



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 juillet 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 – Audition – Réévaluation SMR et ASMR

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous continuons et nous passons à l'audition de SATIVEX.

Élisabeth Gadea Bouvet.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous attendons le laboratoire ALMIRALL, qui est sur place théoriquement, caché dans un couloir de la HAS.

(Laurence Faboumy, Jean-Michel Joubert et Patrick Vermersch rejoignent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Vous êtes là pour une audition concernant l'évaluation que nous avons faite de SATIVEX. Je vais demander, le temps que vous vous installiez, à notre chef de projet de nous rappeler le contexte et le contenu de cette évaluation.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Le laboratoire sollicite une audition à la suite de l'avis de la CT du 1er juin concernant la réévaluation de la spécialité SATIVEX nabiximols, solution pour pulvérisation buccale. Cette spécialité est une solution transmuqueuse obtenue à partir de deux extraits mous de feuille et de fleur de cannabis sativa. Chaque pulvérisation prédosée de 100 microlitres contient 2,7 milligrammes de delta-9-tétrahydrocannabinol et 2,5 milligrammes de cannabidiol.

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

En 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. La spécialité n'a pas été inscrite sur les listes de remboursement sécurité sociale et collectivités.

Le dossier de réévaluation repose essentiellement sur l'étude SAVANT réalisée entre avril 2016 et mai 2017.

Compte tenu des réserves émises sur la méthodologie des études réalisées, des doutes sur l'optimisation de la prise en charge médicale des patients au cours de ces études, des incertitudes sur la transposabilité des résultats de ces études à la pratique clinique, des effets indésirables du produit et du besoin médical partiellement couvert par les traitements disponibles, la commission a considéré que SATIVEX n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge de la spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous vous écoutons.

Laurence Faboumy.- Bonjour, Mesdames et Messieurs. Je suis Laurence Faboumy, je suis pharmacien et Directrice générale des laboratoires ALMIRALL France depuis septembre 2020, date à laquelle les laboratoires ont repris leur activité en France.

Tout d'abord, je tiens très sincèrement à vous remercier de votre temps pour discuter de ce dossier SATIVEX comme il a été très clairement exprimé par Madame, merci beaucoup.

En préambule, je voulais juste vous dire qu'ALMIRALL, en 2014, a fait le choix de recentrer ses activités en dermatologie. Aujourd'hui, SATIVEX n'est pas un axe stratégique principal pour ALMIRALL. Pour autant, nous pensons que SATIVEX peut jouer un rôle important dans la prise en charge des patients français qui sont atteints de SEP et qui présentent des symptômes de spasticité.

Dans cette indication, SATIVEX est le premier médicament spécifique à voir réellement une AMM. Aujourd'hui, il est commercialisé dans 14 pays européens. Il y a une population qui a été exposée à SATIVEX qui représente près de 120 000 patients-anées et ce depuis sa commercialisation au Canada en 2005. C'est un fait important.

Comme vous le savez et comme vous avez dû le voir dans le dossier, SATIVEX, entre-temps, a fait l'objet d'études en vie réelle auprès de plus de 4 000 patients, ce qui a permis de conforter sa bonne tolérance ainsi que l'absence d'addiction, de mésusage ou de dépendance.

Avant que nous entrions dans le vif du sujet, je souhaitais préciser un point. Comme vous le savez aussi, le ministère de la Santé a mis en place une expérimentation en France sur l'utilisation du cannabis thérapeutique, mais cela ne doit pas nous laisser penser que ces médicaments, qui font partie de l'expérimentation du cannabis thérapeutique dans plusieurs indications et notamment dans la SEP, vont permettre d'apporter une prise en charge suffisante aux patients qui souffrent de spasticité dans la SEP, d'autant plus que ces médicaments ne vont pas faire l'objet d'une évaluation médicale par la HAS.

Aujourd'hui, nous sommes là avec vous pour partager notre analyse des données qui font partie du dossier et aussi apporter, dans la mesure du possible, un éclairage complémentaire sur certains points du dossier. Pour ce faire, je suis accompagnée du Docteur Jean-Michel Joubert, qui est rhumatologue et qui est Directeur des affaires réglementaires chez ALMIRALL France, ainsi que du Professeur Patrick Vermesch, qui est neurologue, expert dans la SEP et responsable du centre de ressources et de compétences SEP au CHU de Lille.

Jean-Michel, je te propose de continuer sur cette présentation.

Jean-Michel Joubert.- Merci beaucoup, Laurence. Monsieur le Président, chers confrères, Mesdames et Messieurs, merci de nous donner un moment pour vous apporter un éclairage sur certains éléments cliniques de ce dossier. Je remercie le chef de projet de son introduction qui effectivement est tout à fait adaptée à ce que nous sommes venus faire.

Nous voulons vous rappeler que bien entendu, nous avons pris connaissance dans le détail du projet d'avis, mais surtout de la transcription de vos débats qui ont présidé à ce projet d'avis. Je crois que nous avons bien compris la perception de la commission sur les nouvelles données dont nous venons de parler, en prenant en compte notamment :

- les points de méthodologie, et notamment le point de vue de Madame Chevret ;
- la pertinence clinique, avec l'avis d'un expert que vous avez fait venir et que nous connaissons bien, Monsieur Edan, qui est chef de neurosciences au CHU de Rennes et qui est très impliqué dans l'expérimentation du cannabis thérapeutique dont nous venons de parler et qui est menée par le ministère ;
- la contribution des trois associations de patients sur leur expression du besoin de nouveaux traitements, notamment symptomatiques, dans la prise en charge de cette maladie.

Je vous propose que nous reprenions quelques points qui nous paraissent essentiels sur ces éléments :

- la spasticité et sa sévérité dans la prise en charge de la SEP et dans certaines formes de la SEP, et bien sûr le besoin thérapeutique qui en découle ;
- les démonstrations d'efficacité de SATIVEX, notamment sur l'étude SAVANT, qui est quand même la partie pivot de notre dossier ;
- les points de tolérance.

Enfin, comme l'a dit Laurence, nous allons vous faire partager l'expertise et l'expérience d'un second neurologue, le Professeur Patrick Vermersch, que nous venons de vous présenter.

Pour rappel, brièvement, vous savez qu'un avis de transparence favorable à l'inscription avait été donné en 2014, mais qu'il avait émis des questions et des réserves sur le niveau de preuve, la quantité d'effet, notamment le pourcentage de patients avec une réponse avec une pertinence clinique, et la transposabilité des études, notamment sur un point qui nous a paru nécessaire à clarifier qui est la sélection des patients à traiter et notamment la période de 4 semaines de premier traitement.

Depuis cette époque, ALIRALL, ou plutôt SUN PHARMA, qui est le détenteur de l'AMM, a complété son dossier clinique avec les données dont vous avez pris connaissance, et nous avons souhaité qu'un avis de transparence de SATIVEX soit mis à jour avec ces éléments, notamment pour les prescripteurs et bien sûr pour l'administration.

Nous vous avons donc soumis un dossier en juin avec ce nouvel ensemble de données cliniques qui est articulé sur deux points :

- l'étude SAVANT, avec, nous semble-t-il, des éléments plus convaincants premièrement sur le niveau de preuve, deuxièmement sur la quantité d'effet et troisièmement sur la définition de ces répondeurs à 4 semaines ;
- un autre aspect, dont nous reconnaissons bien que le niveau de preuve est inférieur, comme vous-mêmes, qui sont des études en vie réelle, pour faire court, avec plus de 4 000 patients qui ont été suivis entre 6 mois et 2 années dans différents grands pays d'Europe, mais qui renseignent quand même sur l'utilisation en vie réelle et notamment sur la tolérance.

Pourtant, le projet d'avis proposé par cette commission en juin n'a pas changé de point de vue, à la fois sur le SMR et sur l'ASMR. Nous nous présentons donc ici devant vous sur la base de ces données pour solliciter un SMR modéré et une ASMR de niveau IV sur la base d'éléments de doctrine de cette commission parce que :

- pour nous, il existe un besoin médical important en deuxième ligne de traitement antispastique notamment, puisque c'est l'AMM ;
- le rapport efficacité/tolérance nous paraît au moins modéré ;
- il existe une place très claire de SATIVEX dans la stratégie thérapeutique ;
- SATIVEX apporte un progrès thérapeutique pour les patients, et sur ce point, je vais laisser Patrick Vermersch vous exposer son analyse sur ces éléments à l'égard de son expérience.

Monsieur le Président, si vous le permettez, avant de lui donner la parole, je voudrais faire un rappel sur trois points du RCP. SATIVEX est le premier médicament qui a eu une AMM dédiée à la spasticité modérée à sévère dans la SEP en cas d'échec, puisque vous voyez l'indication, c'est-à-dire chez les patients adultes n'ayant pas suffisamment répondu aux autres traitements antispastiques.

Le deuxième point est que sa prescription est réservée aux médecins spécialisés dans la prise en charge de cette population de patients, c'est-à-dire les neurologues et les médecins de rééducation physique. Il figure sur la liste des stupéfiants donc en principe, sur la partie sécurisée de la prescription, nous devrions être relativement à l'abri.

Le dernier élément est que l'AMM prévoit bien une sélection des patients répondeurs à 4 semaines, puisque l'indication, et un peu plus loin dans le RCP l'évaluation par le médecin, attend que « le traitement ne doit pas être poursuivi au-delà de 4 semaines si la réponse clinique est jugée insuffisante ».

Il est dit un peu plus loin dans les RCP que c'est par exemple, dans les données de l'AMM, sur une amélioration de 20 % du score NRS, dont nous allons parler tout à l'heure, que cette réponse clinique peut être faite à 4 semaines.

Voilà quelques éléments d'introduction pour donner la parole à Patrick Vermersch. Je vous laisse la parole sur la sévérité de la spasticité dans les différentes formes de SEP, sur la méthodologie et les apports cliniques de l'étude SAVANT, et bien sûr votre expérience sur les cannabinoïdes et sur SATIVEX en particulier, puisque vous avez cette possibilité du fait de la réalisation de votre centre hospitalier.

Michel Clanet, Vice-Président. - Excuse-moi, mais sur la longue introduction, il ne te reste plus que six minutes.

Patrick Vermersch. - Merci. Je suis neurologue coresponsable du CRC SEP Université de Lille et membre d'une UMR de neurosciences.

Effectivement, la spasticité est un problème majeur qui touche toutes les formes de sclérose en plaques, surtout les formes progressives. C'est 50 % de nos patients. Dans ces formes progressives, on estime qu'environ deux tiers des patients vont être concernés par la spasticité. Chez environ 50 % de ces malades, la spasticité va être considérée comme de prise en charge difficile et volontiers résistante à la prise en charge thérapeutique.

La spasticité entraîne des conséquences majeures : une gêne à la marche, des difficultés de positionnement du pas, de mobilité de certains groupes musculaires et des difficultés à faire des gestes précis en raison de co-contractions de certains muscles, donc une gêne majeure dans les activités quotidiennes aux membres supérieurs, aux membres inférieurs, avec des retentissements, avec des phénomènes de crampes, de contractures, de réveils nocturnes, donc une source de majoration d'insomnie et donc de la fatigue dans la sclérose en plaques, qui est déjà un symptôme majeur.

Que faisons-nous ? La prise en charge doit être holistique. Il y a la kinésithérapie en premier lieu. Il faut rechercher des épines irritatives, de la fièvre et des infections. En pratique, nous commençons toujours, s'il y a nécessité, par de faibles doses de baclofène, qui est un médicament qui n'est pas simple d'utilisation, qui a ses propres effets secondaires, mais qui est véritablement efficace chez environ 50 % de nos malades.

Le pourcentage de non-répondeurs est élevé. Que faisons-nous ? D'abord, il y a ce que nous ne faisons pas. Il y a un médicament qui a l'AMM, le dantrolène, mais il est absolument inefficace, mal toléré, avec des effets secondaires hépatiques, donc il n'est pas utilisé dans cette indication. Il y a des cas précis où l'on peut utiliser le baclofène intrathécal devant des spasticités majeures, avec une pompe à LIORISAL. C'est un petit peu lourd. C'est pour moins de 1 % de nos patients en France que l'on utilise cette stratégie qui est très lourde.

Il y a l'injection locale de toxine botulique lorsque la spasticité est très focale sur certains segments de membres, par exemple le pied varus équin ou la spasticité d'un bras avec quelques muscles. Dans des mains expertes, cela marche, par des neurologues ou par des médecins MPR le plus souvent.

C'est malheureusement la porte ouverte à l'utilisation hors AMM d'une multitude de combinaisons thérapeutiques :

- des anticonvulsifs tels que prégabaline ou gabapentine ;
- des benzodiazépines tels que diazépam ou encore plus souvent le clonazépam, quelques gouttes de RIVOTRIL par exemple en combinaison avec d'autres décontractants utilisés en rhumatologie comme le MIOREL, etc., sans aucune évaluation, avec les effets secondaires que vous connaissez.

Il y a donc un besoin manifeste de nouveaux traitements, c'est clair, parce que c'est le quotidien du malade. Nous ne sommes pas ici dans un traitement de fond. Nous sommes dans le confort du patient au quotidien.

L'étude SAVANT apporte des résultats qui sont considérés comme majeurs, en ajout des études pivotales de Collin au début des années 2000, en utilisant la NRS, cette échelle visuelle

analogique. Rappelons que les conférences de consensus ont dit qu'il ne fallait pas utiliser l'Ashworth ou l'Ashworth modifiée. J'y reviendrai après et je pourrai répondre à vos questions. Les papiers de Farrar font force de loi dans ce cas.

C'est une étude en plusieurs parties. Il s'agit d'abord de voir les répondeurs en 4 semaines, conformément à l'AMM. Effectivement, en 4 semaines, on a quasiment tous les répondeurs, une titration progressive jusqu'à 6 à 10 bouffées par jour. On voit un peu ce pourcentage de répondeurs que vous avez.

Il y a une période de wash-out pour voir si effectivement la prise de médicaments et l'arrêt influençaient effectivement la spasticité du malade. Je crois que c'est intéressant et nous faisons cela assez souvent en pratique pour les médicaments symptomatiques. Vous voyez là qu'il y a un pourcentage significatif de 80 %. On voit donc vraiment les effets positifs et les effets négatifs sur une courte période. Souvent, en 1 à 4 semaines aussi, les malades ont repris leur spasticité de base.

Chez ces patients considérés comme répondeurs, en aveugle, on a injecté leur traitement habituel plus SATIVEX ou versus placebo. Vous voyez un résultat qui est quand même majeur, avec une réponse tout à fait pertinente. Vous voyez qu'il y a 77,4 % versus un peu moins d'un tiers de répondeurs sous placebo. Vous voyez quand même qu'avec un critère très stringent, 30 % de diminution du NRS, c'est quelque chose qui a été aussi considéré par les papiers scientifiques comme tout à fait pertinent dans la qualité de vie. Ce pourcentage de 30 % n'est pas arrivé par hasard. C'est le fruit d'études scientifiques, et c'est cohérent avec les autres études de Collin quand même.

On se base aussi sur la tolérance qui est utile pour l'efficacité et pour la transposabilité du produit, avec des échanges au quotidien avec nos experts européens que nous côtoyons évidemment. Il y a six registres. Le registre italien est tout à fait intéressant, avec jusqu'à 1 600 patients sur 18 mois, avec bien sûr des échecs secondaires parfois. On estime que 50 % à 66 % des patients après 18 mois font au moins une tentative d'arrêt, avec un doute sur la persistance d'un effet, mais c'est le lieu commun de tous nos traitements symptomatiques.

Le profil de tolérance est bon à très bon. Certes, il y a des malades qui ont quelques sensations vertigineuses, quelques céphalées, un tout petit peu de somnolence. Il suffit de réduire le nombre de bouffées et de le reprendre un peu à la fois, mais c'est facile à gérer au quotidien ou du moins beaucoup plus facile à gérer que ce que l'on utilise en thérapeutique dans la sclérose en plaques. Il n'y a pas de mésusage parce qu'il n'y a pas d'effet psychotrope. Bien sûr, cette balance CBD/THC est bien faite pour cela.

Aussi, les papiers scientifiques ont montré qu'il n'y avait pas d'atteinte cognitive, avec des tests notamment de vitesse de traitement d'information et des fonctions exécutives. La conduite automobile a été évaluée, etc., donc c'est bien. La tolérance est considérée indiscutablement comme très bonne et bien meilleure que ce qu'on fait en faisant un peu n'importe quoi avec nos médicaments.

En conclusion, l'efficacité est clairement démontrée dans cette étude SAVANT, robuste, dans les guidelines du papier princeps de l'European Academy of Neurology de 2014, qui a bien

précisé comment évaluer ces médicaments. Cela a été fait dans ces règles de l'Académie européenne de neurologie, avec tous les experts qui connaissent bien la spasticité de la SEP.

L'amélioration est cliniquement pertinente chez 77 % des patients, certes avec cette sélection des répondeurs, mais je rappelle que c'est ce que l'on fait en pratique. En pratique quotidienne, je l'utilise chez les patients belges parce qu'il y a les accords transfrontaliers. Je prescris SATIVEX à mes patients belges. J'ai six ou sept patients français qui vont l'acheter en Belgique. Je ne fais pas cette promotion. Je suis un fervent défenseur du service public en France, mais évidemment, en étant frontaliers, des patients vont acheter le SATIVEX en Belgique.

J'ai à peu près 50 % d'effet avec clairement des gens qui ont une amélioration dans leur quotidien, avec moins de douleurs, moins de spasmes, une mobilité plus facile. Il y a un enseignant qui sait utiliser à nouveau sa souris pour enseigner parce qu'il a moins de spasticité de la main. Il sait monter mieux dans sa voiture, etc. Je pourrais citer plein de petits exemples parce que je suis ici pour vous le montrer en tant que clinicien. Même si j'ai évalué SATIVEX dans les études princeps, là, c'est mon quotidien que je vois avec ces patients spastiques qui sont malheureusement rebelles.

Merci.

Michel Clanet, Vice-Président. - Merci, Patrick. Nous passons aux questions. Sylvie Chevret ?

Sylvie Chevret, membre de la CT. - Puisque vous m'avez nommée, je vais sortir du bois. Je dois avouer que votre démonstration me pose question puisqu'en fait, vous avez randomisé des malades qui étaient répondeurs, donc vous avez juste vérifié qu'ils répondaient une deuxième fois.

Pour moi, c'est presque plus une étude de concordance de niveau de réponse en étant un peu plus stringent. Effectivement, le taux de réponse chez ceux traités aurait pu être de 100 % puisque vous les avez sélectionnés sur leur capacité à répondre. Il est un peu plus faible parce qu'en dehors des phénomènes aléatoires, vous avez aussi choisi un critère plus stringent en demandant une variation de 30 % et non pas de 20 %, mais reconnaissez que ce que vous êtes en train de faire sur la partie randomisée, c'est vérifier chez les répondeurs qu'après arrêt du traitement, quand on le represcrit, ils répondent encore.

Patrick Vermersch. - Oui, mais le produit est évalué conformément à l'AMM. C'était l'idée de l'étude SAVANT par rapport à l'évaluation de 2014. Bien sûr, il faut revenir à l'histoire de cette étude SAVANT et à la façon dont elle a été montée en accord avec les recommandations de l'Académie européenne de neurologie et de médecine physique et de réadaptation pour évaluer ce type de produit. Il n'y a pas, à ma connaissance, d'alternative. Vous ne pouvez pas utiliser l'Ashworth ou l'Ashworth modifiée. Cela a été précisé dans les guidelines thérapeutiques.

Effectivement, on voit si le malade répond ou ne répond pas. On voit, quand on arrête, si effectivement il perd son effet thérapeutique, pour essayer d'éviter les effets carry-over au fil du temps du médicament quand on le randomise de nouveau placebo versus SATIVEX. Nous

avons discuté de ces inconvénients et je les connais. Pour la douleur, c'est pareil en neurologie.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Pourquoi n'avez-vous pas randomisé d'emblée contre placebo les 190 malades dans ce protocole ? C'est ma question. Ça aurait d'ailleurs pu être un schéma en cross-over puisque c'est un traitement symptomatique, ce qui aurait pu vous permettre d'économiser en effectifs, plutôt que d'avoir fait ce schéma qui, en définitive, a sélectionné les malades répondeurs pour les comparer après, en les divisant en deux, à un placebo.

Vous reconnaissez quand même que vous avez effectué une comparaison de l'efficacité de votre produit dans une population de répondeurs, et c'est le point majeur. C'est le premier point majeur, puisque j'en ai quelques autres dont vous n'avez pas parlé, qui pose la question de mon point de vue.

Patrick Vermersch.- Il faut reprendre le contexte. Le SATIVEX a une AMM. C'est clair. L'AMM est obtenue, le produit a été évalué par les instances européennes avec un rapport bénéfice/risque qui est jugé positif, d'où la prescription dans 14 pays, etc.

Ils n'ont pas voulu faire une étude supplémentaire dans le cadre de l'AMM. Ils ont voulu faire une étude dans le cadre habituel de prescription de SATIVEX. Ce n'est pas une étude qui a été menée en France pour essayer d'avoir quelque chose de spécifique à la France, d'ailleurs. Je le précise bien. L'AMM est obtenue par les études de Collin pivotales. Ils ont voulu repréciser. Moi, j'ai discuté avec les évaluateurs de SAVANT. Ils ont voulu repréciser l'amplitude d'effet avec un critère très stringent pour conforter les données qu'ils avaient.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ne lui faites pas dire ce qu'elle ne peut pas dire. On est en train d'étudier l'efficacité d'un produit chez des gens dont on sait qu'ils répondent. D'ailleurs, si vous parlez de l'éthique et de l'aspect éthique de la randomisation, alors s'ils répondent, je me demande s'il est éthique de les randomiser contre une absence de traitement.

Patrick Vermersch.- Ce sont des malades qui ne sont pas répondeurs, quand même. Ils n'ont pas d'alternative.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Non, mais vous avez sélectionné les répondeurs.

Patrick Vermersch.- Oui mais avant, la première partie.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je parle de la deuxième, maintenant. Pour la deuxième, vous avez sélectionné des répondeurs et tout d'un coup, vous les randomisez contre l'absence de traitement. Si vous me dites qu'on ne peut pas randomiser ce traitement contre aucun traitement, alors sur le fait de randomiser des gens qui répondent contre une absence de traitement, je peux aussi vous avancer un argument éthique un peu questionnant.

Patrick Vermersch.- Nos malades sont déjà très sous-traités, vous savez. On ne prescrit pas assez de traitements symptomatiques. C'est quelques semaines sur une maladie de trente ans, je ne positionne pas l'éthique à ce niveau-là. Nous n'en sommes malheureusement pas là en neurologie sur la prise en charge des traitements symptomatiques.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est vous qui avez parlé d'éthique. C'est pour cela.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je donne la parole au chef de projet.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous avez souligné l'importance de la prise en charge en première intention par un traitement physique. Il me semble que dans le rapport de l'étude, il était mentionné que la plupart des patients n'étaient pas suivis par un programme thérapeutique de médecine physique et réadaptation, puisque moins de 25 % des patients ont suivi des séances de physiothérapie. Confirmez-vous ce chiffre ?

Patrick Vermersch.- On a quand même fait des progrès considérables. Dans les Hauts-de-France, par exemple, 75 % des patients qui ont un handicap significatif ont une prise en charge rééducative. Le problème, c'est la qualité.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui. Là, je parle des patients qui étaient inclus dans l'essai. Je ne doute pas que ce soit mieux fait maintenant.

Patrick Vermersch.- Dans l'étude SAVANT, nous n'avons pas été impliqués.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- L'autre chose, c'est que vous parliez de spasticité focale. J'imagine qu'il n'y en avait pas dans cette étude puisque les traitements par toxine botulique n'étaient pas autorisés. Confirmez-vous qu'aucun patient n'avait de spasticité focale ?

Patrick Vermersch.- Peut-être, je suppose que les investigateurs ne les ont pas inclus puisque c'était dans les critères qu'il n'y ait pas d'indication de toxine botanique. Vous savez, la spasticité, cela fluctue d'un moment à l'autre et d'un jour à l'autre. C'est pour cela d'ailleurs que l'Ashworth modifiée ne peut pas être utilisée dans les études, cela n'a pas de sens pour nous. C'est pour cela que la NRS est utilisée. Le malade donne son point de vue sur l'ensemble des phénomènes spastiques.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- La dernière chose, c'est que j'avais justement l'impression qu'il allait y avoir ou qu'une étude était en cours avec justement des échelles validées dans l'indication.

Patrick Vermersch.- Effectivement, il y a une étude négative avec du nabiximols qui a été faite, mais avec simplement 68 patients.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous avez donc les résultats ?

Patrick Vermersch.- Il y a des résultats qui ont été présentés il n'y a pas longtemps à un meeting. Il s'agissait de 68 patients, des malades très variés dans leur amplitude de spasticité, avec un effet seuil majeur, puisqu'il faut vraiment, dans ces études, avoir une population extrêmement ciblée dont on connaît bien la spasticité modérée à sévère, et ce n'était pas du tout les résultats préliminaires chez 68 patients qui ont été annoncés avec la NRS. Si vous lisez l'article vous verrez que l'Ashworth modifiée n'est absolument pas adaptée, premièrement à la population et deuxièmement à ce type d'étude.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'était bien l'étude qui devait avoir lieu ?

Patrick Vermersch.- Effectivement. C'est la première étape. Elle va être complétée par 460 patients.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous allons vous laisser la parole pour conclure.

Jean-Michel Joubert.- Pour reprendre, je vais essayer de faire une demi-conclusion pour donner un tout petit élément de réponse à Madame Chevret.

Je suis d'accord que le design de l'étude peut être discuté. Simplement, je crois que l'idée qui a présidé était d'essayer de coller à l'AMM. Cela rend le choix compliqué, puisque quand on veut faire deux choix dans une étude on n'arrive jamais à faire bien les deux, mais je crois qu'il a voulu être fait dans cette étude à la fois le choix de comprendre et de définir le taux de réponse de la première période de 4 semaines que l'AMM a induite, et, chez ces réponders, puisque le traitement ne doit être poursuivi que chez ces réponders, d'essayer de mettre en évidence la quantité d'effet chez ces réponders tels que l'AMM les définit.

Effectivement, cela induit les critiques que vous faites et je les partage, je comprends bien, mais je ne crois pas que nous aurions pu faire autrement sur la démonstration de la quantité d'effet chez les malades réponders tels que l'AMM demande de les sélectionner. Je pense que c'est ce qu'ont essayé de faire les gens qui ont mis cette étude.

Cela ne répond pas à tout, j'en ai bien conscience, mais je crois que c'était l'idée. En tout cas pour les prescripteurs, du fait de savoir comment va marcher le médicament une fois qu'ils auront décidé de le mettre en route de façon chronique chez les « early responders » tels que le RCP les prévoit, au moins, on a une idée de la quantité d'effet par rapport au fait de ne pas le donner. Je crois que c'est ce qu'il faut à cet en tête.

Nous pourrions avoir de longues discussions mais pour conclure, en effet, Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs, je crois qu'au vu des éléments que nous avons rapidement exposés ici et que vous avez lus dans les détails, notre point de vue est d'appeler la commission à considérer que le nouvel avis ne devrait pas aboutir aux mêmes conclusions que l'avis de 2014 avec le package de données qui ont été présentées.

Nous sollicitons un SMR modéré pour ce médicament, comme d'ailleurs les autres traitements symptomatiques comme le baclofène, par exemple, même si je sais qu'il est très ancien, et une ASMR de niveau IV en prenant un certain nombre de critères de cette commission. Le besoin médical est fort, notamment en deuxième ligne de traitement, comme l'a rapporté Patrick Vermersch, puisqu'après échec des autres antispastiques, il n'y a rien. C'est un premier point.

D'ailleurs, le besoin médical est bien dit comme « partiellement couvert », c'est-à-dire incomplètement couvert dans votre projet d'avis, et il n'existe pas de comparateur.

Par ailleurs, le rapport efficacité/tolérance nous semble pour le moins modéré. Il existe une place très claire dans la stratégie, et c'est d'ailleurs très clairement indiqué dans l'avis.

Après, le SATIVEX apporte un progrès thérapeutique de niveau IV selon nous, mais je laisse bien sûr la commission prendre acte de son évaluation, pour les patients dans cette situation finalement un peu désespérée.

Je vous remercie et reste à votre écoute pour des questions.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je pense que nous avons fini les questions. Nous allons vous remercier et nous allons vous demander de nous laisser. Nous délibérerons en fonction de vos propos et de votre nouvelle présentation.

Laurence Faboumy.- Merci, Monsieur le Président. Mesdames et Messieurs, merci de votre écoute et nous vous laissons délibérer.

(Laurence Faboumy, Jean-Michel Joubert et Patrick Vermersch quittent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Sylvie, pour la petite histoire, il faut aller jusqu'au bout. C'est notre ami Alan Thompson, un professeur de rééducation et de neurologie londonien, qui avait fait la première étude de ce type de médicament dans une étude classique de comparaison et le résultat a été négatif. C'est donc par la suite que nous sommes descendus dans ce type d'approche avec un autre médicament symptomatique aussi, d'ailleurs. Quand on n'arrive pas à démontrer dans le global, on va chercher des répondeurs, et ensuite on randomise les répondeurs.

Il y a peut-être un petit groupe de patients qui en bénéficient. Il faut rappeler ce que nous avait dit aussi Gilles Edan. Le registre italien n'est pas mal fait, et il y a moitié des patients qui, au bout d'un an, arrêtent le traitement.

Il y a eu aussi une autre étude. Je n'ai pas posé la question, mais il y a une étude américaine en cours qui est une étude comparative, je crois un peu plus solide, sur 450 patients.

Il a parlé de 60 patients. Ce n'est pas la même chose. Je n'ai pas insisté parce que je n'ai pas trouvé qu'il y avait des éléments nouveaux qui nous permettraient de changer fondamentalement notre approche. Je pense que ce médicament apporte un petit plus, peut-être, à quelques patients.

Ce que je ne comprends pas, c'est qu'il a quand même un SMR. Il a un SMR faible et une ASMR V. Comme certainement beaucoup de laboratoires dans ces situations-là, ils n'ont pas voulu le commercialiser en France.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- J'avais exprimé le fait que les négociations n'avaient pas abouti. Ils veulent que je le supprime de mes observations, ce n'est pas un souci.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous pouvons le supprimer, ce n'est pas un problème, mais il n'y a pas de raison de changer, à mon sens. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Jean-Pierre ?

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Si je comprends bien, on a randomisé des non-répondeurs.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- La quantité d'effet paraît assez importante, et même si cela dure un an, si on avait des PROMs chez ces patients-là, peut-être qu'ils marqueraient leur satisfaction d'avoir un traitement symptomatique efficace sur la période.

Michel Clanet, Vice-Président.- Le problème est qu'effectivement, même si nous mettons un SMR modéré, je ne pense pas que cela changerait grand-chose. Je pense que ce qui changerait quelque chose, c'est que nous mettons une ASMR IV.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ce n'est pas ce qui m'a été dit par le laboratoire. J'en ai un peu parlé. C'est vrai que là, ils ont demandé un rehaussement du SMR et de l'ASMR, mais je pense qu'un SMR modéré simplifierait peut-être les choses pour eux.

Michel Clanet, Vice-Président.- Pas sur la négociation de prix. En tout cas, ce n'est pas notre sujet. La question est celle du maintien ou non, donc nous votons.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Alexandre Beauvils, pour la HAS.- Nous avons 16 votants pour ce vote. Nous avons 14 voix pour le maintien des précédentes conclusions et 2 voix contre le maintien. C'est donc un maintien des précédentes conclusions.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien.

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