent en neurologie, et en particulier dans la sclérose en plaques, et n'a pas le même sens ni les mêmes conséquences suivant les patients, suivant le niveau de gravité de la maladie, suivant le niveau de handicap, etc.

Globalement, on peut considérer qu'il y a deux types de patients. Il y a les patients qui ont une spasticité mais qui restent fonctionnellement ambulatoires, et pour lesquels la prise en charge est essentiellement une prise en charge multidisciplinaire, avec la physiothérapie et les traitements locaux qui peuvent être personnalisés sur tel ou tel groupe de muscles, et éventuellement des médicaments en appoint. C'est un premier point.

Deuxièmement, il y a des malades très évolués comme les traumatisés crâniens graves ou les choses comme cela, qui ont des spasticités extrêmement importantes pour lesquelles on arrive parfois jusqu'à la mise en place de baclofène intrathécal avec des pompes à baclofène intrathécales qui sont efficaces mais parfois difficiles à régler. Chez ces patients, en effet, on manque de médicaments antispastiques.

Le SATIVEX, dans ce contexte-là, est un médicament qui peut apporter chez quelques patients peut-être un petit plus, mais ce n'est pas cela qui va résoudre les problèmes de la spasticité.

Le dernier point est qu'il y a un SMR qui a été donné avec une ASMR V. Le dossier ne mérite pas beaucoup plus que cela. Vous l'avez vu, le médicament est disponible ailleurs et il n'est pas disponible en France parce qu'ils ne sont pas arrivés à s'entendre au CEPS, mais ce n'est pas de notre fait non plus. S'ils nous apportaient un dossier plus convaincant, il n'y aurait pas de doute que nous pourrions changer notre évaluation. Néanmoins, j'entends très bien ce que dit Hugues.

Pierre Cochat, Président.- Je propose que nous passions au vote. Y avait-il une demande d'ISP ? Je ne crois pas.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non, il n'y avait pas de demande d'ISP.

Pierre Cochat, Président.- Je propose que nous passions au vote.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous votons sur le maintien ou le non-maintien. Non ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est ce que j'allais dire. Allons-y.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 21 votes en faveur du maintien et 1 abstention.