

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
22 octobre 2014

Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 25 juin 2014 a fait l'objet d'une audition le 22 octobre 2014.

SATIVEX, solution pour pulvérisation buccale

Flacon 10 ml, B/3 (CIP : 34009 276 612 0 4)

Laboratoire ALMIRALL

DCI	Delta-9-tétrahydrocannabinol/cannabidiol
Code ATC (année)	N02BG10 (autres analgésiques et antipyrétiques)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« SATIVEX est indiqué dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) 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. »

SMR	faible
ASMR	Compte tenu des réserves émises sur le niveau de preuve des études réalisées et de la faible quantité d'effet observée, la Commission considère que 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	SATIVEX est un traitement d'appoint chez des patients insuffisamment soulagés par un traitement anti-spastique optimal. Le traitement ne sera pas poursuivi au-delà de 4 semaines si la réponse clinique est jugée insuffisante.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 8 janvier 2014 Etat membre de référence : Royaume-Uni Variation de type IB (rectificatif d'AMM du 27 mai 2014) : modifications mineures des rubriques 2. Composition, 4.5 Interactions, 5.2 Propriétés pharmacocinétiques, 6.3 durée de conservation PGR européen : étude observationnelle de tolérance Mesures additionnelles de minimisation des risques : suivi de pharmacovigilance et d'addictovigilance, information à destination des professionnels de santé concernés
Conditions de prescription et de délivrance	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

Classification ATC	2014 N Système nerveux N02 Analgésiques N02B Autres analgésiques et antipyrétiques N02BG Autres analgésiques et antipyrétiques N02BG10 Cannabinoïdes
--------------------	--

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics de la spécialité SATIVEX, solution pour pulvérisation buccale.

Cette spécialité est une solution transmuqueuse pour pulvérisation buccale d'un mélange de deux extraits de Cannabis sativa L, dosé à 2,7 mg de delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et 2,5 mg de cannabidiol (CBD).

Le décret n° 2013-473¹ du 5 juin 2013 modifiant les dispositions de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique permet dorénavant à l'ANSM d'octroyer une AMM pour des spécialités pharmaceutiques à base de cannabis et ses dérivés cannabinoïdes et autorise les opérations de fabrication, de transport, d'importation, d'exportation, de détention, d'offre, de cession, d'acquisition ou d'emploi relatives à ces spécialités.

¹ Décret n° 2013-473 du 5 juin 2013 modifiant en ce qui concerne les spécialités pharmaceutiques les dispositions de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique relatives à l'interdiction d'opérations portant sur le cannabis ou ses dérivés. JORF n°0130 du 7 juin 2013. Voir annexe.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« SATIVEX est indiqué dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) 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. »

04 POSOLOGIE

« SATIVEX doit être administré par voie buccale uniquement.

SATIVEX est utilisé associé aux traitements anti-spastiques déjà en cours.

Le traitement doit être instauré et contrôlé par un médecin spécialisé dans le traitement de cette population de patients.

Utilisation chez les adultes

Agiter le flacon pulvérisateur avant son utilisation et pulvériser le produit à différents endroits de la muqueuse buccale, en prenant soin de changer de site d'application à chaque utilisation.

Les patients devront être informés qu'une période pouvant aller jusqu'à deux semaines peut s'avérer nécessaire pour trouver la dose optimale et que des effets indésirables, le plus souvent des étourdissements, peuvent survenir au cours de cette période. Ces effets indésirables sont en général légers et disparaissent en quelques jours. Toutefois en fonction de la gravité et de l'intensité de ces effets, la nécessité du maintien de la dose en cours, de la réduction de cette dose ou de l'interruption, au moins temporaire, du traitement doit être envisagée.

Afin de minimiser la variabilité individuelle de la biodisponibilité, l'administration de SATIVEX devra, dans la mesure du possible, être standardisée par rapport à la prise alimentaire (voir rubrique 4.5). De plus, l'instauration ou l'arrêt d'un traitement concomitant pourrait nécessiter une nouvelle titration de la dose (voir rubrique 4.5).

Période de titration :

Une période de titration est nécessaire pour atteindre la dose optimale. Le nombre de pulvérisations ainsi que les heures d'administration varieront d'un patient à l'autre.

Le nombre de pulvérisations devra être augmenté chaque jour en suivant le schéma indiqué dans le tableau ci-dessous. La dose de l'après-midi/de la soirée devra être prise à n'importe quel moment entre 16h et le coucher.

Lors de son instauration, la dose du matin devra être prise à n'importe quel moment entre le réveil et 12h (midi). Le patient peut continuer d'augmenter progressivement la dose à raison d'une pulvérisation de plus par jour, jusqu'à un maximum de 12 pulvérisations par jour, jusqu'à ce qu'il obtienne un soulagement optimum des symptômes. Un intervalle d'au moins 15 minutes doit être respecté entre chaque pulvérisation.

Période d'entretien :

Après la période de titration, il est conseillé aux patients de maintenir la dose optimale établie. La dose médiane utilisée dans les essais cliniques réalisés chez les patients atteints de sclérose en plaques est de huit pulvérisations par jour. Une fois la dose optimale établie, les patients peuvent répartir les doses tout au long de la journée en fonction de leur réponse individuelle et de leur tolérance. Une augmentation ou une diminution de la posologie peut s'avérer pertinente en cas de modification de la sévérité de l'état du patient, de changement des médicaments concomitants, ou de survenue d'effets indésirables gênants. Des doses supérieures à 12 pulvérisations par jour ne sont pas recommandées.

Jour	Nombre de pulvérisations le matin	Nombre de pulvérisations l'après-midi	(Nombre total de pulvérisations par jour)
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

Evaluation par le médecin

Une évaluation complète de la sévérité des symptômes liés à la spasticité ainsi que de la réponse au traitement anti-spastique standard devra être effectuée avant l'instauration du traitement. SATIVEX est uniquement indiqué chez des patients présentant une spasticité modérée à sévère qui n'ont pas bien répondu aux autres traitements anti-spastiques. La réponse du patient à SATIVEX devra être évaluée après quatre semaines de traitement. En cas d'absence d'amélioration cliniquement significative des symptômes liés à la spasticité au cours de l'essai initial du traitement, le traitement par SATIVEX devra être arrêté. Dans les essais cliniques, une amélioration cliniquement significative a été définie comme une amélioration des symptômes liés à la spasticité d'au moins 20 % sur une échelle d'auto-évaluation numérique allant de 0 à 10 et cotée par le patient lui-même (voir rubrique 5.1). L'effet du traitement à long terme devra être réévalué périodiquement. [...]

Sujet âgé

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les sujets âgés, bien que des patients jusqu'à 90 ans aient été inclus dans les essais cliniques. Toutefois, chez les personnes âgées ayant davantage tendance à développer certains effets indésirables affectant le système nerveux central (SNC), une précaution particulière doit être nécessaire dans certains cas comme par exemple lors de la préparation de boissons ou d'aliments chauds.

Patient avec une insuffisance rénale ou hépatique sévères

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Toutefois, une exacerbation ou une prolongation des effets de SATIVEX est possible chez ces patients. Une évaluation clinique fréquente par un médecin est recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.4). »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{2,3,4}

La spasticité est un symptôme très fréquent dans la sclérose en plaques ; la quasi-totalité des patients seraient concernée au cours de l'évolution de leur maladie avec des manifestations spastiques plus ou moins sévères mais fréquemment gênantes, perturbant la fonction. Elle peut être utile chez certains patients en palliant la faiblesse motrice et en favorisant le maintien de

² Bensmail D, Vermersch P. Épidémiologie et évaluation clinique de la spasticité dans la sclérose en plaques. Revue neurologique 2012;168:S45-S50.

³ Traitements médicamenteux de la spasticité - Recommandations de Bonne Pratique - Afssaps, juin 2009.

⁴ Anti-spasticity agents for multiple sclerosis (Review) - The Cochrane Collaboration 2009.

certaines capacités fonctionnelles comme la capacité de transfert, mais le retentissement de ce symptôme est le plus souvent négatif. Son expression clinique est très variable. Elle peut aller d'une simple sensation de raideur ressentie par le patient lors de la marche ou de mouvements volontaires à une raideur majeure des quatre membres à un stade avancé de la SEP. Elle s'accroît en général avec l'évolution de la maladie mais peut parfois être sévère dès les premières années.

Une analyse détaillée de la situation clinique est nécessaire afin d'évaluer au mieux le rapport bénéfice/risque de tout traitement antispastique et de choisir la stratégie thérapeutique la plus adaptée. Les traitements médicamenteux ou chirurgicaux 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. Leurs effets indésirables ne sont pas négligeables.

L'administration intrathécale de baclofène ou les interventions chirurgicales (neurotonie, ténotomies, autres techniques neuro-orthopédiques) seront proposées à un stade évolué de la maladie.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les traitements cités en 06.1 et 06.2 sont mentionnés à titre informatif, SATIVEX étant indiqué dans le traitement des manifestations de la spasticité liée à une SEP en association à ces traitements antispastiques de référence.

06.1 Médicaments

Traitements par voie orale :

- Baclofène - LIORESAL, comprimé
- Dantrolène - DANTRIUM, gélule
- Tizanidine - SIRDALUD, comprimé
en ATU de cohorte (mai 2014) : Traitement de la spasticité due à des troubles neurologiques d'origine cérébrale ou médullaire en cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements antispastiques.
- Benzodiazépines - hors AMM
- Anti-épileptiques - hors AMM (traitements de la composante douloureuse de la spasticité)

Baclofène par voie intrathécale : LIORESAL solution injectable

Toxine botulique de type A par voie intra-musculaire : BOTOX / DYSPORT

NOM (Date de 1 ^{ère} AMM)	Libellé d'indication (date de l'AMM)	SMR
LIORESAL 10 mg, cp (16/12/97)	Contractures spastiques de la sclérose en plaques Contractures spastiques des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique) Contractures spastiques d'origine cérébrale	modéré RI 07/09/11
DANTRIUM, gélule (29/06/78)	Traitement des formes évoluées de spasticités d'origine pyramidale associées aux hémipariés, aux parapariés et à la sclérose en plaques. Le dantrolène est particulièrement utile aux patients dont la motricité résiduelle est bonne et chez lesquels la spasticité est un obstacle important à la réadaptation fonctionnelle.	modéré RI 08/09/10
LIORESAL, sol. injectable Réservé à l'usage hospitalier (26/09/94)	<u>Adulte</u> : Traitement de la spasticité chronique sévère associée à une sclérose en plaques, à des lésions d'origine médullaire ou cérébrale après échec des traitements anti-spastiques par voie orale (y compris le baclofène oral) ou effets indésirables trop importants aux doses efficaces par voie orale. [...]	Important
BOTOX Réservé à l'usage hospitalier (22/08/2000)	<u>Adultes</u> Traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez: - les patients blessés médullaires - les patients atteints de sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel [...] <u>Adultes et enfants de 2 ans et plus (01/08/05)</u> Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs.	Important EIT (06/09/06)
DYSPORT Réservé à l'usage hospitalier (11/10/93)	<u>Adultes</u> [...] Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs. (08/09/2005) [...]	Important EIT (06/09/06)

RI : renouvellement d'inscription

06.2 Autres technologie de santé

- Kinésithérapie, rééducation, ergothérapie, appareillage
- Neurochirurgie (neurotomie, ténotomie, radicotomie...), chirurgie orthopédique
- Application locale d'alcool ou phénol (hors AMM)

Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent de SATIVEX dans son indication.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Prise en charge de SATIVEX au niveau international :

Pays	Date de l'AMM	PRISE EN CHARGE (dans l'indication)
		Conditions particulières
Royaume-Uni	16/06/2010	Remboursement
Espagne	20/07/2010	Remboursement (dispensation hospitalière)
Allemagne	18/05/2011	Remboursement
Danemark	06/06/2011	Remboursement individuel
Autriche	19/01/2012	Remboursement individuel
Norvège	22/08/2012	Remboursement individuel
Suisse	22/11/2013	Remboursement individuel
Liechtenstein	22/11/2013	Remboursement individuel
Italie	09/04/2013	Remboursement (prescription et dispensation hospitalières)
République Tchèque	06/04/2011	Refus
Pays-Bas	18/07/2012	
Finlande	22/11/2012	
Portugal	19/06/2012	Evaluation en cours
Belgique	21/08/2012	Evaluation en cours
Irlande	11/07/2014	Evaluation en cours
Suède	15/12/2011	Dossier non soumis
Islande	19/07/2012	
Slovaquie	12/06/2012	
Pologne	12/12/2012	
Luxembourg	01/01/2013	
Canada	15/04/2005	
Nouvelle-Zélande	22/10/2010	Utilisation compassionnelle
Israël	14/02/2012	Assurances privées
Australie	26/11/2012	Refus
Koweït	11/07/2013	Non commercialisé

Au Canada et en Israël, le produit a aussi une AMM dans les douleurs neuropathiques dues à une sclérose en plaques. Au Canada, une AMM a été octroyée dans le traitement analgésique d'appoint chez l'adulte ayant un cancer avancé.

Deux analogues synthétiques du THC ont une AMM hors Europe :

- MARINOL (dronabinol) : USA, Canada, Afrique du Sud, Australie
- CESAMET (nabilone) : Canada, Australie, Royaume-Uni

Le dronabinol est disponible en France dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative, accordée en 2003. L'ANSM a enregistré 95 demandes d'ATU en 2013 pour ce produit. Depuis le 1^{er} janvier 2014, 105 demandes ont été enregistrées dont 77 instaurations de traitement, instaurations de traitement essentiellement réalisées pour des douleurs neuropathiques.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité⁵

Trois études de phase III ont été réalisées (études GWMS 0106, GWCL 0403 et GWSP 0604) dans l'indication. Ces études de supériorité, randomisées, en double-aveugle, ont comparé l'efficacité et la tolérance de SATIVEX à celles du placebo chez des patients ayant une sclérose en plaques (SEP) documentée. L'utilisation de cannabis ou de cannabinoïdes dans les jours précédant l'inclusion était un critère de non-inclusion.

Deux échelles de mesure de la spasticité sont classiquement utilisées par les cliniciens en pratique quotidienne, l'échelle d'Ashworth (Ashworth, 1964 ; Bohannon et al, 1986⁶) et l'échelle de Tardieu (Tardieu, 1954). Ces échelles mesurent la résistance survenant lors d'un étirement passif du muscle étudié. L'échelle d'Ashworth modifiée⁷ évalue davantage la raideur à l'étirement d'un groupe musculaire que la spasticité. Cette échelle a des limites : elle ne tient pas compte du caractère vitesse-dépendant de la spasticité et sa reproductibilité inter-examineur est considérée comme faible.

Dans les études décrites ci-dessous, une approche différente de l'évaluation de la spasticité^{8,9} a été utilisée. Il s'agit d'une auto-évaluation réalisée par le patient, à l'aide d'une échelle numérique cotée de 0 à 10 (EEN-11) : 0 = pas de spasticité, 10 = spasticité la pire qui soit). Le patient évalue à heure constante durant 7 jours consécutifs la sévérité moyenne de la spasticité ressentie dans les 24 heures précédentes. Une corrélation modérée entre cette échelle et les échelles d'Ashworth et de Tardieu a été montrée. La fiabilité test-retest a été jugée bonne.

⁵ Public Assessment Report - Decentralised Procedure - Sativex Oromucosal Spray.

⁶ Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1987;67:206-7.

⁷ Score de 0 à 4 (0, 1, 1+, 2, 3, 4) - score 0 : pas d'augmentation du tonus musculaire, score 4 : l'articulation concernée est fixée en flexion ou en extension (abduction ou adduction).

⁸ Farrar JT, Troxel AB, Stott C et al. Validity, reliability and clinical importance of change in a 0-10 numeric rating scale measure of spasticity: A post-hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2008;30:974-85.

⁹ Anwar K, Barnes MP. A pilot study of a comparison between a patient scored numeric rating scale and clinician scored measures of spasticity in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation* 2009;24:333-40.

8.1.1 Etude GWMS 0106¹⁰

Type d'étude	Etude de supériorité randomisée (ratio 2:1), en double aveugle, contrôlée versus placebo
Début et fin de l'étude	12 juin 2002 - 30 mars 2004
Lieu de l'étude / centres	Royaume-Uni (8 centres), Roumanie (4 centres)
Critères d'inclusion	SEP documentée Age > 18 ans Spasticité au niveau d'au moins deux groupes de muscles avec un score de 2 ou plus à l'échelle d'Ashworth Spasticité insuffisamment soulagée par le traitement anti-spastique en cours avant l'inclusion Traitement antispastique stable dans les 30 jours précédant l'inclusion
Traitements	THC 2,7 mg + CBD 2,5 mg délivrés par pulvérisation de 100 µl (solution d'éthanol et de propylène glycol) ou placebo Auto-titration par le patient Doses maximales tolérées : 8 pulvérisations / 3 heures et 48 pulvérisations / 24 heures
Critères d'évaluation	<u>Critère principal modifié par amendement (2 décembre 2003)*</u> : Variation du score de spasticité moyen calculé sur 7 jours à 6 semaines de traitement par rapport au score moyen calculé sur 7 jours initial. Ces scores ont été recueillis quotidiennement par le patient à l'aide d'une échelle d'évaluation numérique de 11 points (EEN-11). Hypothèse : Différence de 1 point (écart-type 2,1) <u>Parmi les critères secondaires</u> : - Pourcentages de répondeurs (diminutions du score EEN-11 \geq 30% et \geq 50%) - Echelle d'Ashworth modifiée - Echelle ordinale de la fréquence des spasmes (score de 0 à 4) - Index de motricité - Impression global de changement du patient (score de 1 à 7)

* Le score à l'échelle d'Ashworth était initialement le critère d'évaluation principal d'efficacité et a été remplacé par le score à l'EEN-11.

Résultats de l'étude :

Au total, 189 patients, d'âge moyen 49 ans, ont été randomisés (ratio 2:1) : THC/CBD (n=124), placebo (n=65). La durée moyenne de la maladie était de 13 ans (0,5 - 41) ; 42% d'entre eux avaient antérieurement utilisé du cannabis.

Parmi les patients inclus, 75% des patients du groupe THC/CBD et 65% des patients du groupe placebo ont reçu au moins un traitement concomitant antispastique au cours de l'étude : baclofène 42%, dantrolène et dérivés 4%, tizanidine 21%, benzodiazépines 20%, gabapentine 8%, toxine botulique 2%.

Quinze patients ont arrêté prématurément le traitement avant la fin de la période en double aveugle : 12 dans le groupe THC/CBD (événement indésirable 6, retrait de consentement 4, non-observance 1 ; perdu de vue 1) et 3 dans le groupe placebo (événement indésirable 1 ; déviation au protocole 1 ; décision administrative 1).

Au total, 184 patients ont été analysés en ITT. Cinq patients ont été exclus de l'analyse : 3 patients n'ont pas eu d'évaluation initiale, 2 patients n'ont pas eu d'évaluation sous traitement. La durée

¹⁰ Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. Eur J Neurol 2007;14:290-6.

médiane d'exposition a été de 42 jours. Le nombre médian de doses journalières a été de 7 dans le groupe THC/CBD et de 13 dans le groupe placebo.

Résultats de l'analyse en intention de traiter

Critères d'évaluation	THC / CBD n=120	Placebo n=64	p
Score de spasticité initial	5,49 (1,91)	5,39 (1,91)	
Variation moyenne	-1,18	-0,63	
Différence vs placebo*	-0,52 (-1,03 ; -0,004)		0,048
% de répondeurs (diminution ≥ 30%)	40,0%	21,9%	
Différence vs placebo (IC 95%)	18,1% (4,73 ; 31,52)		
OR (IC 95%)	OR 2,38 (1,21 ; 4,91)		0,014
% patients (diminution score ≥ 50%)	17,5%	9,4%	
Score d'Ashworth initial	2,41 (0,45)	2,44 (0,41)	
Variation moyenne	-0,64	-0,53	
Différence vs placebo*	-0,11		ns
Fréquence des spasmes initiale	2,27 (1,13)	2,54 (1,13)	
Variation moyenne	-0,39	-0,22	
Différence vs placebo*	-0,17		ns

* ANCOVA ajustée sur le traitement, le centre et le score initial de spasticité

Les résultats sur les autres critères secondaires n'ont pas montré de différence entre le produit et le placebo.

8.1.2 Etude GWCL 0403¹¹

Type de l'étude	Etude de supériorité randomisée (ratio 1:1), en double aveugle, contrôlée versus placebo
Début et fin de l'étude	9 mars 2005 - 20 décembre 2005
Lieu de l'étude / centres	Royaume-Uni (15 centres), Roumanie (8 centres)
Critères d'inclusion	SEP documentée > 6 mois et des signes de spasticité > 3 mois Age > 18 ans Score moyen de spasticité à l'EEN-11, mesuré sur 6 jours, d'au moins 4 points Spasticité insuffisamment soulagée par le traitement anti-spastique en cours Traitement antispastique stable dans les 30 jours précédant l'inclusion
Traitements	THC 2,7 mg + CBD 2,5 mg délivrés par pulvérisation de 100 µl (solution d'éthanol et de propylène glycol) ou placebo Auto-titration par le patient Doses maximales tolérées : 8 pulvérisations / 3 heures et 24 pulvérisations / 24 heures
Critères d'évaluation	<u>Critère principal d'évaluation</u> : Variation du score de spasticité moyen calculé sur 14 jours à 6 semaines de traitement par rapport au score moyen calculé sur 7 jours initial. Ces scores ont été recueillis quotidiennement par le patient à l'aide d'une échelle d'évaluation numérique de 11 points (EEN-11). Hypothèse : Différence de 0,75 point (écart-type 2) <u>Parmi les critères secondaires</u> : - Pourcentages de répondeurs (diminutions du score EEN-11 ≥ 30% et ≥ 50%) - Echelle d'Ashworth modifiée - Impression globale de changement de l'aidant (score de 1 à 7) - Temps de marche sur 10 m - Index de Barthel

Résultats de l'étude :

Au total, 337 patients, d'âge moyen 48 ans, ont été randomisés : THC/CBD (n=167), placebo (n=170). La durée moyenne de la maladie était de 15 ans avec un score EDSS moyen de 6. La durée moyenne des symptômes de spasticité était de 8 ans. Parmi les patients inclus, 24 % avaient antérieurement utilisé du cannabis.

Le pourcentage de patients qui ont continué leur traitement antispastique et leur traitement de fond au cours de l'étude a été de 89% :

- traitements antispastiques : baclofène 52%, tizanidine 22%, gabapentine 8%, benzodiazépine 22%, dantrolène 2%, tolpérisone 1% ;
- traitements de fond : azathioprine 29%, méthylprednisolone 23% prednisone 20%, interféron 21%, acétate de glatiramère 7%, cyclophosphamide 6%.

Trente-deux patients ont arrêté prématurément le traitement avant la fin de la période en double aveugle 17 patients (10%) dans le groupe THC/CBD (événement indésirable 9, retrait de consentement 2, autre 3, manque d'efficacité 2, perdu de vue 1) ; 15 patients (8%) dans le groupe placebo (événement indésirable 5, manque d'efficacité 4, perdu de vue 2, autre 2, retrait de consentement 1, grossesse 1).

¹¹ Collin C, Ehler E, Waberszinek G et al. (2010). A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurological Research* 2010;32:451-9.

Au total, 335 patients ont été analysés en ITT. Deux patients ont été exclus de l'analyse. La durée médiane d'exposition a été de 87 jours. Le nombre médian de doses journalières a été de 8,5 dans le groupe THC/CBD et de 15,4 dans le groupe placebo.

Résultats de l'analyse en intention de traiter (patients ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant été évalués sous traitement)

Critères d'évaluation	THC / CBD n=166	Placebo n=169	p
Score de spasticité initial	6,77	6,48	
Variation moyenne	-1,05	-0,82	
Différence vs placebo*	-0,23 (-0,59 ; 0,14)		ns
% de répondeurs (diminution du score \geq 30%)	31%	25%	
Différence vs placebo (IC 95%)	6% (-4 ; 15)		ns
OR (IC 95%)	1,34 (0,83 ; 2,17)		
% de répondeurs (diminution du score \geq 50%)	13%	11%	
Différence vs placebo (IC 95%)	2% (-5 ; 9)		ns
OR (IC 95%)	1,21 (0,62 ; 2,37)		

* ANCOVA covariante score initial de spasticité, facteurs d'ajustement sur le traitement, centre, statut ambulatoire

Les résultats sur les autres critères secondaires n'ont pas montré de différence entre le produit et le placebo.

8.1.3 Données d'efficacité groupées des deux études (GWMS 0106 / GWCL 0403)

L'analyse groupée des variations de scores de spasticité des deux études a montré une différence entre le produit et le placebo de -0,34 point (IC 95% [-0,64 ; -0,04], $p=0,027$) sur les variations moyennes des scores de spasticité 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, $p=0,015$).

8.1.4 Etude GWSP 0604¹²

Le protocole de l'étude GWSP 0604 est fondé sur l'hypothèse qu'une diminution d'au moins 20% du score à l'échelle numérique EEN-11 à 4 semaines de traitement par l'association THC/CBD est prédictive d'une réponse cliniquement pertinente (diminution de 30% du score) après 16 semaines de traitement. Cette hypothèse était suggérée par l'analyse rétrospective des données de l'étude GWCL 0403 : 94% des patients ayant été « répondeurs » (diminution de 30% du score EEN-11) à 14 semaines avaient eu une diminution du score EEN-11 de 20% pendant les 4 premières semaines de traitement.

Type de l'étude	Etude de supériorité randomisée (ratio 1:1), double aveugle, contrôlée versus placebo
Début et fin de l'étude	Janvier 2008 - 30 janvier 2009
Lieu de l'étude / centres	Royaume-Uni (17 centres), Espagne (11), Pologne (10), République Tchèque (8), Italie (5)
Critères d'inclusion	SEP documentée > 6 mois avec des signes de spasticité > 3 mois Age > 18 ans Score moyen de spasticité à l'EEN-11, mesuré sur 6 jours, d'au moins 4 points Spasticité insuffisamment soulagée par le traitement anti-spastique en cours Traitements antispastique / traitement de fond stables dans les 30 jours précédant l'inclusion
Traitements	Deux périodes de traitement : - Période de pré-inclusion simple aveugle (patient) : THC/CBD pendant 4 semaines - Période randomisée en double-aveugle chez les patients ayant une diminution d'au moins 20% du score à l'EEN-11 à l'issue de la période de pré-inclusion : THC/CBD versus placebo pendant 12 semaines THC 2,7 mg + CBD 2,5 mg délivrés par pulvérisation de 100 µl (solution d'éthanol et de propylène glycol) Auto-titration par le patient (14 premiers jours) Doses maximales tolérées : 12 pulvérisations / 24 heures
Critères d'évaluation	<u>Critère principal d'évaluation</u> : Variation du score de spasticité moyen calculé sur 7 jours à 16 semaines de traitement par rapport au score moyen calculé sur 7 jours initial. Ces scores ont été recueillis quotidiennement par le patient à l'aide d'une échelle d'évaluation numérique de 11 points (EEN-11). Hypothèse : Différence de 0,75 point (écart-type 1,6) <u>Parmi les critères secondaires</u> : - Pourcentages de répondeurs (diminutions du score EEN-11 ≥ 30% et ≥ 50%) - Echelle d'Ashworth modifiée - Echelle ordinale de la fréquence des spasmes - Index de motricité - Impression globale de changement du patient (score de 1 à 7) - Impression globale de changement du médecin (score de 1 à 7) - Impression globale de changement de l'aidant (score de 1 à 7) - Score d'évaluation des perturbations du sommeil, Temps de marche sur 10m, index de Barthel.

¹² Novotna A., Mares J., Ratcliffe S., Novakova I., Vachova M., Zapletalova O. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols (Sativex), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. Eur J Neurol 2011;18:1122-31.

Résultats de l'étude :

Au total, 572 patients ont été inclus dans la période de pré-inclusion simple aveugle de 4 semaines. Trois cent trente et un patients (58%) n'ont pas été randomisés : 278 ne répondaient pas aux critères d'inclusion, 53 n'ont pas été randomisés pour d'autres raisons (dont événements indésirables 29, retrait du consentement 10, efficacité insuffisante 5). Parmi les patients inclus dans l'étude, 85% recevaient au moins un traitement concomitant antispastique au cours de cette période : baclofène 54%, tizanidine 22%, benzodiazépines et dérivés 24%, antiépileptiques 23%, dérivés de l'adamantane 13% et 56% recevaient un traitement de fond de la maladie.

Parmi les patients non randomisés, 50% avaient une amélioration du score EEN-11 de moins de 5% et 41% une amélioration comprise entre 5 et 20%.

Au total, 241 patients, d'âge moyen 49 ans, ont été randomisés : THC/CBD (n=124), placebo (n=117). La durée moyenne de la maladie était de 13 ans (1,5 - 42) avec un score EDSS moyen de 6 points (1,5 à 9). La durée moyenne des symptômes de spasticité était de 8 ans. 18 % d'entre eux avaient antérieurement utilisé du cannabis dans l'année précédant l'inclusion.

Chez ces patients, le score moyen initial à l'EEN-11 à l'inclusion était de 6,9 points ($\pm 1,25$). Après 4 semaines de traitement en simple aveugle par THC/CBD, ce score moyen a été de 3,9 points ($\pm 1,51$).

Au cours de la période en double-aveugle, 89% des patients ont reçu au moins un traitement concomitant antispastique : baclofène 58%, tizanidine 17%, benzodiazépines et dérivés 22%, antiépileptiques 24%, dérivés de l'adamantane 13%. Soixante-deux pour cent des patients recevaient un traitement de fond de la maladie.

Dix-sept patients ont arrêté prématurément le traitement avant la fin de la période en double aveugle : 15 patients (12%) dans le groupe THC/CBD (événement indésirable 8, retrait de consentement 3, grossesse 1 ; progression de la maladie, autre 1) ; 2 patients (2%) dans le groupe placebo (retrait de consentement 2).

La durée médiane d'exposition a été de 45 jours. Le nombre médian de doses journalières au cours de l'étude a été de 9 dans les deux groupes de traitement.

Résultats de l'analyse en intention de traiter (patients ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant été évalués sous traitement)

Critères d'évaluation	THC / CBD n=124	Placebo n=117	p
Score de spasticité initial	3,87	3,92	
Variation moyenne	-0,19	0,64	
Différence vs placebo*	-0,84 (-1,29 ; -0,40)		0,0002
% de répondeurs (diminution \geq 30%)	74%	51%	
Différence vs placebo (IC 95%)	23% (0,11 ; 0,35)		
OR (IC 95%)	OR 2,73 (1,59 ; 4,69)		0,0003
% patients (diminution score \geq 50%)	45%	33%	
Différence vs placebo (IC 95%)		12%	ns
Score d'Ashworth initial	22,1 (14,82)	20,8 (13,28)	
Variation moyenne	0,08	1,83	
Différence vs placebo		-1,75	ns
Fréquence des spasmes initiale	5,61 (9,09)	5,29 (7,30)	
Variation moyenne	0,03	2,56	
Différence vs placebo		-2,53	0,005

* ANCOVA covariante score initial de spasticité, facteurs d'ajustement sur le traitement, centre, statut ambulatoire

Les variations des scores à l'échelle d'évaluation numérique des perturbations du sommeil ont différé entre les deux groupes : -0,13 sous THC/CBD versus 0,75 sous placebo.

L'impression globale de changement du patient a été qualifiée comme étant améliorée (score de 1 à 3) chez 77% des patients du groupe THC/CBD (versus 61% du groupe placebo), celle du médecin chez 78% des patients du groupe THC/CBD (versus 54% du groupe placebo).

Les résultats sur les autres critères secondaires (Index de motricité, Temps de marche sur 10m, Index de Barthel, Echelles de qualité de vie) n'ont pas montré de différence entre les deux groupes de traitement.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études de phase III¹³

Le profil de tolérance du produit a été établi à partir des données des 3 études cliniques de phase III contrôlées versus placebo (GWMS 0106, GWCL 0403, GWSP 0604) incluant les périodes d'extension de ces études.

Un total de 805 patients a été exposé au produit au cours des périodes contrôlées de ces études pendant une durée d'exposition moyenne de 67 jours à une dose journalière moyenne de 9,1 pulvérisations par jour versus 13,7 pulvérisations chez les patients traités par le placebo. 59% d'entre eux ont un âge compris entre 46 et 65 ans.

Les traitements concomitants les plus fréquents comportaient : baclofène 41%, amitriptyline 12%, gabapentine 15%, benzodiazépine 16%, opioïdes 19% et opioïdes forts 9%.

Soixante-dix-huit pour cent des patients ont présenté au moins un événement indésirable (EI) sous THC/CBD (n=805) versus 66,4% sous placebo (n=741). Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement pour événement indésirable est de 9,8% sous THC/CBD et de 4,7% sous placebo.

Parmi les événements indésirables survenus sous THC/CBD avec une fréquence supérieure à celle observée sous placebo, ont été rapportés principalement :

- vertiges (6,5% vs 2,0%), vision trouble (1,9% vs 0,4%)
- troubles gastro-intestinaux : sécheresse buccale (6,1% vs 3,1%), nausées (9,6% vs 5,7%), diarrhée (5,5% vs 3,9%), constipation (2,4% vs 0,5%)
- troubles généraux : fatigue (12,5% vs 8,4%), asthénie (5,6% vs 3,1%), sensations d'ivresse ou "d'être anormal" (5,4% vs 0,9%) ; chute (1,5% vs 0,5%) ; anorexie (2,1% vs 0,7%) ; augmentation de l'appétit (1,4% vs 0,4%)
- troubles neuropsychiques : étourdissements (25% vs 8,2%), somnolence (8,2% vs 2,3%), trouble de l'attention (3,9% vs 0,1%), dysgueusie (3,1% vs 0,8%), trouble de l'équilibre (2,9% vs 1,8%), dysarthrie (2,0% vs 0,4%), léthargie (1,5% vs 0,7%), trouble de la mémoire/amnésie (2,5% vs 0,4%) ; parmi les troubles psychiatriques - désorientation (4,1% vs 0,8%), humeur euphorique (2,2% vs 0,9%), dissociation (1,7% vs 0,1%).

Parmi les événements indésirables qualifiés de sévères, survenus chez 15,3% des patients dans le groupe THC/CBD (versus 8,5% dans le groupe placebo) des étourdissements (2,9% vs 0,4%) et une asthénie (1,1% vs 0,3%) ont été rapportés chez plus de 1% des patients.

Les événements graves ont été rapportés chez 4,6% des patients traités par THC/CBD et 3,2% des patients traités par placebo.

¹³ MHRA - Public Assessment Report - Decentralised procedure - Sativex Oromucosal Spray - May 2010.

8.2.2 Extension en ouvert des études de phase III¹⁴

Au total, 1 016 patients ont débuté ou poursuivi un traitement par THC/CBD en ouvert. L'exposition moyenne a été de 215 jours, soit 598 patient-années. La dose journalière moyenne a été de 4 pulvérisations par jour.

L'incidence des événements indésirables a été de 67,5%. L'incidence des événements qualifiés de sévères a été de 21,3% ; nausées (1,4%), diarrhée (1,9%), vomissements (1,7%), asthénie (1,1%) et étourdissements (1,4%) ont été les événements les plus fréquents. Un événement grave a été rapporté chez 8,3% des patients.

8.2.3 Etude GWSP 0702¹⁵

L'étude d'efficacité GWSP 0702 randomisée double aveugle versus placebo a été réalisée chez des patients ayant une SEP et recevant un traitement par SATIVEX depuis au moins 12 semaines. Trente-six patients ont été randomisés sur une période de traitement de 4 semaines : SATIVEX (n=18), placebo (n=18). La durée moyenne de traitement antérieur par SATIVEX était de 3,6 ans, la dose moyenne de 8 pulvérisations par jour. Seize patients (89%) ont arrêté le traitement dans le groupe placebo (événements indésirables 44%, retrait de consentement 6%, autre 39%), entre le 1^{er} et le 7^{ème} jour pour 56% d'entre eux. Trois patients (17%) ont arrêté le traitement dans le groupe SATIVEX (événements indésirables 6%, autre 11%).

8.2.4 Données de pharmacovigilance¹⁶

SATIVEX est commercialisé depuis avril 2005 au Canada et depuis juin 2010 en Europe. Au 15 avril 2013, l'exposition post-commercialisation et à usage compassionnel du produit est estimée à 19 145 patients-années.

Le dernier rapport périodique de pharmacovigilance n'a pas mis en évidence de nouveau signal. Figurant parmi les mises en garde spéciales du résumé des caractéristiques du produit on peut citer : le risque accru de chutes lié aux effets indésirables du traitement ou à l'association avec un myorelaxant tel que le baclofène ou une benzodiazépine ; le risque de lésions de la muqueuse buccale au niveau du site d'application du produit ; la survenue éventuelle de modifications de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle ou d'étourdissements lors de la titration et de symptômes psychiatriques au cours du traitement.

Le PGR mentionne la nécessité de recueillir des données de tolérance supplémentaires notamment dans l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale, l'épilepsie, les maladies cardiovasculaires et chez le sujet âgé.

08.3 Résumé & discussion

Une première étude (GWMS 0106) en double aveugle versus placebo a été réalisée chez 189 patients ayant une SEP et insuffisamment soulagés par leur traitement anti-spastique. Une différence sur le score de spasticité à l'EEN-11 (critère principal d'évaluation) de -0,52 point [-1,03 ; -0,004], p=0,048 a été observée à 6 semaines de traitement entre le groupe THC/CBD et le groupe placebo. Cette différence est inférieure à l'hypothèse définie dans le protocole. Une différence de 18% a été observée entre les deux groupes concernant les pourcentages de patients

¹⁴ MHRA - Public Assessment Report - Decentralised procedure - Sativex Oromucosal Spray - May 2010.

¹⁵ Notcutt W, Langford R, Davies P et al. A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex (nabiximols). Multiple Sclerosis Journal 2012;18:219-28.

¹⁶ Données issues du PSUR n° 16 (16 octobre 2012 - 15 avril 2013).

répondeurs au traitement (réduction du score EEN-11 \geq 30%). Une deuxième étude (GWCL 0403) en double aveugle versus placebo réalisée chez 337 patients n'a pas mis en évidence de différence versus placebo sur le même critère principal d'évaluation à 14 semaines de traitement (-0,23 [-0,59 ; -0,14], ns). L'analyse groupée de ces deux études a montré une différence de pertinence clinique discutable entre le groupe traité et le groupe placebo à 6 semaines de traitement (-0,34 point [-0,64 ; -0,04], $p=0,027$).

L'étude GWSP 0604, en double aveugle versus placebo, a inclus 572 patients insuffisamment soulagés par leur traitement anti-spastique dont le score moyen initial à l'EEN-11 était d'au moins 4 points. Au total, 241 patients ont été randomisés, soit 42% des patients inclus dans l'étude. Ces patients avaient été sélectionnés sur la réduction d'au moins 20% du score de spasticité à l'EEN-11 au cours d'une première période de traitement par THC/CBD. Au cours de cette période de présélection, la variation moyenne des scores à l'EEN-11 chez ces patients avait 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 à 14 semaines de traitement a été de -0,84 point [-1,29 ; -0,40] $p=0,0002$. Cette différence correspond à l'hypothèse de 0,75 point définie dans le protocole. Ces résultats témoignent de l'importance de l'effet placebo dans la réponse au traitement par THC/CBD au cours de la période de présélection.

Le traitement d'appoint par THC/CBD a permis d'obtenir une amélioration cliniquement pertinente de la spasticité (réduction du score EEN-11 \geq 30%) chez environ 10% des patients inclus dans l'étude.

On peut noter que l'optimisation préalable de la prise en charge médicamenteuse ou non de la spasticité avant inclusion et mise sous traitement des patients n'est pas discutée dans ces études.

Au cours de ces études contrôlées versus placebo, les pourcentages de patients ayant présenté au moins un événement indésirable ont été de 77% versus 66% et les pourcentages d'arrêts de traitement pour événement indésirable de 9,8% versus 4,7%, plus élevés sous THC/CBD que sous placebo. Les événements indésirables les plus fréquents ont été des événements neuropsychiques (étourdissements, somnolence/fatigue) et gastro-intestinaux (nausées, sécheresse buccale).

08.4 Programme d'études

Dans le cadre du plan de gestion des risques européen, une étude observationnelle de tolérance est en cours au Royaume-Uni et en Allemagne. L'objectif de cette étude est de recueillir les données de tolérance d'environ 3 000 patients traités par SATIVEX. Il est prévu d'inclure dans ce programme des patients qui seront traités en France. Un suivi de tolérance semblable est en cours en Espagne.

Au cours de ces recueils d'événements indésirables l'accent est mis sur la surveillance de risques identifiés (troubles de la mémoire, troubles psychiatriques et psychologiques) et de risques potentiels (idées suicidaires/suicide, risques lors de la conduite de véhicule, mésusage, abus/dépendance/syndrome de sevrage, chutes, utilisation hors AMM).

La commercialisation de SATIVEX en France sera accompagnée de mesures de minimisation des risques et d'un suivi de pharmacovigilance et d'addictologie mis en place par l'ANSM.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La spasticité liée à la sclérose en plaques fait partie d'une symptomatologie plurifactorielle. Afin d'optimiser sa prise en charge, son évaluation doit être globale et doit impérativement comprendre une évaluation des symptômes associés (déficience motrice, rétractions musculaire, syndrome cérébelleux...) et de son retentissement fonctionnel.

SATIVEX est un traitement d'appoint chez des patients insuffisamment soulagés par un traitement anti-spastique optimal. Le traitement ne sera pas poursuivi au delà de 4 semaines si la réponse clinique est jugée insuffisante.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► La spasticité comprend à la fois des manifestations hypertoniques proprement dites et des manifestations phasiques (clonus et spasmes musculaires) déclenchées épisodiquement spontanément ou lors de mouvements volontaires. Ce symptôme peut dégrader la fonction de la marche aggravant le risque de chute et entraver la fonction de préhension. Elle peut retentir défavorablement sur les transferts, les soins de nursing, l'habillage et la toilette. Elle peut favoriser le développement de rétractions péri-articulaires douloureuses, sources de déficiences et d'inconfort supplémentaires. Le retentissement de la spasticité peut être important en termes de qualité de vie.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité est modeste dans l'indication.

► SATIVEX est un traitement d'appoint des manifestations de la spasticité liée à une SEP chez des patients insuffisamment soulagés par les traitements antispastiques de référence. Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse dans l'indication.

► Intérêt de santé publique :

La sclérose en plaques (SEP) affecte aujourd'hui entre 70 000 et 90 000 patients en France, avec une incidence annuelle probable de 4 à 6 pour 100 000 habitants¹⁷ et est la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune. La gravité de la maladie tient aux incapacités qu'elle entraîne, à leur retentissement sur la qualité de vie et leur impact socio-économique. Le poids en termes de santé publique représenté par la SEP est considéré comme modéré, y compris dans la sous-population de patients relevant de l'indication de SATIVEX.

Réduire les limitations fonctionnelles induites par la sclérose en plaques et améliorer la qualité de vie des patients atteints de la maladie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 65 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques 2007-2011).

Les résultats d'efficacité des trois études de phase III randomisées, en double-aveugle versus placebo, reposent sur une auto-évaluation du patient ; l'adjonction de SATIVEX au traitement

¹⁷ Guide affection longue durée - HAS - septembre 2006

antispastique habituel a montré une amélioration cliniquement pertinente de la spasticité chez 10 à 20% des patients insuffisamment soulagés par leur traitement.

L'impact de SATIVEX sur la qualité de vie des patients traités n'est pas démontré. Il n'y a pas d'impact de SATIVEX sur l'organisation des soins.

La transposabilité de ces résultats à la pratique courante n'est pas assurée, notamment du fait des critères de non-inclusion des études réalisées et de la présélection des patients à traiter.

SATIVEX ne répond donc pas au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de SATIVEX sur la santé publique dans son indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par SATIVEX est faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de SATIVEX sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 15 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu des réserves émises sur le niveau de preuve des études réalisées et de la faible quantité d'effet observée, la Commission considère que 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.

010.3 Population cible

La prévalence des personnes en affection de longue durée pour une sclérose en plaques était de 126/100 000 au 31 décembre 2012 pour le régime général¹⁸. En appliquant cette prévalence à la population générale, on estime le nombre de personnes actuellement prises en charge pour une sclérose en plaques en France à environ 83 000.

Environ 80 à 90% des patients ayant une sclérose en plaques présenteront des signes de spasticité à une période au moins de leur évolution (Paty¹⁹, Rizzo²⁰), soit entre 60 000 et 75 000 patients. La spasticité est considérée comme modérée à sévère dans un tiers des cas.

La proportion des patients « insuffisamment soulagés par les traitements antispastiques de référence » peut fortement varier avec la prise en charge thérapeutique de la maladie.

D'après les données du registre de Rizzo (n=20 969), les pourcentages de patients recevant l'association d'au moins deux traitements par voie orale sont de 35% et 46% respectivement dans la spasticité modérée et la spasticité sévère. D'après ces données, une estimation maximale de la population susceptible de recevoir SATIVEX lors d'un traitement initial en France pourrait être comprise entre 8 000 et 10 000 patients.

D'après les données d'efficacité des études réalisées par le laboratoire dans l'indication, 10 à 20% d'entre eux seraient susceptibles de bénéficier à plus long terme d'un traitement par SATIVEX, soit une estimation maximale de 2 000 patients en France.

¹⁸ Données statistiques de l'assurance maladie. www.ameli.fr

¹⁹ Paty GW. Clinical features of multiple sclerosis. Multiple sclerosis 1^o Ed. 1997, FA Davis Company Philadelphia. P:171-191.

²⁰ Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. Multiple Sclerosis 2004;10:589-95.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

SATIVEX est conditionné en flacon de 10 ml pour pulvérisation buccale. Compte tenu des restrictions d'administration à respecter (maximum de 12 pulvérisations par jour, intervalle d'au moins 15 minutes entre chaque pulvérisation), le flacon pourrait comporter un compteur de doses et un système de blocage des doses avec période réfractaire (temps minimal imposé entre deux pulvérisations).

Par ailleurs, Il existe un système de sertissage entre le flacon et l'embout buccal mais le vaporisateur buccal ne comporte pas de bouchon-sécurisé permettant d'éviter les risques d'intoxications accidentelles chez l'enfant.

ANNEXE

Article R5132-86

Modifié par [Décret n°2013-473 du 5 juin 2013 - art. 1](#)

I. - Sont interdits la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi :

1° Du cannabis, de sa plante et de sa résine, des produits qui en contiennent ou de ceux qui sont obtenus à partir du cannabis, de sa plante ou de sa résine ;

2° Des tétrahydrocannabinols, à l'exception du delta 9-tétrahydrocannabinol, de leurs esters, éthers, sels ainsi que des sels des dérivés précités et de produits qui en contiennent.

II. - Des dérogations aux dispositions énoncées ci-dessus peuvent être accordées aux fins de recherche et de contrôle ainsi que de fabrication de dérivés autorisés par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

La culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale de variétés de cannabis dépourvues de propriétés stupéfiantes ou de produits contenant de telles variétés peuvent être autorisées, sur proposition du directeur général de l'agence, par arrêté des ministres chargés de l'agriculture, des douanes, de l'industrie et de la santé.

III. - Ne sont pas interdites les opérations de fabrication, de transport, d'importation, d'exportation, de détention, d'offre, de cession, d'acquisition ou d'emploi, lorsqu'elles portent sur des spécialités pharmaceutiques contenant l'une des substances mentionnées aux 1° et 2° du présent article et faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée en France conformément aux dispositions du chapitre Ier du titre II du présent livre ou par l'Union européenne en application du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments.