



numéro 72
septembre 2005

Sativex pour soulager les symptômes de la sclérose en plaques

Sommaire

- ✓ **Produit pharmaceutique dérivé du cannabis, Sativex[®] renferme du delta 9-tétrahydrocannabinol (THC) et du cannabidiol (CBD) selon un ratio de 1:1, sous la forme d'une solution pour vaporisation buccale. Il a été approuvé en traitement d'appoint pour soulager la douleur neuropathique liée à la sclérose en plaques (SEP). Il est à l'étude dans le soulagement d'autres symptômes de la SEP, comme la spasticité. Du point de vue de la réglementation, la solution de THC:CBD pour vaporisation se range dans la catégorie des stupéfiants.**
- ✓ **Cinq essais cliniques contrôlés et randomisés (ECR) comparent la solution de THC:CBD pour vaporisation et le placebo sous l'angle des effets bénéfiques et des effets nocifs. Ils englobent 368 personnes souffrant de divers troubles neurologiques, dont la SEP.**
- ✓ **Certains essais cliniques révèlent que la solution de THC:CBD pour vaporisation réduit de façon significative la douleur neuropathique, la spasticité, le spasme musculaire et les troubles du sommeil.**
- ✓ **Les effets indésirables (EI) les plus fréquents dans les essais sont les étourdissements, la somnolence, la fatigue, la sensation d'ivresse et le goût désagréable. L'innocuité à long terme et le risque de dépendance, d'abus, d'usage à mauvais escient ou d'usage illicite sont inconnus.**

La technologie

Mis au point par GW Pharmaceuticals et commercialisé par Bayer Inc., Sativex[®] renferme du THC et du CBD dans une solution pour vaporisation buccale¹. Le THC est le principal cannabinoïde psychoactif de la plante *Cannabis sativa*, appelée communément marijuana². Le THC agit surtout comme un agoniste

des récepteurs cannabinoïdes du cerveau (CB1), et des récepteurs cannabinoïdes périphériques (CB2) dans une certaine mesure. Bien que le mécanisme d'action cellulaire ne soit pas élucidé, on suppose que l'activation des récepteurs CB1 a des répercussions sur la fonction synaptique par l'inhibition de la libération des neurotransmetteurs aminoacides et monoamines. Cela a pour effet de modifier le fonctionnement neurologique, notamment le comportement psychomoteur, la mémoire à court terme, l'appétit et la perception de la douleur³. Cannabinoïde non psychoactif, le CBD exerce une faible activité antagoniste aux récepteurs CB1². Il contribuerait à moduler la réponse au THC⁴.

Stade de la réglementation

Sativex[®] (solution de THC:CBD pour vaporisation) est le premier produit pharmaceutique dérivé du cannabis naturel (pas synthétisé) à l'étude en prévision de la commercialisation où que ce soit dans le monde⁵. Santé Canada a émis à son égard un avis de conformité sous conditions le 15 avril 2005⁶. Il est indiqué en traitement d'appoint pour soulager la douleur neuropathique chez l'adulte souffrant de SEP⁷. Du point de vue de la réglementation, Sativex[®] fait partie de la catégorie des stupéfiants (annexe II de la Loi réglementant certaines drogues et autres substances) (entretien personnel du 25 avril 2005 avec Cynthia Sunstrum, Santé Canada, Ottawa).

En mars 2003, la société pharmaceutique a présenté une demande d'approbation de l'usage du THC:CBD dans le soulagement de la spasticité reliée à la SEP au Royaume-Uni⁸. Le 3 décembre 2004, le Royaume-Uni a exigé la tenue d'une étude confirmant les effets de la solution de THC:CBD pour vaporisation sur la spasticité⁹.

Groupe cible

Trouble neurologique chronique d'étiologie inconnue, la SEP est caractérisée par l'inflammation et la

destruction de la gaine de myéline et des lésions axonales au cerveau et à la moelle épinière. Habituellement, la maladie frappe entre 20 ans et 40 ans^{10,11}. Le diagnostic repose sur l'anamnèse, les signes cliniques et les constatations de l'imagerie par résonance magnétique (IRM)^{10,12}. L'on estime que 50 000 Canadiens souffraient de SEP en 2004¹¹. Au chapitre de symptômes de la SEP figurent la fatigue, la spasticité, la douleur, le dysfonctionnement vésical, intestinal et sexuel, des troubles de la vue, des problèmes de coordination et la sensation altérée^{10,11}. Des troubles mentaux comme la dépression majeure et la maladie affective bipolaire sont également fréquents¹³.

Pratique courante

La SEP est une maladie incurable. Les médicaments modifiant la maladie comme l'interféron bêta et l'acétate de glatiramer sont prescrits au long cours dans l'espoir d'éviter la rechute et les symptômes qui l'accompagnent¹⁴. Parmi les médicaments utilisés dans le traitement symptomatique de la SEP, citons les relaxants musculaires (baclofène, dantrolène) qui s'attaquent à la spasticité, les antispasmodiques (oxybutinine, tamsulosine) pour le dysfonctionnement vésical, les anticonvulsivants (gabapentine) pour la douleur neuropathique et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (fluoxétine) pour la fatigue et la dépression¹⁰.

Données probantes

Cinq ECR évaluent les effets bénéfiques et les effets nocifs de la combinaison THC:CBD administrée par vaporisation sublinguale (sous la langue) ou sur la muqueuse buccale (à l'intérieur des joues). Les essais cliniques comptent 368 participants souffrant de divers troubles neurologiques et manifestant divers symptômes; quatre essais cliniques comptent des patients souffrant de SEP (voir le tableau 1)¹⁵⁻¹⁹. Un essai clinique inédit de phase III, randomisé, à double insu et contrôlé par placebo en parallèle, a été mené auprès de 189 personnes souffrant de SEP aux prises avec de la spasticité. Les résultats de cet essai sont inconnus^{20,21}.

Une amélioration statistiquement significative a été constatée concernant la douleur (deux des cinq essais), la spasticité (deux essais sur deux), les

spasmes musculaires (un de deux essais) et la perturbation du sommeil (nombre d'éveils dus à la douleur) (deux de trois essais). À noter que les essais n'englobent qu'un petit nombre de patients dont le diagnostic et les symptômes sont différents. Des essais cliniques de plus grande envergure auprès de populations plus précisément circonscrites s'avèrent nécessaires.

Effets indésirables

Les EI les plus fréquents dans les essais cliniques sont présentés au tableau 1. Les essais cliniques sont trop brefs pour déterminer l'innocuité à long terme, quoique des études d'extension soient en cours^{15,18}. Dans la plus grande étude, les abandons pour cause d'EI sont plus nombreux dans le groupe traité par la solution de THC:CBD pour vaporisation (trois sur 80) que dans le groupe sous placebo (un sur 80)¹⁸.

Administration et coût

La combinaison THC:CBD est administrée par vaporisation buccale. Elle se présente sous la forme d'une solution dans un flacon de 5,5 mL qui correspond à ≤ 51 vaporisations. Chaque vaporisation contient 2,7 mg de THC et 2,5 mg de CBD. Le traitement devrait être instauré au rythme maximal d'une vaporisation aux quatre heures, sans dépasser quatre vaporisations par jour. La posologie peut être augmentée au besoin. La posologie supérieure à 12 vaporisations par jour a été peu étudiée. Le flacon doit être réfrigéré et utilisé dans les 28 jours de son ouverture⁷.

Le médicament est vendu en groupe de quatre flacons au coût de 499,80 \$ (coût départ fabrique) (entretien personnel du 12 juillet 2005 avec Doug Grant, Bayer Inc., Toronto).

Activités dans le domaine

Divers produits renfermant du THC et du CBD administrés par diverses voies, comme le comprimé sublingual ou l'inhalation, sont à l'étude dans le traumatisme médullaire, la neuropathie périphérique, le cancer neurologique envahissant, la dystonie, l'accident vasculaire cérébral, le spina-bifida et la douleur et l'inflammation dans la polyarthrite rhumatoïde²².

Tableau 1 : Effets bénéfiques et effets nocifs de la solution de THC:CBD pour vaporisation comparativement au placebo

Étude	N ^{bre} de participants	Interventions	Paramètres d'intérêt	Différence moyenne du traitement	Effets indésirables
Berman ¹⁵	48 personnes ne souffrant pas de SEP (lésion du plexus brachial)	Solution de THC:CBD pour vaporisation*, extrait de THC (données non indiquées) ou placebo; 2 semaines sous chacun des régimes (en chassé-croisé); autres médicaments pour soulager les symptômes autorisés	Principal : douleur; secondaire : sommeil	Douleur (BS-11 ¹) : -0,58 carré, p=0,005 Qualité du sommeil (BS-11 ¹) : +0,6 carré, p=0,019 Perturbation du sommeil (échelle de 4 points ²) : -0,2 carré, p=0,017	Étourdissement : THC:CBD n=9, placebo n=4 Somnolence : THC:CBD n=7, placebo n=5 Goût désagréable : THC:CBD n=10, placebo n=1 Nausée : THC:CBD n=1, placebo n=3 Sensation d'ivresse : THC:CBD n=4, placebo n=0
Rog ¹⁶ Résumé	66 personnes souffrant de SEP et de douleur centrale	THC:CBD* contre placebo pendant 1 semaine rodage et 4 semaines traitement	Principaux : douleur et sommeil; secondaires : incapacité, anxiété et dépression, mémoire, cognition, attention, ambulation	Douleur (NPS**) : -6,82; p=0,039 Douleur (NRS [§]) : -1,25 carré, p=0,005 Perturbation du sommeil (NRS [§]) : -1,39 carré, p=0,003 Paramètres secondaires : PSS	Patients éprouvant EI : THC:CBD n=30, placebo n=22
Sharief ¹⁷ Résumé	70 personnes souffrant de douleur neuropathique chronique, dont personnes souffrant de SEP	THC:CBD* contre placebo durant 1 semaine rodage et 3 semaines traitement; traitement médicamenteux de sauvetage autorisé	Douleur, sommeil	Douleur : PSS Perturbation du sommeil (échelle de 5 points) : -0,34 carré, p=0,052	Pas indiqués
Wade ¹⁸	160 personnes souffrant de SEP et manifestant un des symptômes suivants : spasticité, spasmes, problèmes vésicaux, tremblements, douleur	THC:CBD* contre placebo pendant 6 semaines; médicaments en administration concomitante autorisés	Principal : paramètre composite VAS; secondaires : spasticité, spasmes musculaires, problèmes vésicaux, tremblements, douleur, incapacité, cognition, humeur, sommeil, fatigue	Tous PSS sauf : incapacité (GNDS ^Δ) : +1,81; p=0,048 spasticité (VAS [Ⓞ]) : -22,79; p=0,001 qualité du sommeil (VAS [Ⓞ]) : -7,10; p=0,047	Étourdissement : THC:CBD 26 (32,5 %), placebo 10 (12,5 %) Céphalée : THC:CBD 7 (8,8 %), placebo 13 (16,3 %) Fatigue : THC:CBD 12 (15 %), placebo 3 (3,8 %) Nausée : THC:CBD 7 (8,8 %), placebo 5 (6,3 %)
Wade ¹⁹	24 personnes porteuses d'un diagnostic neurologique, dont 18 personnes souffrant de SEP	THC seul (données non indiquées), CBD seul (données non indiquées), THC:CBD [Ⓞ] ou placebo; 2 semaines en traitement ouvert et 2 semaines de chacun des régimes (en chassé-croisé); médicaments antérieurs autorisés	Douleur, spasmes musculaires, spasticité, contrôle vésical déficient, coordination	Tous PSS sauf : spasmes musculaires (VAS [Ⓞ]) : +8,5; p<0,05 spasticité (NSS*) : -1,3; p<0,05	Sensation d'ivresse : différence moyenne °VAS +8,3; p<0,05 Patients éprouvant > 1 EI : THC:CBD 6 sur 20 (30 %), placebo 10 sur 21 (47,6 %)

EI=effets indésirables; PSS=pas statistiquement significatif.

*Chaque vaporisation buccale renferme 2,7 mg de THC et 2,5 mg de CBD.

¹BS-11=box scale 11-point scale (échelle sommaire de 11 points) (0=le mieux possible, 10=le pire possible); une différence de 2 points est considérée comme un changement important du point de vue clinique; une différence moyenne positive favorise le placebo.

²Échelle nominale de 4 points (absent, une fois, deux fois, plus de deux fois)

**NPS=Neuropathic Pain Scale (échelle de douleur neuropathique) (10 items, 100 points)

[§]NRS=numerical rating scale (échelle de cotation numérique) (0=absent, 10=le pire)

^ΔGNDS=Guy's Neurological Disability Scale (échelle Guy d'incapacité neurologique); une différence moyenne positive favorise le placebo.

[Ⓞ]VAS=visual analogue score (score par analogie visuelle) (0=absence de symptôme, 10=symptômes les pires)

[Ⓞ]Chaque vaporisation sublinguale renferme 2,5 mg de THC ou 2,5 mg de CBD.

[Ⓞ]VAS=score par analogie visuelle (0=le pire possible, 100=le mieux possible)

•NSS=numerical symptom scale (échelle de cotation numérique des symptômes) (0=bon, 10=mauvais)

°VAS=visual analogue scale (échelle d'analogie visuelle) (0=aucun, 100=grave)

Taux d'utilisation

L'adoption de la solution de THC:CBD pour vaporisation variera selon les résultats des études en cours évaluant le comportement des paramètres d'intérêt clinique.

L'acceptation sociale d'un cannabinoïde naturel en tant que traitement d'ordonnance légitime influencera également son adoption. Étant donné sa disponibilité sur ordonnance seulement, la solution de THC:CBD pour vaporisation pourrait se révéler plus acceptable que le joint de marijuana.

Références

1. *GW submits new drug submission for Sativex®*, cannabis-based medicine, to Health Canada [news release]. Salisbury (UK): GW Pharmaceuticals; 2004 May 11. Available: http://www.gwpharm.com/news_press_releases.asp?id=/gw/p/pressreleases/currentpress/2004-05-11/.
2. Killestein J, et al. *Drugs* 2004;64(1):1-11.
3. Iversen L. *Brain* 2003;126(6):1252-70.
4. Baker D, et al. *Lancet Neurol* 2003;2(5):291-8.
5. Common L. *Med Post* [serial online] 2004;40(25).
6. *Notice of compliance with conditions (NOC/c)*. Ottawa: Health Canada; 2005. Available: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index_e.html.
7. *Sativex®: delta-9-tetrahydrocannabinol 27mg/ml (from Tetranabinex® - Cannabis sativa L. extract) and cannabidiol 25mg/ml (from Nabidiolex® - Cannabis sativa L. extract): buccal spray: cannabinoid analgesic* [product monograph]. Salisbury (UK): GW Pharmaceuticals; 2005 Apr 13. Available: http://www.bayerhealth.com/display.cfm?Object_ID=272&Article_ID=122.
8. *Submission of regulatory application to MCA* [news release]. Salisbury (UK): GW Pharmaceuticals; 2003 Mar 31. Available: http://www.gwpharm.com/news_press_releases.asp?id=/gw/p/pressreleases/currentpress/2003-03-31/.
9. *Regulatory update - UK and Canada* [news release]. Salisbury (UK): GW Pharmaceuticals; 2004 Dec 3. Available: http://www.gwpharm.com/news_press_releases.asp?id=/gw/p/pressreleases/currentpress/2004-12-03/.
10. Hawker K, et al. *Prim Care* 2004;31(1):201-26.
11. *MS information: frequently asked questions*. Toronto: Multiple Sclerosis Society of Canada; 2005. Available: <http://www.mssociety.ca/en/information/faq.htm>.
12. Aminoff MJ. In: Tierney LM, et al, editors. *Current medical diagnosis & treatment*. 43rd ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2004. p.941-1000.
13. Feinstein A. *Can J Psychiatry* 2004;49(3):157-63.
14. O'Connor P, et al. *Neurology* 2002;59(6 Suppl 3):S1-S33.
15. Berman JS, et al. *Pain* 2004;112(3):299-306.
16. Rog D, et al. Presentation at 19th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); 2003 Sep 17-20; Milan. Abstract no 122.
17. Sharief MK, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(8):1219.
18. Wade DT, et al. *Mult Scler* 2004;10(4):434-41.
19. Wade DT, et al. *Clin Rehabil* 2003;17(1):21-9.
20. GW announces positive results from each of four phase three clinical trials [news release]. Salisbury (UK): GW Pharmaceuticals; 2002 Nov 5. Available: http://www.gwpharm.com/news_press_releases.asp?id=/gw/p/pressreleases/currentpress/2002-11-05/.
21. *GW announces positive preliminary results with its cannabis-based medicine (sativex®) in phase III multiple sclerosis trial* [news release]. Salisbury (UK): GW Pharmaceuticals; 2004 Jun 21. Available: http://www.gwpharm.com/news_press_releases.asp?id=/gw/p/pressreleases/currentpress/2004-06-21b/.
22. Cannabis-based medicines--GW pharmaceuticals: high CBD, high THC, medicinal cannabis--GW pharmaceuticals, THC:CBD. *Drugs R D* 2003;4(5):306-9.

Citer comme suit : Perras C. *Sativex pour soulager les symptômes de la sclérose en plaques* [Notes sur les technologies de la santé en émergence, numéro 72]. Ottawa : Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé; 2005.

L'OCCETS assume l'entière responsabilité du présent bulletin tout en tenant compte des observations des examinateurs.

Examineur : Scott B. Patten, médecin, Ph.D., Université de Calgary, Calgary (Alberta).

La production de ce rapport a été rendue possible grâce à une contribution financière du Programme de subventions de partenariat entre les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux dans le cadre des politiques et des stratégies en matière de soins de santé de Santé Canada.

L'OCCETS assume la pleine responsabilité quant à la forme et au contenu définitifs du présent rapport. Les énoncés, les conclusions et les opinions exprimés dans ce rapport ne représentent pas nécessairement l'opinion de Santé Canada ou de l'un ou l'autre des gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1488-6332 (en ligne)
ISSN 1486-2972 (imprimée)
CONVENTION DE LA POSTE-PUBLICATIONS N° 40026386
RETOURNER TOUTE CORRESPONDANCE NE POUVANT
ÊTRE LIVRÉE AU CANADA À
OFFICE CANADIEN DE COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ
600-865 AVENUE CARLING
OTTAWA ON K1S 5S8