

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI TETRAIDROCANNABINOLO/CANNABIDILOLO ATC N02BG10 (SATIVEX®)

Presentata da Prof.ssa M.G. Marrosu – Centro Sclerosi Multipla P.O. Binaghi Cagliari

In data Maggio 2013

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

Trattamento della spasticità associata alla sclerosi multipla

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

La Sclerosi Multipla (SM) è una patologia cronica del sistema nervoso centrale causata da una degenerazione della guaina mielinica, con conseguente compromissione della capacità dei nervi di condurre gli impulsi nervosi. E' una malattia della prima età adulta, si manifesta in genere tra i 29 e i 33 anni, anche se può comparire tra i 10 e i 59 anni, e colpisce in maniera più frequente le donne rispetto agli uomini. Evolve in maniera diversa da paziente a paziente, ma sono state individuate quattro tipologie principali: recidivante-remittente, benigna, secondaria progressiva e primaria progressiva.

In Italia l'incidenza è di 4,2 nuovi casi ogni 100.000 abitanti, mentre in Sardegna il tasso di incidenza è notevolmente più elevato rispetto alla media nazionale (6,8 nuovi casi ogni 100.000 abitanti).

I sintomi sono estremamente variabili a seconda dell'area del SNC colpita, e variano da persona a persona sia come intensità che come durata, sono spesso invalidanti e limitano notevolmente le attività della vita quotidiana. Tra i sintomi più frequenti troviamo la spasticità che può essere classificata come lieve, moderata e grave: in Italia si calcola che il 35% dei pazienti soffra della forma lieve, il 38% della forma moderata e il 27% della forma grave.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

La spasticità associata alla SM viene trattata sia con terapie fisiche (fisioterapia, raffreddamento dei muscoli, idroterapia, stimolazioni elettriche, blocco neuromuscolare) che con terapie farmacologiche.

I farmaci più comunemente usati sono: baclofene, benzodiazepine, clonidina, tizanidina e gabapentina. L'uso del baclofene intratecale è riservato ai pazienti che non rispondono ai farmaci orali in presenza di perdita della capacità deambulatoria. In casi di spasticità a carico di singoli distretti viene utilizzata la tossina botulinica.

Purtroppo una buona parte dei pazienti non risponde a questi trattamenti e spesso anche i responders dopo un certo periodo di tempo non traggono più beneficio dall'uso di questi farmaci. Appare quindi evidente la necessità di ulteriori opzioni terapeutiche per il trattamento della spasticità correlata alla sclerosi multipla.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Sativex è indicato come trattamento per alleviare i sintomi in pazienti adulti affetti da spasticità da moderata a grave dovuta alla sclerosi multipla (SM) che non hanno manifestato una risposta adeguata ad altri medicinali

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

antispastici e che hanno mostrato un miglioramento clinicamente significativo dei sintomi associati alla spasticità nel corso di un periodo di prova iniziale della terapia.

Somministrazione

Sativex è indicato solo per uso oromucosale, deve essere usato in aggiunta ai trattamenti anti-spasticità attualmente utilizzati dal paziente. La terapia con Sativex deve essere avviata e monitorata da medici esperti nel trattamento di pazienti affetti da questa patologia.

Il farmaco è in classe H, può essere prescritto solo da centri ospedalieri o dallo specialista neurologo autorizzati dalle Regioni ed è soggetto a registro di monitoraggio; il costo della terapia per i pazienti non responders viene rimborsato (payment by results).

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Uno studio condotto vs placebo, in doppio cieco, ha arruolato 572 pazienti con SM in cui la spasticità non era adeguatamente controllata con i farmaci tradizionali. Lo studio prevedeva due fasi, una in aperto di 4 settimane e una in doppio cieco, randomizzato, a due bracci vs placebo, di 12 settimane.

Nella prima fase i pazienti sono stati tutti trattati in aperto con tetraidrocannabinolo-cannabidiolo (nabiximols): 273 pazienti hanno ottenuto una riduzione della spasticità $\geq 20\%$, misurata usando una scala di valutazione numerica (NRS); di questi 241 sono stati randomizzati alla fase successiva.

In questa fase, della durata di 12 settimane, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere nabiximols o placebo; ogni 4 settimane era prevista una visita di controllo e una visita di follow up a due settimane dalla fine del trattamento. Endpoint primario di efficacia era la variazione del punteggio ottenuto con la NRS dal momento della randomizzazione alla fine del trattamento. Endpoints secondari erano la variazione nel punteggio misurato con la Scala di Ashworth per la misurazione della spasticità, la frequenza degli spasmi, la qualità del sonno, le variazioni dell'indice di Barthel per la misura delle attività quotidiane, l'impressione del medico sulle variazioni dello stato di salute e l'impressione del paziente sullo stato di salute. Gli endpoints di efficacia si riferiscono solo ai pazienti che sono stati arruolati alla seconda fase. La valutazione della sicurezza e della tollerabilità sono state effettuate in entrambe le fasi dello studio.

Alla fine della prima fase in aperto la variazione media del punteggio della scala di valutazione è stata di 3,01 ($\pm SD=1,38$) punti (dal punteggio al basale $6,91 \pm 1,25$ a $3,9 \pm 1,51$).

Nella fase di trattamento il punteggio è ulteriormente migliorato di 0,04 unità nel braccio trattato, mentre vi è stato un peggioramento di 0,81 punti nel braccio placebo. La differenza media tra i due bracci è stata di 0,84 punti (95% CI: 1.29 to 0.40); tale differenza era statisticamente significativa ($P=0,0002$).

Il numero dei responders (ossia coloro che avevano ottenuto un miglioramento di almeno il 30% rispetto al basale) è stato del 74% nel gruppo nabiximols vs 51% nel gruppo placebo (odds ratio 2.73 [95% CI 1.59 to 4.69] $p=0.0003$).

Per gli altri endpoints secondari il farmaco si è dimostrato superiore al placebo per quanto riguarda la frequenza degli spasmi ($-0,05$; placebo $+2,41$; $P=0,0005$), l'interruzione del sonno ($-0,13$; placebo $0,75$; $P<0,0001$) e l'indice di Barthel - Activities of Daily Living : differenza del trattamento 2,04 ($P=0,0067$).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

L'impressione globale del paziente sulle variazioni del suo stato di salute (OR=1,71), l'impressione globale del care-giver (OR=2,40) e l'impressione globale del medico (OR=1,96) hanno tutte dimostrato una superiorità statisticamente significativa del farmaco rispetto al placebo.

Non vi è stata differenza tra l'incidenza di reazioni avverse nei pazienti del gruppo di trattamento attivo rispetto al placebo; le reazioni avverse più comuni con nabiximols sono state vertigini, affaticamento, spasmi muscolari e infezioni del tratto urinario.

Un altro studio randomizzato, in doppio cieco, vs placebo ha arruolato pazienti affetti da SM che presentavano almeno uno dei seguenti sintomi: spasticità, spasmi, problemi vescicali, tremore o dolore di tipo non muscolo scheletrico. I pazienti dovevano valutare ognuno di questi sintomi mediante una scala visiva analogica che partiva da "nessun sintomo" a "molto grave": i pazienti venivano esclusi se la severità di ogni sintomo era inferiore al 50% del valore massimo della scala. Ai pazienti eleggibili venivano poi somministrati una serie di questionari che misuravano vari aspetti della patologia: indice di Barthel delle attività quotidiane, l'indice di Rivermead della mobilità, la qualità del sonno, la scala di Ashworth della spasticità. Veniva anche consegnato un diario dove dovevano riportare tramite VAS la frequenza degli spasmi, segni di intossicazione, e una valutazione dei sintomi principali un giorno fisso di ogni settimana.

Dopo due settimane i pazienti erano sottoposti a una nuova visita e se ritenuti eleggibili, sottoposti al trattamento con nabiximols o con placebo; dei 217 pazienti selezionati, 160 sono stati arruolati alla fase in doppio cieco.

Dopo 6 settimane di trattamento i pazienti sono stati rivalutati, e a tutti è stata somministrato il farmaco attivo per ulteriori 4 settimane. Al termine di queste 4 settimane ai pazienti è stata offerta la possibilità di continuare in uno studio di tollerabilità ed efficacia a lungo termine in aperto.

L'endpoint primario era costituito dalla differenza del punteggio ottenuto con la VAS tra i due bracci alla fine delle 6 settimane (Punteggio dei Sintomi primari, PSS). La riduzione del PSS è stata maggiore nel braccio di trattamento attivo, 25,29 mm vs 19,35 mm, ma non è stata statisticamente significativa; mentre la variazione nel punteggio relativo alla spasticità è stata a favore del gruppo nabiximols ed ha raggiunto la significatività statistica (-31,2 vs -8,4, $p = 0,001$).

E' stata dimostrata una differenza statisticamente significativa a favore del nabiximols anche per quanto riguarda la qualità del sonno.

137 pazienti provenienti da questo studio sono stati arruolati in uno studio condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine. La durata media dello studio è stata 434 gg, con visite ogni 8 settimane. Il 42,3% ha interrotto lo studio per mancanza di efficacia, il 17% per eventi avversi.

Tra gli eventi avversi più comuni sono stati riportati dolore alla bocca, vertigini, nausea, diarrea e problemi alla mucosa orale. Sono state riportate 5 reazioni avverse gravi: due casi di crisi epilettiche, una caduta, polmonite da aspirazione e una gastroenterite.

All'interruzione del trattamento pianificata per 25 pazienti, non sono stati rilevati sintomi di astinenza notevoli, anche se 11 pazienti hanno riferito disturbi del sonno, vampate di calore e alterazioni dell'umore.

Uno studio osservazionale condotto in Germania ha osservato per 3-4 mesi 355 pazienti, in trattamento con Sativex®. Endpoint di efficacia era la percentuale di responders (miglioramento $\geq 20\%$ del punteggio della scala

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

di Ashworth al I mese e $\geq 30\%$ al III mese veniva considerato come parametro di efficacia), il grado di spasticità misurato con la scala di Ashworth modificata e il numero di interruzioni del sonno da spasticità.

Alla fine del I° mese il 41,7% era responders, mentre alla fine del III° mese il 40,7% aveva ottenuto un miglioramento $\geq 30\%$ della NRS.

I pazienti responders presentavano una diminuzione del punteggio della scala di Ashworth statisticamente significativo, così come una diminuzione dei disturbi del sonno.

Le reazioni avverse più comuni sono state capogiri, affaticamento, nausea. Sono state riportate reazioni avverse gravi: peggioramento della capacità di camminare, astenia, vertigini e infezioni del tratto urinario.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI

Il farmaco va utilizzato in aggiunta ai farmaci di uso comune per il trattamento della spasticità, pertanto non vi sono trattamenti con cui è possibile effettuare una comparazione.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Il nabiximols agisce sui recettori per i cannabinoidi, determinando una riduzione dell'attività GABAergica, glutamaergica e dopaminergica.

Gli studi mostrano un miglioramento della spasticità, anche se di pochi punti e comunque legato alla valutazione del paziente. Sembra essere ben tollerato e non vi sono al momento dati che indicano pericolo di assuefazione o di crisi d'astinenza in caso di interruzione della terapia.

E' stata pubblicata nel 2012 una review di studi clinici condotti sui derivati della Cannabis dal 1980 ad aprile 2012: gli autori concludono che sembrerebbe che il nabiximols sia efficace nel trattamento della spasticità e che rappresenti un'opzione terapeutica per i pazienti che non rispondono ai farmaci di prima linea. Viene messo in evidenza come la spasticità da SM è difficile da misurare in maniera obiettiva e validata. Viene ribadita la necessità di ulteriori studi per quanto riguarda la sicurezza a lungo termine.

Il nabiximols pertanto possono rappresentare un'ulteriore opzione terapeutica per i pazienti che non rispondono alle terapie standard.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Sativex 3 fl 10 ml 90 dosi € 397,10 (Prezzo SSN da CFO accesso Giugno 2013)

Costo/dose : € 1,47

Costo medio/die (8 dosi): € 11,77

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

☒ proposta di inserimento **accolta**

☐ proposta di inserimento **non accolta**

☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

Gli studi mostrano un miglioramento della spasticità (anche se di pochi punti e comunque legato alla valutazione del paziente), è risultato ben tollerato e, al momento, non vi sono dati che indicano pericolo di assuefazione o di crisi d'astinenza in caso di interruzione della terapia.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Epicentro <http://www.epicentro.iss.it/problemi/sclerosi/epid.asp>;
2. Sativex RCP;
3. Novotna 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 European Journal of Neurology 2010 doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03328.x;
4. Derick T Wade*, Petra Makela, Philip Robson, Heather House and Cynthia Bateman - Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo controlled study on 160 patients - Multiple Sclerosis 2004; 10: 434_ 441;
5. DT Wade, PM Makela, H House, C Bateman and P Robson Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis Multiple Sclerosis 2006; 12: 639_645;
6. Michael G. Serpell • William Notcutt • Christine Collin - Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis - J Neurol DOI 10.1007/s00415-012-6634-z;
7. U. Zettl , T. Henze, C. Pfiffner, C. Vila Silván , P. Flachenecker - Effectiveness of Sativex® in multiple sclerosis spasticity (MSS). Initial data from a large German observational study;
8. Verena Isabell Leussink, Leila Hussein, Clemens Warnke, Erasmia Broussalis, Hans-Peter Hartung and Bernd C. Kieseier Symptomatic therapy in multiple sclerosis: the role of cannabinoids in treating spasticità *Ther Adv Neurol Disord* (2012) 5(5) 255– 266 DOI: 10.1177/ 1756285612453972.