

Documento PTR n. 184 relativo a:

**ESTRATTO DI
CANNABIS SATIVA
IN SPRAY
PER MUCOSA ORALE**

Luglio 2013

ESTRATTO DI CANNABIS SATIVA IN SPRAY PER MUCOSA ORALE (SATIVEX®)**Indicazioni registrate**

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

ATC: N02BG10

Regime di fornitura: RNRL - Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – neurologo

Classe di rimborsabilità: H

Stupefacente: Tab II sez B

Procedura di registrazione: mutuo riconoscimento (procedura decentrata)

Prezzo

Spray per mucosa orale 3 flaconi nebulizzatori con pompa dosatrice da 10 ml – 90 erogazioni

Prezzo ex factory (IVA esclusa) € 440,00

Prezzo al pubblico (IVA inclusa) € 726,18

Accordo negoziale: payment by results a 4 settimane (100% rimborso) sui non responder definiti come mancato miglioramento di almeno il 20% del NRS + cost sharing al 50% a 6 settimane oppure 3 settimane gratuite per tutti gli eleggibili.

Trattamento di riferimento disponibile

La sclerosi multipla (SM) è una patologia infiammatoria cronica del sistema nervoso centrale, ad eziologia sconosciuta, mediata dai linfociti T diretti contro componenti della mielina. La demielinizzazione multifocale e la perdita assonale che ne derivano determinano sintomi quali dolore, spasticità, spasmi e disfunzione della vescica.

La spasticità viene definita come un disturbo motorio caratterizzato da un incremento velocità-dipendente dei riflessi tonici di estensione (tono muscolare), con riflessi tendinei esagerati dovuti ad una ipereccitabilità del riflesso di estensione che è parte integrante della sindrome dei motoneuroni superiori. [3]

La spasticità è un sintomo che si manifesta in oltre il 60% dei soggetti affetti da SM ed è solitamente associata a crampi, spasmi dolorosi, disturbi del sonno con alterazione significativa della qualità di vita.[1] Il trattamento prevede l'impiego di farmaci miorilassanti, che agiscono principalmente sul sistema nervoso centrale come il baclofene (agonista GABA_B) e la tizanidina (agonista α_2 -adrenergico). Anche le benzodiazepine (clonazepam, diazepam), gli anticonvulsivanti (gabapentin) e il dantrolene vengono impiegati come off-label nel trattamento sintomatico della spasticità muscolare. Il dantrolene, a differenza degli altri agenti, ha un'azione periferica e agisce direttamente sulle fibre muscolari scheletriche, modificando il flusso degli ioni Ca²⁺ attraverso il

reticolo sarcoplasmatico.[2] Nonostante l'uso diffuso, non esistono prove sufficienti sull'efficacia e la

tollerabilità delle terapie attualmente impiegate né dati che dimostrino la superiorità di un farmaco rispetto a un altro. [3]

Meccanismo d'azione

L'associazione di Δ^9 -tetraidrocannabinolo e cannabidiolo (di seguito indicata come THC+CBD) è una preparazione farmaceutica ottenuta per estrazione dalla pianta di Cannabis e contenente una composizione standardizzata, in rapporto 1:1, THC e CBD. I suoi effetti terapeutici sono dovuti all'azione agonista esercitata sui recettori cannabinoidi. [4] Ad oggi, sono stati identificati due tipi di recettori cannabinoidi, CB₁ e CB₂, che fanno parte del sistema endocannabinoide umano coinvolto in diverse funzioni quali: appetito, spasticità muscolare, attività analgesica (sinergia con gli oppioidi endogeni), memoria, proprietà anticonvulsivanti, azione vasodilatatoria e ipotensiva, regolazione dei processi riproduttivi, regolazione della risposta immunitaria. I recettori CB₁ e CB₂ si trovano principalmente nei terminali nervosi dove svolgono un ruolo nella regolazione retrograda della funzione sinaptica. [5] Nei modelli animali della SM e della spasticità, gli agonisti dei recettori CB hanno dimostrato di ridurre la rigidità degli arti e migliorare la funzione motoria. Questi effetti vengono inibiti dagli antagonisti dei recettori CB e il topo *knockout* per il recettore CB₁

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

presenta una spasticità più grave. Nel modello del topo CREAE (encefalite autoimmune sperimentale cronica recidivante), THC+CBD ha portato ad una riduzione dose-correlata della rigidità degli arti posteriori. [4]

Il principio attivo responsabile degli effetti psicotropici associati all'assunzione di cannabis è il THC, i cui principali effetti farmacologici sono analgesia, rilassamento muscolare, anti-vomito, stimolazione dell'appetito e psicoattività. Il CBD ha proprietà anticonvulsivanti, miorilassanti, ansiolitici, neuroprotettive, antiossidanti e ha dimostrato di ridurre gli effetti ansiogeni e psicoattivi dovuti al THC. Sembra quindi probabile che una combinazione di THC e CBD possa contenere gli effetti collaterali che spesso limitano l'uso del solo THC sintetico o isolato.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

I dati di letteratura disponibili per THC + CBD sono essenzialmente quelli contenuti nel dossier di valutazione elaborato dall'Agenzia regolatoria inglese (MHRA) nel 2010 [6], quando il farmaco venne registrato tramite procedura decentrata con l'Inghilterra come *reference member state* e la Spagna *concerned member state*. La prima richiesta di autorizzazione risale al 2006, ma in quell'occasione l'associazione THC+CBD venne giudicata "non approvabile" dall'MHRA e la domanda ritirata su base volontaria dalla stessa Azienda produttrice.

Nel dossier registrativo sono descritti 3 studi pilota, di cui due (GWMS0106 e GWCL0403) con disegno molto simile ma durata differente (6 e 14 settimane, rispettivamente) e il terzo (GWSP0604) progettato sulla base dei risultati da primi 2 studi e durato 16 settimane.

A supporto della domanda, sono stati inoltre presentati i dati relativi a 3 studi a lungo termine: 2 di estensione in aperto per valutare sicurezza e tollerabilità di THC+CBD (GWMS0001EXT e GWEXT102) e uno randomizzato di sospensione (*randomized withdrawal study*; GWSP0702). Gli studi GWMS0001EXT e GWEXT102 non sono stati ritenuti idonei dall'MHRA ai fini regolativi in quanto non hanno previsto un gruppo di controllo e hanno incluso pazienti affetti non solo da SM; per le stesse ragioni non verranno discussi nel presente documento.

L'obiettivo di tutti e tre gli studi pilota era testare l'efficacia dell'associazione THC+CBD nei soggetti con spasticità da SM attraverso la misurazione della Numeric Rating Scale (NRS), una scala di valutazione numerica con cui i pazienti indicano il grado medio di sintomi correlati alla spasticità che hanno provato

nelle ultime 24 ore (con 0=assenza di spasticità, 10=peggiore spasticità possibile). La scelta della NRS come endpoint primario è stata ampiamente messa in discussione in fase registrativa, trattandosi di uno strumento basato sul giudizio soggettivo del paziente e non su quello oggettivo di un clinico (come differenza di un fenomeno fisiologico, quale è appunto la spasticità). Tuttavia, vi è concordanza sul fatto che ad oggi non esiste una scala universalmente riconosciuta e validata per misurare la spasticità, ed altre misure più obiettive, pur presentando vantaggi, non sono esenti da limiti (ad es., la scala Ashworth non consente di passare da una categoria a un'altra a seguito di miglioramenti anche significativi dei sintomi associati alla spasticità).

Tra gli endpoint secondari, sono state valutate le percentuali di pazienti che ottenevano una riduzione dell'NRS >30% o >50% al termine dello studio.

Studi pilota

Studio GWMS0106 [7]

Studio in doppio cieco, in cui 189 pazienti sono stati randomizzati a ricevere THC+CBD o placebo come terapia *add-on* per un totale di 6 settimane. I soggetti inclusi dovevano avere SM stabile da almeno 3 mesi, spasticità in almeno 2 gruppi muscolari nonostante una terapia antispastica in atto e non dovevano aver assunto cannabinoidi nei 7 giorni antecedenti la prima visita, mentre era consentita la prosecuzione di terapia con antispastici già in uso. Il numero mediano di nebulizzazioni, variabile da soggetto a soggetto su base individuale, è stato di 6,8 per THC+CBD e di 12,6 per il placebo.

Al termine delle 6 settimane di trattamento, è stata registrata una riduzione nel punteggio NRS rispetto al basale pari a -1,11 nel braccio trattato con THC+CBD vs -0,59 registrato col placebo ($p=0,048$). Tale differenza, oltre ad essere al limite della significatività statistica, è stata considerata di dubbia rilevanza clinica. La percentuale di pazienti responders che ha ottenuto una riduzione del punteggio NRS $\geq 30\%$ è stata del 40% nel braccio THC+CBD vs 21,9% del placebo ($p=0,014$), quella che ha registrato una riduzione del punteggio NRS $\geq 50\%$ è stata del 17,5% con THC+CBD vs 9,4% con il placebo (differenza non statisticamente significativa; $p=0,189$). Non sono stati raggiunti risultati statisticamente significativi nella valutazione degli endpoint secondari. La più alta proporzione di ritiri si è verificata nel gruppo trattato col farmaco ed è avvenuta a causa di una maggiore frequenza di eventi avversi (5% vs 2%, elencati nel paragrafo "Sicurezza" del presente documento).

I risultati dello studio GWMS0106 sono stati giudicati modesti dall'MHRA, anche per il mancato raggiungimento degli endpoint secondari che ha indebolito la validità interna del trial. D'altro canto, seppure minima, una parte di pazienti sembra

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

ottenere un beneficio non trascurabile con l'impiego di THC+CBD. Il fatto di poter individuare sin dalle prime fasi questa categoria di pazienti, evitando al contempo di esporre soggetti ad inutili trattamenti, quando non rischiosi, ha posto le basi per il disegno e la conduzione dello studio GWSP0604, descritto più avanti.

Studio GWCL0403 [8]

Studio in doppio cieco, in cui 337 pazienti sono stati randomizzati a ricevere THC+CBD o placebo come terapia *add-on* al trattamento antispastico di base per un totale di 14 settimane. I soggetti venivano arruolati se avevano SM da almeno 6 mesi, spasticità da almeno 3 mesi e un mancato controllo dei sintomi nonostante la terapia antispastica in atto. Inoltre, la somma del punteggio NRS rilevato per 6 volte nei 7 giorni del periodo basale doveva essere ≥ 24 (media di 4), valore considerato rappresentativo di una popolazione con grado di spasticità almeno moderato e disabilitante nonostante una terapia antispastica già in atto. Tuttavia, i valori medi di NRS al basale erano pari a 6,77 nel gruppo trattato con farmaco attivo e 6,48 nel gruppo del placebo. Il valore medio di EDSS¹ dei pazienti al basale era pari a 6 sia nella fase in singolo cieco sia in quella in doppio cieco.

Al giorno 28, tali valori erano scesi a 5,80 per il primo gruppo (THC+CBD) e a 5,74 per il secondo (placebo), mentre al giorno 98 erano pari a 5,55 e 5,58, rispettivamente. La riduzione dell'NRS ottenuta con l'associazione (-1,05) rispetto al placebo (-0,82) al termine delle 14 settimane di trattamento non ha consentito di confermare l'ipotesi di superiorità del trattamento con THC+CBD (Δ NRS=-0,23, $p=0,22$). Non sono state rilevate differenze neanche nella percentuale di responders che ha ottenuto una riduzione di almeno il 30% (analisi ITT: 31% con THC+CBD e 25% col placebo, $p=0,23$) o di almeno il 50% del punteggio NRS rispetto al basale (13% vs 11%, $p=0,57$). Infine, seppure con una tendenza a favore dell'associazione THC+CBD, anche dall'analisi di altri sintomi (gravità degli spasmi, dolore, fatica, tremore sintomi legati alla vescica e qualità del sonno) non emergono differenze significative.

Dall'analisi combinata dei due studi pilota sopra riportati è emerso che il 58% dei pazienti trattati non raggiunge, nelle prime 4 settimane di trattamento, una riduzione della spasticità del 15-20%, entità di risposta che la Ditta produttrice ha ritenuto rappresentativa di un miglioramento clinicamente

rilevante oltre che un buon compromesso in termini di equilibrio tra sensibilità e specificità. Ciò sarebbe in linea con le considerazioni tratte per lo studio GWMS0106, ossia che una quota, seppure minoritaria, di pazienti può ottenere un beneficio e un conseguente miglioramento della qualità di vita dal trattamento con THC+CBD. Secondo alcuni autori, una riduzione dell'NRS pari al 29% rappresenterebbe un "very much improved".

Studio GWSP0604 [1]

Questo studio è stato definito "therapeutic trial" in quanto, sulla scorta dei risultati dei primi due trial, è stato disegnato in modo da prevedere una prima fase di 4 settimane attraverso cui selezionare i pazienti responders al trattamento con THC+CBD (NRS $\geq 20\%$). I soggetti venivano arruolati in presenza di SM da almeno 6 mesi e spasticità da almeno 3 mesi. La durata complessiva è stata di 16 settimane (4 settimane in singolo cieco + 12 settimane in doppio cieco), precedute da 7 giorni di screening attraverso cui sono stati individuati i pazienti con valori medi di NRS pari a 4 (NRS = 24 nelle 6 visite effettuate). Nel dossier viene precisato che i pazienti non erano a conoscenza della fase iniziale di screening per cui, dal loro punto di vista, hanno ricevuto lo stesso trattamento per l'intero periodo di 16 settimane. Dei 572 soggetti con spasticità almeno moderata arruolati per la prima fase (singolo cieco), il 42% è entrato nella seconda fase (doppio cieco). La metà circa dei soggetti non ha ottenuto il 5% di miglioramento del punteggio NRS. Questi risultati hanno ulteriormente avvalorato l'ipotesi di una popolazione refrattaria al trattamento con THC+CBD e di un'altra in grado di ricavare un beneficio sostanziale dalla terapia.

La dose massima consentita era di 12 nebulizzazioni nelle 24 ore.

Al termine delle 16 settimane, la variazione media rispetto al basale dell'NRS è stata di -0,04 per il braccio che aveva assunto THC+CBD e di +0,81 per il braccio del placebo, corrispondente a una differenza di 0,84 ($p=0,0002$). Per quanto riguarda gli endpoint secondari, la percentuale di responders che ha ottenuto una riduzione dell'NRS $>30\%$ è stata del 74% con THC+CBD e del 51% con il placebo ($p=0,0003$), mentre hanno raggiunto una riduzione del $>50\%$ il 45% e il 33% ($p=0,061$), rispettivamente.

Come negli studi precedenti, nel gruppo trattato con THC+CBD si è verificato un maggior numero di ritiri dovuti alla comparsa di reazioni avverse (ADR, descritte nel paragrafo "Sicurezza").

Studio di supporto

Studio GWSP0702 [9]

Studio di sospensione randomizzato (*randomised withdrawal study*) condotto in risposta alle obiezioni ricevute nel 2006, quando la richiesta di AIC del farmaco venne rifiutata dall'MHRA. L'obiettivo dello

¹ EDSS: scala di disabilità istituita nel 1983 da Kurtzke. Valuta la disabilità neurologica, che nei pazienti con SM dipende dall'attività lesiva del processo demielinizzante a carico del SNC (EDSS=0: pz con obiettività neurologica normale demielinizzante; EDSS=9,5: pz obbligato a letto, totalmente dipendente; EDSS=10: morte dovuta alla patologia).

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

studio GWSP0702 era dimostrare sia il mantenimento dell'efficacia a lungo termine di THC+CBD in soggetti che avevano già ottenuto il sollievo dei sintomi di spasticità dal trattamento sia l'impatto di una sospensione improvvisa di tale terapia.

Lo studio ha incluso 36 soggetti trattati con THC+CBD nelle 12 settimane antecedenti l'arruolamento (mediamente, la durata di trattamento era stata di 3,62 anni e i pazienti erano stabilizzati con 8,25 somministrazioni/die). Trascorsi 7 giorni di periodo basale, i pazienti eleggibili al trattamento venivano randomizzati a ricevere THC+CBD o placebo per 4 settimane.

L'endpoint primario, rappresentato dal fallimento terapeutico, è stato del 44% con l'associazione THC+CBD e del 94% con il placebo ($p=0,013$). L'analisi dell'NRS ha invece rilevato una differenza non statisticamente significativa tra i due bracci (1,00 con THC+CBD, 1,21 con placebo; differenza $-0,21$; $p=0,7204$).

Da notare che la dose massima giornaliera consentita negli studi pilota variava dalle 48 nebulizzazioni dello studio GWMS0106 alle 24 dello studio GWCL0403 alle 12 del GWSP0604; quest'ultimo rappresenta la dose massima approvata, così come riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Sicurezza

Le principali ADR verificatesi nel corso degli studi e correlate al trattamento con THC+CBD sono state capogiri, fatica, perdita di appetito, depressione, disorientamento, secchezza delle fauci, infezioni urinarie, mal di testa, sonnolenza, stipsi, visione offuscata, etc. Tra i sintomi psichiatrici sono stati segnalati ansia, illusione, variazioni dell'umore, ideazioni paranoide e suicidarie. Per queste ultime, di maggiore preoccupazione, ad oggi non è possibile escludere un rapporto causale con il farmaco.

Costo della terapia (elaborato con riferimento al prezzo ex factory indicato nella Determinazione AIFA o, in mancanza, al prezzo pubblicato su Farmadati. Tale costo può essere soggetto a riduzioni a seguito dell'espletamento della gara di acquisto).

Confezione in commercio: SPRAY PER MUCOSA ORALE" 3 FLACONI NEBULIZZATORI CON POMPA DOSATRICE DA 10 ML – 90 EROGAZIONI da 100 µl.

Prezzo ex factory (IVA esclusa) 440,00 €.

Prezzo al pubblico (IVA inclusa) 726,18 €.

Dose max giornaliera: 12 applicazioni da 100 µl.

Un mese di terapia: $12 \times 30 = 360$ applicazioni;

$360 \text{ appl}/90 \text{ erga} = 4$ flaconi di Sativex in un mese.

Costo terapia 30 gg per 4 flaconi = 586,66€

Costo terapia 12 mesi: 7.039 €.

CONCLUSIONI

I dati a supporto dell'associazione delta-9-tetraidrocannabinolo + cannabidiolo provengono da studi per lo più a breve termine nei quali il farmaco è stato confrontato verso placebo in aggiunta ai farmaci di uso consolidato, in una casistica numericamente limitata e non chiaramente definita rispetto alle caratteristiche dei pazienti. Inoltre, i risultati degli studi rispetto all'esito primario non sono coerenti.

Considerando tuttavia che tale farmaco, pur non dimostrando globalmente una marcata efficacia, sembra determinare un beneficio non trascurabile in un numero ristretto di pazienti al termine delle prime 4 settimane di terapia, e in considerazione della sintomatologia dolorosa invalidante, la CRF esprime parere favorevole all'inserimento in PTR di delta-9-tetraidrocannabinolo + cannabidiolo in spray per la mucosa orale

Limitandone l'impiego ai pazienti che rispondono a tutti i seguenti criteri di eleggibilità e di risposta clinica:

a. Eleggibilità (corrispondenti a quelli utilizzati nelle casistiche degli studi):

- sclerosi multipla (SM) da almeno 6 mesi;
- spasticità da SM da almeno 3 mesi;
- spasticità in almeno due gruppi muscolari nonostante una terapia convenzionale già in atto;
- entità della spasticità residua dopo terapia convenzionale valutata mediante la scala NRS (valore rilevato in 6 misurazioni effettuate in un periodo di 7 giorni) ≥ 5 .

b. risposta clinica

- mantenimento di una riduzione del 30% del punteggio NRS relativo alla spasticità. Tale parametro dovrà essere valutato ogni 6 mesi e inserito in una scheda di follow-up regionale che vincolerà l'erogazione diretta del farmaco.

La prescrizione dovrà avvenire da parte delle Neurologie già autorizzate all'utilizzo dei farmaci della nota AIFA 65 ed è vincolata alla compilazione della scheda informatizzata AIFA (nella scheda di eleggibilità il valore di NRS, come stabilito dai criteri regionali sopra definiti dovrà essere ≥ 5).

Poichè il farmaco è uno stupefacente con regime di distribuzione H (tab II B legge 49 del 2006) la distribuzione dovrà prevedere la registrazione nel registro stupefacenti; quindi potrà avvenire solo nei punti di distribuzione delle Farmacie Ospedaliere in quanto dotati di registro.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

BIBLIOGRAFIA

1. 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 A. Novotna et al. *European Journal of Neurology* 2011, 18: 1122–1131
2. Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia. Undicesima edizione.
3. Shakespeare D, Boggild M, Young CA. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD001332. DOI: 10.1002/14651858.CD001332.
4. Sativex®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
5. Cannabinoidi e Sistema Endocannabinoide. Mini-review. *Cannabinoids* 2006;1(1):10-14 [Versione italiana].
6. Public Assessment Report. Decentralised Procedure. Sativex Oromucosal Spray. UK/H/2462/001/DC.
7. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. Collin C. et al. *European Journal of Neurology* 2007, 14: 290–296.
8. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. Collin C. et al. *Neurological Research*, Volume 32, Number 5, June 2010 , pp. 451-459(9).
9. 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). W Notcutt et al. 2012 18: 219 *Mult Scler.*

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco Allegato - Tabelle delle evidenze

Sativex® nella spasticità da sclerosi multipla – PICOT dei principali studi

	GWMS0106 n=189	GWCL0403 n=337	GWSP0604 n=572
P	Pz con SM stabile da almeno 3 mesi, spasticità in almeno 2 gruppi muscolari nonostante una terapia antispastica in atto e non dovevano aver assunto cannabinoidi nei 7 giorni antecedenti la prima visita. Consentita la prosecuzione di terapia con antispastici già in uso.	Pz con SM da almeno 6 mesi, spasticità da almeno 3 mesi, mancato controllo dei sintomi nonostante la terapia antispastica in atto, somma del punteggio NRS rilevato per 6 volte nei 7 giorni del periodo basale doveva essere ≥ 24 (NRS ≥ 4).	Pz con SM da almeno 6 mesi, spasticità da almeno 3 mesi, mancato controllo dei sintomi nonostante la terapia antispastica in atto, spasticità da moderato a grave (NRS ≥ 4). Valori medi di NRS = 6,8 (Sativex®) e NRS = 7 (placebo) al termine della fase A (in singolo cieco).
I	Delta-9-tetraidrocannabinolo + cannabidiolo in aggiunta a farmaci antispastici di uso consolidato		
C	Placebo in aggiunta a farmaci di uso consolidato		
O	Primario di efficacia: variazioni rispetto al basale del Numeric Rating Scale (NRS, scala numerica con cui i pz indicano il livello medio dei sintomi correlati alla spasticità nelle ultime 24 ore) Secondari di efficacia: % pz con riduzione NRS >30%, % pz con riduzione NRS >50%		
T	6 settimane	14 settimane	Fase A: 4 settimane in singolo cieco per selezione responders (riduzione NRS $\geq 20\%$) Fase B: 12 settimane in doppio cieco

Studi principali – Risultati (efficacia)

	GWMS0106 n=189; 6 settimane		GWCL0403 n=337; 14 settimane		GWSP0604 n=572; 4+12 settimane	
	Sativex®	Placebo	Sativex®	Placebo	Sativex®	Placebo
Endpoint primario						
Variazione punteggio NRS rispetto al basale	- 1,11	-0,59	-1,05	-0,82	-0,04	0,81
Δ punteggio NRS valore di p	0,52 p=0,048		0,23 p=0,22		0,84 p=0,0002	
Principali endpoint secondari*						
% pz con riduzione NRS $\geq 30\%$	40	21,9	31	25	74	51
% pz con riduzione NRS $\geq 50\%$	17,5	9,4	13	11	45	33

*venivano definiti responder i pazienti che avevano un miglioramento del punteggio NRS rispetto al baseline di almeno il 30%

In **rosso** sono riportati i risultati statisticamente significativi

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco
Allegato Doc. PTR n.185

Scheda di follow-up
per la prescrizione dell'associazione Δ 9-tetraidrocannabinolo e cannabidiolo (Sativex®)
(da compilare alle visite di controllo semestrali)

Centro prescrittore: _____
 Medico prescrittore (nome e cognome) : _____
 Tel. _____ e-mail _____

Paziente (nome e cognome) _____
 Data di nascita _____ sesso M F Codice Fiscale _____
 Residente a _____ Prov. _____ in Via _____ n. _
 Tel. _____ AUSL di residenza _____ Regione _____
 Medico di Medicina generale _____

Valutazione risposta clinica (ogni 6 mesi)
 Visita di follow up n. data ____/____/_____
 n. applicazioni/die prescritte:^a _____
 Punteggio NRS iniziale (deve essere ≥ 5) _____
 Punteggio NRS rilevato alla visita di follow up _____
 Variazione del punteggio NRS rispetto al valore iniziale (%)* _____
***Possono proseguire il trattamento i pazienti che alla visita di follow up semestrale mantengono una riduzione del 30% rispetto al valore iniziale del punteggio NRS relativo alla spasticità.**
^aLe confezioni contengono 3 flaconi ciascuna per un totale di 270 applicazioni.

Data _____ timbro e firma del Medico proscrittore

Da compilare da parte della Farmacia Ospedaliera

DATA	QUANTITA' CONSEGNATA (n. flaconi)	TIMBRO E FIRMA DEL FARMACISTA

Sativex® : classe di rimborsabilità H; farmaco stupefacente (tab II B legge 49 del 2006) con obbligo di registrazione nel registro entrata e uscita stupefacenti. L'erogazione può avvenire solo attraverso i punti di distribuzione diretta delle Farmacie Ospedaliere. Ad ogni singola dispensazione può essere consegnato un quantitativo sufficiente a coprire al massimo un mese di terapia.