

MEDICINAAL GEBRUIK VAN CANNABIS BIJ SPASTICITEIT DOOR MULTIPLE SCLEROSE

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 26/06/15]

Er was recent aandacht in de media voor het medicinale gebruik van cannabis bij spasticiteit door multiple sclerose (MS), en er werd aangekondigd dat de specialiteit Sativex®, een geneesmiddel op basis van cannabisextracten, binnenkort in België beschikbaar zou zijn. Hieronder een huidige stand van zaken.

Beschikbaarheid van geneesmiddelen op basis van cannabis in België¹

- Tot op heden konden specialiteiten op basis van cannabis niet gecommercialiseerd worden in België omdat het niet toegelaten was om dergelijke geneesmiddelen af te leveren buiten het gecontroleerde kader van klinische studies. De minister die volksgezondheid onder haar bevoegdheid heeft, heeft recent een koninklijk besluit (KB) ondertekend waardoor het mogelijk wordt om vergunde specialiteiten met actieve bestanddelen van cannabis (cannabinoiden) af te leveren in een Belgische apotheek. Het KB werd eind juni 2015 gepubliceerd.

- Er is in België één geneesmiddelen-specialiteit op basis van cannabinoiden vergund: Sativex® (vergund sinds 2012).

- Het KB betekent niet dat Sativex® zeer binnenkort op de Belgische markt beschikbaar zal zijn, en het is momenteel onmogelijk om een datum daarvoor te voorspellen.

- Met dit KB is het wel mogelijk om Sativex® in te voeren uit het buitenland. Voor de invoer heeft de apotheker volgende documenten nodig.

(1) Een voorschrift op naam van de patiënt.

(2) Een artsenverklaring [zie daaromtrent Folia september 2013].

(3) Een invoervergunning die door de apotheker moet worden aangevraagd bij de “Dienst der Verdovende Middelen” van het FAGG, aangezien Sativex® is onderworpen aan de reglementering van de verdovende middelen; bij de aanvraag moet een kopie van de artsenverklaring worden voorgelegd.

- Het verbod om magistrale bereidingen op basis van actieve bestanddelen van cannabis af te leveren, blijft van toepassing.

Enkele details over de specialiteit Sativex®

- Sativex® is een spray voor oromucosaal gebruik op basis van twee extracten van *Cannabis sativa* L. Eén verstuiving (100 µl) bevat 2,7 mg delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) + 2,5 mg cannabidiol (CBD).

- De indicatie van Sativex® in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) is de symptomatische behandeling van matige tot ernstige spasticiteit ten gevolge van multiple sclerose (MS) bij volwassen patiënten die onvoldoende reageren op andere geneesmiddelen tegen spasticiteit, en die tijdens een proefperiode van 4 weken een klinisch significante verbetering van de spasticiteit ondervonden met Sativex®. Sativex® dient volgens de SKP “gestart en begeleid te worden door een arts-specialist met vakkenis in de behandeling van deze patiëntenpopulatie”.

- De dosis is individueel vast te leggen: er wordt gestart met één verstuiving per dag, en de dosis kan over een tweetal weken verhoogd worden tot maximum 12 verstuivingen per dag.

1 Zie ook bericht van 17/07/15 in de rubriek 'News' op de website van het FAGG (www.fagg.be).

Wat is de risico-batenverhouding van medicinale cannabis en van Sativex® in de aanpak van spasticiteit bij multiple sclerose?²

- In de Folia van maart 2009 was de conclusie dat de evidentie rond het gebruik van cannabis bij patiënten met pijn en spasticiteit door MS zeer zwak is.

- Met Sativex® zijn een aantal placebogecontroleerde, gerandomiseerde studies uitgevoerd, waarbij Sativex® werd toegevoegd aan de bestaande behandeling tegen spasticiteit. Globaal gezien trad een klinisch significante verbetering van de spasticiteit op bij gemiddeld 35% van de patiënten op Sativex® ten opzichte van ongeveer 25% op placebo; dit betekent dus dat in de studies gemiddeld 10 patiënten moesten behandeld worden met Sativex® om bij 1 extra patiënt verbetering te zien ten opzichte van placebo (*Number Needed to Treat* of *NNT* = 10). De studies hebben evenwel een aantal beperkingen: o.a. korte duur (maximum 4 maanden); gebruik in sommige studies van doses die hoger zijn dan deze vermeld in de SKP; geen klinisch significant voordeel in drie van de vier studies, maar enkel bij meta-analyse van deze studies; specifieke opzet van de vierde studie (“*enrichment design*”, d.w.z. dat de studie werd uitgevoerd bij patiënten waarvan men wist dat ze goed reageerden op Sativex®, wat kan leiden tot overschatting van de grootte van het effect en beperking van de extrapoleerbaarheid van de resultaten).

- De meest frequente ongewenste effecten met Sativex® zijn duizeligheid, vermoeidheid, desoriëntatie, euforie, geheugenstoornissen en gastro-intestinale effecten; ook syncope en psychiatrische effecten zoals hallucinaties, wanen en zelfmoordgedachten zijn gerapporteerd. Verder dient rekening te worden gehouden met de contra-indicaties (o.a. persoonlijke of familiale antecedenten van schizofrenie; borstvoeding), met bijzondere voorzorgen (o.a. ernstig

cardiovasculair lijden; epilepsie; zwangerschap) en met mogelijke interacties (versterkt sedatief effect bij associëren met andere geneesmiddelen met sedatief effect of met alcohol).

- In de *JAMA* verscheen recent een systematische review van gerandomiseerde studies over het medicinale gebruik van cannabinoïden (allerlei preparaten waaronder ook Sativex®, en verschillende toedieningswegen) in allerlei indicaties³. De conclusie in verband met het gebruik in het kader van spasticiteit door MS is dat de evidentie van “matige kwaliteit” is. Hoewel in meerdere studies een verbetering wordt gezien met de cannabinoïden, was het verschil ten opzichte van placebo in de meeste studies statistisch gezien niet significant. De ongewenste effecten op korte termijn komen overeen met de hierboven vermelde ongewenste effecten. De risico's op lange termijn van mediceel gebruik van cannabis zijn niet onderzocht.

Besluit

De plaats van medicinale cannabis (met Sativex® als enig vergunde geneesmiddel, situatie op 01/09/2015) bij patiënten met MS is in de klinische praktijk op dit ogenblik moeilijk te bepalen. De beschikbare klinische studies hebben beperkingen, en waarschijnlijk zal bij hooguit een minderheid van de patiënten een klinisch significante verbetering van de spasticiteit optreden. Men kan verwachten, op basis van de kostprijs van Sativex® in andere landen⁴, dat ook in België de kostprijs hoog zal zijn ten opzichte van de kostprijs van andere geneesmiddelen gebruikt bij spasticiteit door MS [zie Repertorium, hoofdstuk 10.14.]. In de Britse NICE-aanbeveling wordt het potentiële voordeel van Sativex® bij een beperkt aantal patiënten wel erkend, maar de kosten-batenverhouding wordt als “negatief” beoordeeld.

2 *Drug and Therapeutics Bulletin* 2012;50:141-4 (doi:10.1136/dtb.2012.11.0150); *La Revue Prescrire* 2014;34 :246-50 ; NICE guidelines: Multiple sclerosis (CG186; via www.nice.org.uk/guidance/cg186; volledige richtlijn via <http://www.nice.org.uk/guidance/cg186/evidence/cg186-multiple-sclerosis-full-guideline3>), oktober 2014

3 *JAMA* 2015;313:2456-73 (doi:10.1001/jama.2015.6358), met editoriaal 2431-2

4 In het Verenigd Koninkrijk bedraagt de kostprijs 375 pond (± 522 euro) voor 3 flacons van 10 ml (90 verstuivingen per flacon) [*British National Formulary*, elektronische versie, geraadpleegd op 22/06/15]. Bij een dosis van 9 verstuivingen per dag, komt dit neer op een kostprijs van ongeveer 17,5 euro per dag.