

# Cannabislegemiddel i Norge – grunnlaget for godkjenning

Det cannabisbaserte ekstraktet nabiximols (Sativex) er godkjent som ordinært legemiddel i Norge og andre EØS-land. På grunn av innholdet har legemidlet fått en del oppmerksomhet i mediene. Dokumentasjonen og de faglige vurderingene som ligger til grunn for godkjenningen er mindre kjent. Sativex munnspray er godkjent på en smal indikasjon som innbefatter pasienter med multipel sklerose med moderate til alvorlige spasmer hvor man har prøvd andre legemidler uten tilfredsstillende effekt. Dessverre viser dokumentasjonen at bare et mindretall av pasientene har vesentlig nytte av legemidlet.

Nabiximols er symptomlindrende og har ikke effekt på sykdomsforløpet ved multipel sklerose. Det er derfor ikke obligatorisk med søknad via det europeiske legemiddelverket (EMA). Nabiximols ble vurdert av det britiske legemiddelverket i en om lag 400 siders rapport, og firmaet som produserer legemidlet søkte godkjenning i utvalgte land. Etter diskusjoner landene imellom har man kommet frem til en felles beslutning og lik preparatomtale i 18 EØS-land. Sentrale deler av den britiske utredningen er offentliggjort (1).

## Hva inneholder preparatet?

Munnsprøyen er en kombinasjon av ekstrakter fra to typer spesielt foredlede cannabisplanter. Den ene typen har høyt innhold av delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), den andre har høyt innhold av cannabidiol (CBD).

Firmaet (GW Pharma) dyrker plantene under beskyttede forhold og standardiserte betingelser, og produksjonsprosessen gir et produkt (nabiximols) med stabilt innhold av THC (27 mg/ml) og CBD (25 mg/ml). Hovedaktiviteten skyldes THC, mens CBD kan redusere enkelte psykoaktive effekter av THC.

## Effektdokumentasjon

Tre placebokontrollerte fase 3-studier utgjør hoveddokumentasjonen for klinisk effekt hos pasienter med multipel sklerose med vedvarende moderate til alvorlige spasmer på tross av behandling. Man gjennomførte først to studier med konvensjonell parallellgruppedesign hvor resultatene var lite konklusive, blant annet på grunn av stor variasjon i individuell respons (2, 3).

I en tredje studie valgte man derfor en såkalt anrikningsdesign, hvor man først søker å velge ut den subgruppen av pasienter som har størst sannsynlighet for å ha nytte av behandlingen. I en innledende enkeltblindet seleksjonsstudie fikk således 572 pasienter Sativex munnspray over fire uker (4). Bare 273 av disse oppnådde minst 20 % reduksjon i spastisitet, målt ved en 0–10-skala. Denne subgruppen ble redusert til 241 pasienter, blant annet på grunn av bivirkninger, og disse ble videre testet i en randomisert, dobbeltblindet parallellgruppedesign.

I intervensjonsgruppen fikk nå 74 % av pasientene en klinisk relevant reduksjon i spastisitet (minst 30 % endring på måleskalaen), mens hele 51 % i placebogruppen også fikk like god spasmereduksjon. Hvis man i stedet måler graden av spastisitet på 0–10-skalaen i de to gruppene, ga den aktive

«Vurderingen av potensielle rusvirkninger har fått bred plass»

behandlingen en gjennomsnittlig forbedring på 0,2, mens placebo ga en forverring på 0,6 (som endringer fra utgangsverdien, som var 3,9 etter den innledende seleksjonsstudien).

Ved begge typer målevariabler var forskjellen mellom behandlingsgruppene statistisk høysignifikant, slik at det foreligger en sikker, men begrenset effekt. Disse funnene, med forholdsvis liten klinisk forskjell mellom aktiv terapi og placebo, innebærer at man bør vurdere behandlingseffekten spesielt i den initiale dosetitreringsfasen, men også med jevne mellomrom senere i forløpet.

## Har nabiximols en ruseffekt?

Vurderingen av potensielle rusvirkninger har fått bred plass i den britiske utredningen. Bivirkningsregistreringer i placebokontrollerte multipel sklerose-studier gir gode data for sammenlikning mellom nabiximolsgruppen og placebogruppen. Blant nevrologiske bivirkninger ses de største forskjellene mellom nabiximols og placebo i forekomsten av svimmelhet (25 % versus 8,2 %), søvnighet (8,2 % versus 2,3 %) og oppmerksomhetsforstyrrelse (3,9 % versus 0,1 %). Andre relevante bivirkninger med økt forekomst i nabiximolsgruppen er «føler seg full» (3 % versus 0,4 %) og desorientering (4,1 % versus 0,8 %) (1). Disse bivirkningene omtales i den britiske utredningen som typiske cannabinoideffekter. De ble oftest registrert i begynnelsen av

behandlingen, og forekomsten var lavere ved langsom opptitrering.

Misbrukspotensialet ble testet i en gruppe marihuanabrukere etter engangsinnntak av 4–16 spraydoser (5). Euforisk stemning ble rapportert hos 27 % av forsøkspersonene etter fire spraydoser, økende til 54 % etter 16, mot 17 % ved placebo. Ved anbefalt bruk fordeles inntil 12 spraydoser over ett døgn.

## Fortsatt et forbudt narkotikum

Internasjonalt er cannabis og THC regulert av FNs konvensjon om narkotika av 1961 og konvensjonen om psykotrope stoffer av 1971. I den norske narkotikalistene er både cannabis og THC fortsatt oppført som forbudte narkotika, slik at blant annet innførsel, omsetning og bruk i utgangspunktet ikke er tillatt.

Rekvirering av legemiddel med slike innholdsstoffer kan ikke skje med mindre Helseledelsestilsynet gjør unntak fra forbudet etter narkotikaforskriften når særlige grunner foreligger. Tidligere er slike unntak gitt for legemidler med de forbudte narkotiske stoffene metylfenidat og dekstroamfetamin, hvor Fylkesmannen avgjør forskrivningstillatelse. Når det gjelder nabiximols, gis tillatelse for alle leger som har generell rett til å rekvirere legemidler i reseptgruppe A.

## Lars Gramstad

*lars.gramstad@noma.no*

## Anne S. Onsgård Sagabråten

Statens legemiddelverk

Lars Gramstad (f. 1947) er dr.med., spesialist i anestesilogi og avdelingsoverlege ved Avdeling for legemiddelutredning. Han er medlem av EUs vitenskapelige komité for legemidler til sjeldne sykdommer.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Anne S. Onsgård Sagabråten (f. 1959) er cand. pharm. og seniorrådgiver ved Avdeling for tilsyn. Hun har gjennom flere år vært deltaker i den norske delegasjonen til FNs narkotikakommisjon.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

## Litteratur

1. Public assessment report – decentralised procedure. Sativex oromucosal spray. UK/H/2462/001/DC. London: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 2011. [www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con084961.pdf](http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con084961.pdf) [12.11.2012].
2. Collin C, Davies P, Mutiboko IK et al. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14: 290–6.
3. Collin C, Ehler E, Waberzinek G et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-

group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res* 2010; 32: 451–9.

4. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S 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.
5. Schoedel KA, Chen N, Hilliard A et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study to evaluate the subjective abuse potential and cognitive effects of nabiximols oromucosal

spray in subjects with a history of recreational cannabis use. *Hum Psychopharmacol* 2011; 26: 224–36.

Mottatt 29.10. 2012, første revisjon innsendt 12.11. 2012, godkjent 19.11. 2012. Medisinsk redaktør Are Breen.

 Publisert først på nett 30.11. 2012

## Fleip eller fakta

Det har undret meg at mennesker i ledende posisjoner i samfunnet er så opptatt av å blottlegge sin egen inkompetense. Det heter at den Herren gir et embete, gir han også forstand. Mitt ønske er at den Herren gir forstand, må han også gi et embete.

I helsebudsjettet for 2013 står det bl.a. at regjeringen legger opp til økning i pasientbehandlingen slik at 35 000 flere får behandling. 100 millioner er allerede øremerket til kvinner som trenger rekonstruksjon av bryst etter kreftoperasjon. Resten av midlene er ikke øremerket, og ministeren mener at det er opp til de medisinske ansvarlige ved landets helseforetak å bruke pengene best mulig.

Han tror de ansatte i helsevesenet tar vare på denne kraftige impulsen og leverer et enda bedre helsevesen. Han mener at de nye midlene skal styrke de polikliniske avdelingene og annen pasientbehandling ved sykehusene, bidra til reduserte ventetider, videreføre arbeidet med pasientsikkerhet og øke kvaliteten.

Dette minner meg om et innspill fra en tidligere helseminister. Han hadde fått noen

til å regne ut at vi trengte 3 000 nye sykehjemseleger i landet. Personlig tviler jeg ikke på at behovet var – og er – der. Det er

«Det er opp til de medisinske ansvarlige ved landets helseforetak å bruke pengene best mulig»

i slike stunder man undrer på om man skal le eller gråte. Jeg ser for meg at det sendes en bestilling til de største produsentene av

slike varer – antakelig i utlandet et sted. Men da bestillingen er av en slik størrelse, må vi regne med en viss leveringstid på varen. Etter 11 måneder kan de siste sykehjemselegene pakkes ut. Puh! Endelig i havn. Tidsnok til neste stortingsvalg.

**Einar Skatteboe**  
[einskat@online.no](mailto:einskat@online.no)

Einar Skatteboe (f. 1936) er spesialist i samfunnsmedisin og pensjonert lege.

Mottatt 8.11.2012 og godkjent 19.11. 2012. Medisinsk redaktør Erlend Hem.

 Publisert først på nett 30.11. 2012