

**Sativex® (THC + CBD) w łagodzeniu
objawów spastyczności o przebiegu
ciężkim u pacjentów ze stwardnieniem
rozsiałym**

Analiza efektywności klinicznej



Warszawa

Lipiec 2014

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]

HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63 Budynek Megadex A
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Almirall Sp. z o.o.
ul. Pileckiego 63
02-781 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Spis treści

Spis treści	5
Skróty i akronimy	11
Streszczenie	12
1 Analiza problemu	14
1.1 Populacja.....	14
1.1.1 Definicja.....	14
1.1.2 Etiologia i patogeneza	14
1.1.3 Obraz kliniczny	15
1.1.4 Rokowanie	16
1.1.5 Epidemiologia.....	17
1.1.5.1 Epidemiologia stwardnienia rozsianego w Polsce	18
1.1.5.2 Epidemiologia spastyczności związanej ze stwardnieniem rozsianym.....	18
1.1.5.3 Szacowanie liczebności populacji objętej wnioskiem	19
1.1.6 Rozpoznanie i diagnostyka	22
1.1.6.1 Skale oceniające napięcie mięśni	23
1.1.6.1.1 Skala Ashwortha.....	23
1.1.6.1.2 Zmodyfikowana skala Ashwortha	23
1.1.6.1.3 Skala NRS (<i>Numeric Rating Scale</i>)	24
1.1.6.2 Skala częstości występowania spazmów mięśniowych wg Penna (<i>PSFS ang. Penn Spasm Frequency Score</i>)	24
1.1.6.3 Skala określająca ograniczenie zakresu przy ruchu biernym prowadzonym – skala Tardieu	24
1.1.6.4 Skala oceniająca ogólne funkcjonowanie – wskaźnik Barthel	24
1.1.6.5 Skala oceny niepełnosprawności – skala EDSS (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>)	26
1.1.6.6 Kliniczne skale oceniające natężenie bólu np. skala VAS.....	26
1.1.6.7 Skale oceniające jakość życia.....	27
1.1.6.7.1 EQ-5D-3L	27
1.1.6.7.2 MSQoL-54	27
1.1.7 Leczenie.....	27

1.1.7.1	Postępowanie w spastyczności w stwardnieniu rozsiałym – wytyczne kliniczne 29	
1.1.7.2	Stan finansowania substancji stosowanych w leczeniu spastyczności w stwardnieniu rozsiałym	34
1.1.7.3	Podsumowanie – schemat leczenia spastyczności w stwardnieniu rozsiałym ..	35
1.1.8	Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych.....	36
1.1.8.1	Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych.....	36
1.1.8.2	Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych.....	36
1.2	Interwencja	39
1.2.1	Sativex® (THC i CBD)	39
1.3	Komparatory	42
1.3.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów	42
1.4	Oceniane punkty końcowe.....	44
2	Cel pracy	47
3	Metodyka	48
3.1	Metody poszukiwania badań klinicznych.....	48
3.1.1	Strategia.....	48
3.1.2	Kryteria włączenia do opracowania.....	49
3.1.3	Kryteria wykluczenia z opracowania.....	50
3.1.4	Strategia ekstrakcji danych.....	50
3.1.5	Ocena jakości badań klinicznych.....	50
3.1.6	Skuteczność leczenia	51
3.1.7	Bezpieczeństwo leczenia.....	51
4	Wyniki przeglądu systematycznego.....	52
4.1	Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych.....	52
4.2	Opracowania wtórne.....	54
4.2.1	Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology (Koppel 2012)	55
4.3	Ocena metodyki dostępnych badań pierwotnych.....	56
4.3.1	Ryzyko błędu systematycznego – ocena wg kryteriów Cochrane	56
4.3.1.1	Błąd selekcji (selection bias)	56
4.3.1.2	Błąd wykonania (performance bias)	57

4.3.1.3	Błąd detekcji (detection bias).....	57
4.3.1.4	Błąd utraty (attrition bias)	57
4.3.1.5	Błąd raportowania (reporting bias)	58
4.3.1.6	Ocena ogólna ryzyka błędu	58
4.3.2	Ryzyko błędu systematycznego – skala Jadad.....	58
5	Analiza wyników badań pierwotnych	60
5.1	Skuteczność leczenia	60
5.1.1	Spastyczność	63
5.1.1.1	Zmiana oceny spastyczności w skali VAS/NRS	63
5.1.1.2	Zmiana oceny spastyczności w zmodyfikowanej skali Ashwortha	65
5.1.1.3	Liczba (odsetek) pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% poprawę w zakresie spastyczności w skali NRS – NRS 30%.....	66
5.1.1.4	Liczba (odsetek) pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 50% poprawę w zakresie spastyczności w skali NRS – NRS 50%.....	68
5.1.2	Ocena motoryki i mobilności	68
5.1.2.1	Wskaźnik motoryki (Motricity Index)	68
5.1.2.2	Czas przejścia 10 m.....	69
5.1.2.3	Test 9 otworów i 9 kołków – ocena zręczności manualnej (Nine-Hole Peg Test) 69	
5.1.3	Funkcjonowanie	70
5.1.3.1	Wskaźnik Barthel	70
5.1.4	Jakość życia.....	70
5.1.4.1	EQ-5D.....	70
5.1.4.2	MSQoL-54.....	71
5.1.4.3	SF-36.....	71
5.1.5	Ocena zmiany stanu zdrowia	72
5.1.5.1	Pacjent.....	72
5.1.5.2	Opiekun.....	74
5.1.5.3	Lekarz.....	75
5.1.5.4	VAS/NRS.....	76
5.1.6	Skurcze/ból	76
5.1.7	Zaburzenia snu.....	78

5.1.8	Funkcje poznawcze/psychiczne.....	79
5.1.9	Inne.....	79
5.2	Bezpieczeństwo terapii.....	80
5.2.1	Analiza działań niepożądanych ogółem	81
5.2.1.1	Zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane oraz przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	81
5.2.1.1.1	Zaburzenia układu nerwowego	83
5.2.1.1.2	Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	85
5.2.1.1.3	Zaburzenia pracy żołądka i jelit.....	87
5.2.1.1.4	Zaburzenia ucha i błędnika	89
5.2.1.1.5	Infekcje (zakażenia i zarażenia pasożytnicze).....	90
5.2.1.1.6	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.....	91
5.2.1.1.7	Zaburzenia psychiatryczne	92
5.2.1.2	Badanie Notcutt 2012.....	93
5.2.1.2.1	Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania.....	94
5.2.1.2.2	Zaburzenia układu nerwowego	94
5.2.1.2.3	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	95
5.2.1.2.4	Infekcje (zakażenia i zarażenia pasożytnicze).....	95
5.2.1.2.5	Zaburzenia pracy żołądka i jelit.....	96
5.2.1.2.6	Zaburzenia psychiatryczne	96
5.2.2	Analiza działań niepożądanych związanych z leczeniem	97
5.2.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem i poważne zdarzenia niepożądane.....	97
5.2.2.1.1	Zaburzenia układu nerwowego	97
5.2.2.1.2	Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania.....	99
5.2.2.1.3	Zaburzenia pracy żołądka i jelit.....	102
5.2.2.1.4	Zaburzenia ucha i błędnika	104
5.2.2.1.5	Infekcje.....	105
5.2.2.1.6	Inne	105
5.2.2.2	Badanie Notcutt 2012.....	106
5.2.2.2.1	Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania.....	106
5.2.2.2.2	Zaburzenia układu nerwowego	107

5.2.2.2.3	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	107
5.2.2.2.4	Infekcje (zakażenia i zarażenia pasożytnicze).....	108
5.2.2.2.5	Zaburzenia pracy żołądka i jelit	108
5.2.2.2.6	Zaburzenia psychiatryczne	109
6	Efekty psychopatologiczne i kognitywne stosowania terapeutycznego kannabinoidów w stwardnieniu rozsianym.....	110
7	Efektywność praktyczna – wyniki badań MOVE 2, Serpell 2013, Wade 2006	116
7.1	Wade 2006	117
7.2	Serpell 2013.....	118
7.3	Podsumowanie długoterminowych kontynuacji włączonych badań	120
7.4	Flachenecker 2014	120
7.5	Koehler 2014.....	125
7.6	Garcia-Merino 2013	127
8	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	131
8.1	Europejska Agencja ds. Leków (EMA)	131
8.2	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA)/MedWatch.....	131
8.3	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).....	131
8.4	Lareb.....	131
8.5	MHRA.....	131
8.6	Druglib.....	131
8.7	Gezondheidsraad.....	132
9	Dyskusja i ograniczenia	133
9.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	133
9.2	Zidentyfikowane ograniczenia	138
9.3	Wyniki innych analiz	139
9.4	Siła dowodów.....	139
10	Podsumowanie i wnioski	140
	Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych	141
	Aneks 2. Prace włączone do opracowania	145

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania	147
Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach 149	
Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne	151
Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania.....	152
Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach.....	153
Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań oceniających preparat Sativex®.....	154
Aneks 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	156
Aneks 10. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health	157
Aneks 11. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA	159
Spis tabel.....	162
Spis rycin.....	166
Piśmiennictwo	168

Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AS	Skala Ashworth (<i>Ashworth Scale</i>)
b.d.	brak danych
CBS	Skala obciążenia opiekuna (<i>Carer Burden Scale</i>)
CGI	skala ogólnego wrażenia klinicznego (<i>Clinical Global Impression</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CBD	kannabidiol
DAS	Skala oceny niepełnosprawności (<i>Disability Assessment Scale</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
MAS	Zmodyfikowana Skala Ashworth (<i>Modified Ashworth Scale</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MI	Wskaźnik sprawności motorycznej (<i>Motricity Index</i>)
N/A	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNTB	liczba chorych, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba chorych, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać dodatkowy szkodliwy punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
MD	średnia ważona różnica (ang. <i>weighted mean difference</i>)
p	poziom istotności statystycznej
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SF-36	Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (<i>36-Item Short Form Health Survey</i>)
THC	delta-9-tetrahydrokannabinol
VAS	Wizualna skala analogowa (<i>Visual Analog Scale</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu Sativex® w łagodzeniu objawów spastyczności o przebiegu ciężkim u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których brak jest wystarczającej odpowiedzi na dotychczasowe leczenie łagodzące spastyczność.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia (kontrolowane badania kliniczne). Ryzyko błędu systematycznego w badaniach pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Wyniki

Do dnia 10.07.2014 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku Sativex 8 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 5 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją oraz 1 pracę mającą charakter systematycznego przeglądu piśmiennictwa. Nie zidentyfikowano prac, które porównywałyby bezpośrednio Sativex z aktywnym leczeniem w obrębie analizowanego wskazania.

Jakość zidentyfikowanych badań została oceniona jako wysoka lub umiarkowana wg skali Jadad. Trzy badania otrzymały 4 punkty w pięciopunktowej skali Jadad, pozostałe badania – 3 i 2 punkty. Ryzyko błędu systematycznego wg kryteriów Cochrane w przypadku dwóch badań oceniono jako wysokie, w trzech pozostałych badaniach jako nieznanne.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w większości włączonych badań była ocena spastyczności wg skali VAS lub NRS. Pozostałe analizowane punkty końcowe związane były z oceną motoryki, funkcjonowania w życiu codziennym, oceną zmiany stanu zdrowia przez pacjenta, lekarza lub opiekuna, oceną występowania skurczów i bólu, zaburzeniami snu oraz zmianami w funkcjach psychicznych i poznawczych. Analiza bezpieczeństwa podzielona została na dwie części, z których jedna dotyczyła zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia, a druga zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. W obu kategoriach analizowano takie punkty, jak zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania, zaburzenia pracy żołądka i jelit, zaburzenia ucha i błędnika, infekcje, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej oraz zaburzenia psychiatryczne. Przeprowadzono także dodatkową analizę efektów psychopatologicznych i kognitywnych oraz analizę długoterminowego stosowania leku Sativex w rzeczywistych warunkach klinicznych.

Analiza wykazała, że Sativex jest skutecznym lekiem redukującym spastyczność u pacjentów, u których wcześniejsze terapie nie przyniosły zadowalającego efektu. Sativex wpływa także

pozytywnie na szereg innych objawów, takich jak zmniejszona motoryka/mobilność, zaburzenia snu czy pojawianie się bolesnych skurczów. Analiza zdarzeń niepożądanych wykazała dobry profil bezpieczeństwa leku Sativex – poważne zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w grupie przyjmującej Sativex jak w grupie placebo. Pozostałe zdarzenia, choć w niektórych przypadkach częstsze w grupie przyjmującej Sativex, miały raczej łagodny charakter. Długoterminowa skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej zostały potwierdzone w kilku badaniach obserwacyjnych.

Wnioski

Podsumowując, Sativex jest skuteczną i bezpieczną terapią w zakresie łagodzenia spastyczności w stwardnieniu rozsianym.

1 Analiza problemu

1.1 Populacja

Poniższy rozdział zawiera opis populacji, w której analizowana interwencja ma być stosowana. Rozdział składa się ze zdefiniowania jednostki chorobowej stanowiącej wskazanie do zastosowania analizowanego leku, opisu etiologii i patogenez, obrazu klinicznego, epidemiologii, rozpoznania i diagnostyki, stosowanych obecnie metod leczenia, a także zidentyfikowanych wytycznych klinicznych i rekomendacji agencji oceny technologii medycznych z Polski i z innych krajów świata.

1.1.1 Definicja

Spastyczność jest fizjologiczną konsekwencją uszkodzenia mózgu lub rdzenia kręgowego, która może prowadzić do poważnych konsekwencji. Charakteryzuje się nadmierną aktywnością mięśnia, która nieleczona może prowadzić do przykurczu mięśni i tkanek miękkich¹. Spastyczność tradycyjnie definiowano jako zaburzenie ruchowe, będące jednym z objawów uszkodzenia górnego neuronu ruchowego, charakteryzujące się wzmożeniem napięcia mięśniowego, zależnym od szybkości rozciągania mięśnia, z wygórowaniem odruchu rozciągowego, powstałe w wyniku ośrodkowego odhamowania i następczej nadpobudliwości tegoż odruchu.^{2,3} Definicja ta, uważana za niedoskonałą, była z biegiem lat uzupełniana i zmieniana, a obecnie spastyczność określana jest raczej jako zaburzenie czuciowo-ruchowe, powstałe na skutek uszkodzenia górnego neuronu ruchowego, objawiające się mimowolną, przerywaną lub stałą aktywacją mięśni.^{1,2,4}

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego o nieznanym przyczynie, choć podejrzewa się etiologię autoimmunologiczną z wtórną neurodegeneracją.⁵

1.1.2 Etiologia i patogenez

Spastyczność w stwardnieniu rozsianym jest wynikiem degeneracji aksonów lub ich nieprawidłowego funkcjonowania, co może łączyć się z demielinizacją w obrębie dróg zstępujących rdzenia kręgowego. Prowadzi to do zaburzeń komunikacji międzyneuronalnej, czego wynikiem jest osłabienie mięśni zginaczy z towarzyszącym zwykle zwiększonym (spastycznym) napięciem oraz zmniejszoną sprawnością danej grupy mięśni.⁶

Na poziomie klinicznym wyróżnia się dwa główne czynniki związane ze spastycznością kończyn z powodu uszkodzenia mózgu lub rdzenia kręgowego:

- komponent neurogenny: skurcz nadczynnych mięśni;
- komponent biomechaniczny: usztywnienie i skrócenie mięśni i innych tkanek miękkich.⁷

Nieleczona spastyczność prowadzi do sytuacji, w której spastyczne skurcze z powodu dystonii w dotkniętych chorobą grupach mięśniowych skutkują nieprawidłową postawą kończyn, co z kolei powoduje skracanie tkanek miękkich i dalsze biomechaniczne zmiany.⁷

Patogeneza spastyczności może być związana z zaburzeniami właściwie wszystkich mechanizmów odpowiedzialnych za regulację napięcia mięśniowego: uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego prowadzi do nadwrażliwości układów regulujących napięcie mięśniowe na mediatory rdzenia, dochodzi także do wytworzenia się dodatkowych synaps w motoneuronach i interneuronach oraz zwiększenia liczby kolateralii włókien w korzeniach tylnych. Dużą rolę przypisuje się także bodźcom bólowym, w tym infekcjom (np. dróg moczowych), w powstawaniu skurczów zginaczy (jednoczesne skurcze stawu biodrowego, kolanowego i skokowego).^{2,8,9}

1.1.3 Obraz kliniczny

Spastyczność może być zarówno jedynie irytującą przypadłością, jak również prowadzić do poważnej niepełnosprawności, a z powodu komplikacji nawet do śmierci.¹⁰

Głównym objawem spastyczności jest wzmożone napięcie mięśniowe lub sztywność mięśni, co wiąże się z ich nieprawidłową reakcją na bodźce. Spastyczność prowadzi do przykurczów i osłabienia mięśni (przede wszystkim kończyn), a w konsekwencji do ograniczenia ruchów.³

Kliniczne objawy spastyczności dzieli się na dodatnie (wygórowane odruchy ścięgniaste, wzmożony opór podczas szybkiego biernego ruchu, skurcze kloniczne mięśni, objaw szczyrkowy, ból, częste budzenie się w nocy) oraz ujemne (obniżenie siły mięśniowej, ograniczenie mobilności, brak możliwości wykonania zamierzonego ruchu, męczliwość, powolność).^{10,11} Spastyczność może objawiać się jako m.in. dystonia spastyczna (ciąгла aktywność mięśniowa skutkująca nieprawidłową postawą ciała), gwałtowne skurcze (przypadkowa i mimowolna aktywacja mięśni o charakterze nawracającym), wzmożenie odruchów (zwiększona amplituda odruchów ścięgnistych) lub zwiększenie oporu podczas wykonywania ruchu biernego.²

W stwardnieniu rozsianym spastyczność objawia się jako paraplegia, czyli porażenie obu kończyn (częściej dolnych). Ze względu na to, że we wczesnym stadium ogniska demielinizacji występują raczej w sznurach bocznych, pozostawiając nienaruszone drogi przedsiolkowo-rdzeniowe i siatkowato-rdzeniowe, obrazem klinicznym choroby jest paraplegia wyprostna. W zaawansowanym stadium dochodzi do uszkodzenia rdzenia, prowadzącego do paraplegii zgięciowej.^{2,12}

Wzmożonemu napięciu mięśni kończyn często towarzyszą inne uciążliwe objawy, obniżające jakość życia chorych. Wg przeprowadzonego w Hiszpanii badania epidemiologicznego,¹³ do najczęściej wymienianych przez pacjentów symptomów należą skurcze (58% chorych, u 2/3 tej grupy są one bolesne), zaburzenia układu moczowego (nawet 73% pacjentów, zwłaszcza nagłe parcie na mocz: 47% chorych lub nietrzymanie moczu: 24% pacjentów) oraz zaburzenia snu (40% chorych). W badaniu tym wykazano także bezpośrednią zależność między nasileniem spastyczności w stwardnieniu rozsianym a obniżaniem się jakości życia, czego skutkiem może być zmniejszona zdolność pacjentów do pracy, funkcjonowania w społeczeństwie czy do przyjmowania tradycyjnych postaw życiowych.

Częste występowanie objawów towarzyszących spastyczności potwierdzili także lekarze, którzy wzięli udział w ankiecie przeprowadzonej w czasie dużej konferencji poświęconej stwardnieniu rozsianemu (*European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*, Lyon, Francja, 10–13 października 2012).¹⁴ Wśród najczęstszych objawów stwardnienia rozsianego wymieniono zmniejszoną mobilność (59,0%), zaburzenia układu moczowego (51,2%), sztywność (54,3%), ból (53,8%), skurcze (53,0%) oraz zaburzenia snu (44,7%).

Różnorodność i szeroki zakres objawów towarzyszących spastyczności uzasadniają coraz częstsze stosowanie skali NRS (opisanej w podrozdziale 1.1.6.1.3) do oceny stanu zdrowia chorych na stwardnienie rozsiane, zarówno w badaniach klinicznych, jak i w codziennej praktyce lekarskiej. Podkreśla to także konieczność kompleksowego podejścia do łagodzenia objawów stwardnienia rozsianego, co realizowane jest przez Sativex.

1.1.4 Rokowanie

Spastyczność nie zawsze ma charakter upośledzający – u pacjentów z osłabionymi mięśniami lekka spastyczność może pomóc utrzymać prawidłową postawę. Należy jednak pamiętać, że napięcie mięśni może się zmieniać w czasie, dlatego też konieczna jest częsta ocena stanu pacjenta.⁷

Spastyczność może także być bolesną i uciążliwą przyczyną niepełnosprawności. Wśród wynikających ze spastyczności komplikacji wymienia się upośledzenie czynności związanych z ruchem, higieną, zmniejszenie stopnia samodzielności, a także obniżenie samooceny, ból oraz powstawanie odleżyn.⁷

Długo trwająca spastyczność może prowadzić do zmian we właściwościach mechanicznych mięśni, czego efektem jest utrwalenie przykurczów, spadek podatności na rozciąganie i zwłóknienie, oraz wzrost sztywności. Obserwuje się ponadto skrócenie włókien mięśniowych (redukcję liczby sarkomerów), pojawianie się dodatkowych połączeń między włóknami aktyny i miozyny, zmiany w obrębie tkanki łącznej,

włóknienie mięśni oraz atrofię, co ostatecznie prowadzi do sztywności odpornej na leczenie.²

Nasilona spastyczność powoduje utrwalenie ułożenia dotkniętych nią kończyn, a przy braku leczenia utrwalenie przykurczów oraz wywołanie nieodwracalnych zmian, takich jak włóknienie oraz kostnienie stawów i mięśni, a nawet zanik mięśni.¹⁵

Skuteczne leczenie prowadzi do złagodzenia objawów, poprawy funkcjonowania oraz zapobiega komplikacjom.⁷ Niestety obecnie stosowane terapie jedynie w umiarkowanym stopniu pozwalają na opanowanie spastyczności – wg hiszpańskiego badania epidemiologicznego,¹³ większość pacjentów oceniła swoją spastyczność jako średnią lub ciężką, pomimo tego, że ponad 70% badanej populacji przyjmowało leki przeciwspastyczne (około połowa przynajmniej dwa leki) i prawie połowa korzystała z fizjoterapii. Podobne wnioski można wyciągnąć analizując wyniki ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy na konferencji ECTRIMS 2012: wg nich co najmniej 40% pacjentów ze spastycznością średnią lub ciężką nie jest zadowolonych z oferowanej terapii.¹⁴ Przytoczone dane jednoznacznie wskazują na niewystarczającą skuteczność dostępnych środków przeciwspastycznych.

Konieczne jest także łagodzenie objawów towarzyszących spastyczności, tj. nasilenia i częstości skurczów, zaburzeń układu moczowego, zaburzeń snu i bólu, które w dużym stopniu upośledzają codzienne funkcjonowanie chorych i obniżają ich jakość życia. Sativex jest lekiem pozytywnie wpływającym na wymienione objawy, co opisano w rozdziale poświęconym skuteczności klinicznej. Przeprowadzone zostały także dodatkowe badania kliniczne, które potwierdzają skuteczność Sativexu w łagodzeniu wyżej wymienionych symptomów – przykładem jest tu badanie Kavia i wsp. (2010)¹⁶, w którym przedstawiono wpływ Sativexu na łagodzenie objawów stwardnienia rozsianego związanych z pracą pęcherza.

1.1.5 Epidemiologia

Stwardnienie rozsiane jest chorobą pojawiającą się najczęściej wśród młodych dorosłych, między 20 a 40 rokiem życia, częściej wśród kobiet niż mężczyzn (3:2,¹⁹ inne dane 2:1,^{17,18} w innym ujęciu częstość występowania SM u kobiet jest od 1,4 do 3,1 razy wyższa niż u mężczyzn²³), przy czym średni czas przeżycia z chorobą szacowany jest na 35-40 lat. SM nie ma charakteru dziedzicznego, jednakże obserwuje się zwiększone prawdopodobieństwo zachorowania u członków rodziny chorego. Zdecydowanie więcej zachorowań obserwuje się wśród ludzi rasy białej mieszkających w klimacie umiarkowanym (w tym w Polsce)¹⁹ – rozpowszechnienie (chorobowość) stwardnienia rozsianego na świecie szacuje się obecnie na 15-180 chorych na 100 000 osób.^{18,20}

1.1.5.1 Epidemiologia stwardnienia rozsianego w Polsce

Brak jest dokładnych danych epidemiologicznych dotyczących stwardnienia rozsianego w Polsce, stąd też wszelkie wartości mają charakter szacunkowy (w ostatnim czasie rozpoczęto prace nad rejestrem chorych na stwardnienie rozsiane).^{21,22}

Populację chorych w Polsce szacuje się na 40-50 tys. osób, z czego ok 2,7% - 5% stanowią dzieci (część danych szacuje udział dzieci na 10,5%).²³ Zdaniem ekspertów klinicznych ([REDACTED]

[REDACTED]) liczba chorych jest nieco niższa i wynosi 38 tysięcy osób. Szacuje się, że rozpowszechnienie stwardnienia rozsianego w Polsce wynosi ok 57-62 na 100 000 mieszkańców (ocena przeprowadzona na podstawie wybranych regionów), choć eksperci podkreślają brak wiarygodnych danych epidemiologicznych dla całej populacji oraz prawdopodobne niedoszacowanie tych wartości – przypuszcza się, że w rzeczywistości mogą one być zbliżone do danych niemieckich i wynosić 80-100/100 000 osób.²³ Szacuje się także, że każdego roku przybywa od 1300 do 2100 nowych przypadków.^{17,18} Według statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów za rok 2012 suma wystąpień hospitalizacji z grupy A36 (choroby demielinizacyjne) związanych ze stwardnieniem rozsianym (84,24%) wynosiła 12 793.

1.1.5.2 Epidemiologia spastyczności związanej ze stwardnieniem rozsianym

Spastyczność występuje u około 50-60% chorych na SM (według niektórych danych dotyczy nawet 80% pacjentów z SM).^{7,19,24} Dane ze Stanów Zjednoczonych wskazują, że u 50% chorych na SM można zauważyć minimalną i łagodną spastyczność, u 17% przyjmuje ona nasilenie określane jako średnie (często wpływające na możliwość wykonania codziennych czynności), u 13% ciężkie (konieczność zmodyfikowania codziennych czynności), zaś u 4% spastyczność ma charakter całkowity (uniemożliwia wykonywanie codziennych czynności). Większa spastyczność częściej występuje u mężczyzn.²⁶ Istnieje także liniowa zależność między nasileniem spastyczności a czasem, jaki upłynął od pojawienia się choroby – w pierwszych dwóch latach trwania choroby 46% pacjentów nie obserwuje żadnej spastyczności, w czwartym roku wartość ta spada do 31%, a w 13 roku do 12%; rośnie natomiast odsetek chorych z cięższymi postaciami spastyczności.²⁵ Dane z rejestru wskazują, że stosowanie medycznych środków antyspastycznych (przede wszystkim baklofenu, tyzanidyny i gabapentyny) jest znacznie wyższe u pacjentów, którzy cierpią z powodu cięższej spastyczności (69% pacjentów ze średnią spastycznością i 79% ze spastycznością ciężką). Rzadziej wymieniane w wytycznych leki (takie jak benzodiazepiny i ibuprofen) stosowane były przez ok. 24,2% (15,4% z wyłączeniem ibuprofenu) grupy, która nie miała wszczepionej pompy baklofenowej (18% pacjentów z całego badania stosowało rzadziej używane środki doustne nie mając wszczepionej pompy baklofenowej, łącznie 26,8% pacjentów z całego badania stosowało rzadziej używane środki doustne. Wyłączając ibuprofen,

wartości te wyniosą odpowiednio 12,0% oraz 17,4%, natomiast pompa baklofenowa była głównym środkiem terapeutycznym u ok. 20% pacjentów z całego badania.²⁶

1.1.5.3 Szacowanie liczebności populacji objętej wnioskiem

Szacowanie liczebności populacji objętej wnioskiem oparto na danych epidemiologicznych, szacunkach ekspertów klinicznych oraz kryteriach włączenia do programu lekowego zawartych w projekcie programu przygotowanego przez wnioskodawcę.

Według kryteriów do programu lekowego kwalifikuje się pacjentów spełniających łącznie następujące kryteria:

- a) ≥ 18 roku życia;
- b) potwierdzone rozpoznanie stwardnienia rozsianego zgodnie z kryteriami McDonalda z 2010 r.;
- c) stan kliniczny ocenianym w skali EDSS od 6,0;
- d) potwierdzona, trwająca od co najmniej od 3 miesięcy spastyczność w stopniu ciężkim (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS ≥ 2) w co najmniej trzech grupach mięśniowych;
- e) z oceną nasilenia spastyczności w skali NRS ≥ 4 ;
- f) nieskuteczność trwającego minimum 3 miesiące leczenia przeciwspastycznego baklofenem i tyzanidyną w maksymalnych tolerowanych dawkach w terapii skojarzonej (lub monoterapii w przypadku nietolerancji baklofenu lub tyzanidyny);
- g) odczucie bólowe, którego największe nasilenie w przebiegu spastyczności wynosiło co najmniej 3 w ocenie VAS.

Spośród wymienianych kryteriów, trzy (ocena stanu klinicznego, ocena spastyczności oraz nieskuteczność wcześniejszej terapii) wydają się kluczowe w oszacowaniu liczby pacjentów kwalifikujących się potencjalnie do programu lekowego.

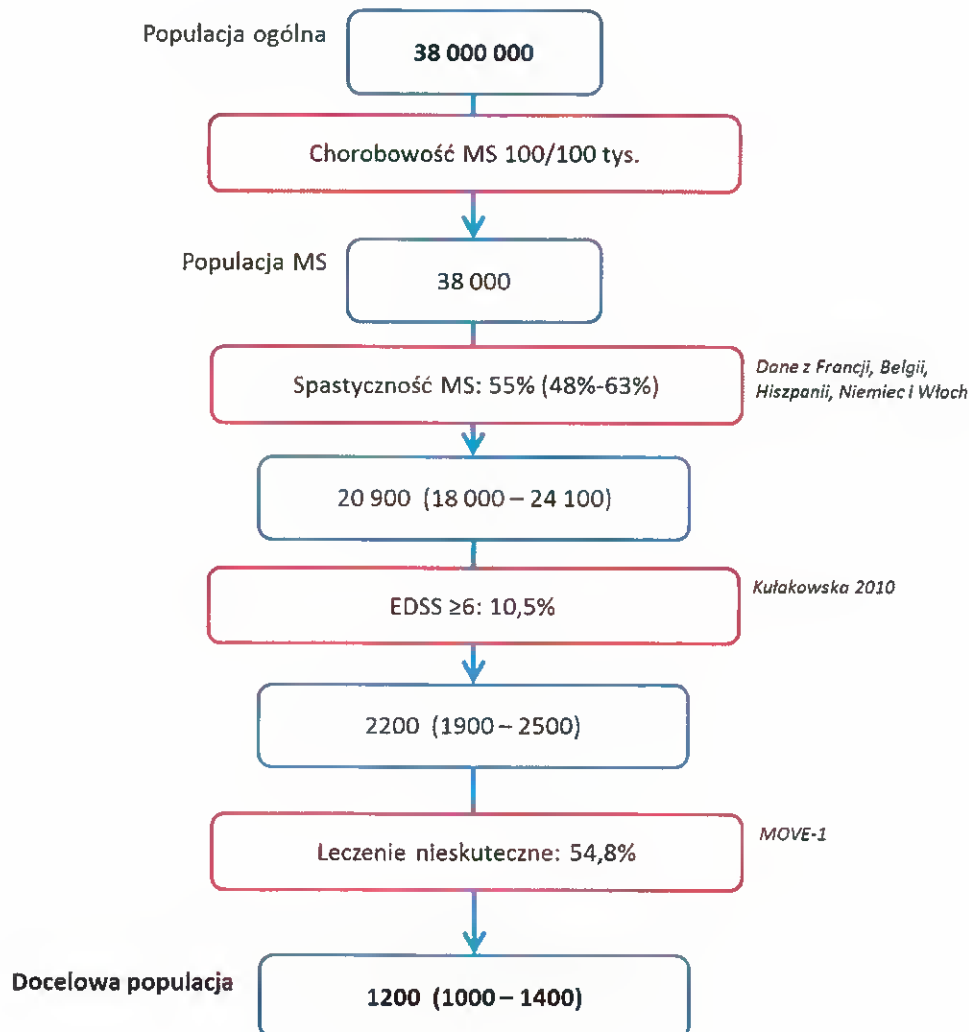
Ponieważ nie odnaleziono w piśmiennictwie danych pozwalających połączyć kryterium oceny stanu klinicznego (skala EDSS) z kryteriami nasilenia spastyczności, szacowanie populacji przeprowadzono w oparciu o dwa alternatywne podejścia.

W pierwszym podejściu oszacowano maksymalną liczbę pacjentów, jaką można będzie zakwalifikować do programu lekowego mając na uwadze ich stan kliniczny, tj. EDSS od 6,0 oraz kryterium nieskuteczności terapii przeciwspastycznej w tej populacji.

W drugim podejściu starano się maksymalnie sprecyzować liczebność populacji, uwzględniając wszelkie dostępne dane (piśmiennictwo, opinie ekspertów) dotyczące rozpowszechnienia spastyczności o ciężkim nasileniu oraz nieskuteczności terapii przeciwspastycznej w tej populacji.

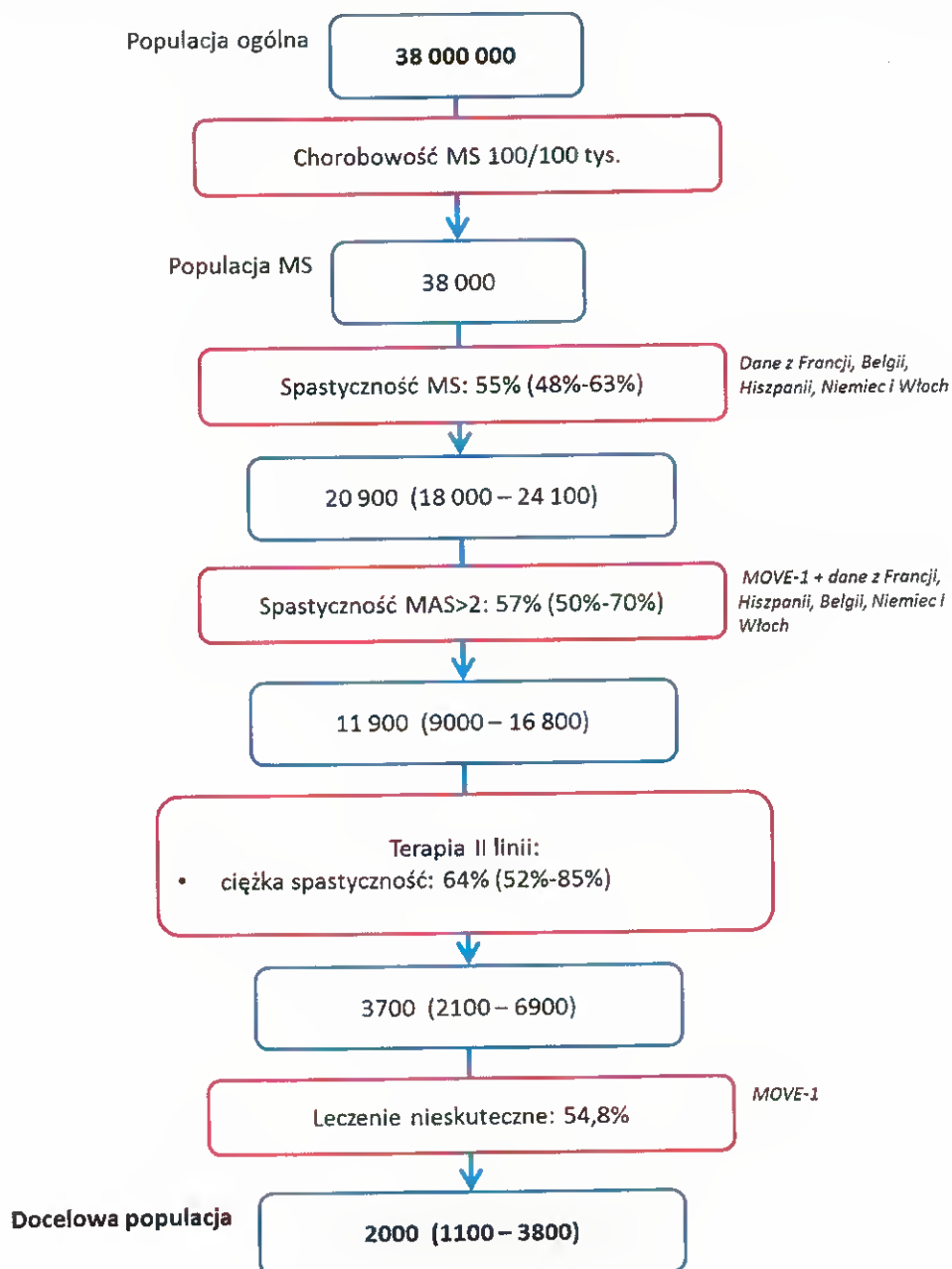
Na rysunku 1 przedstawiono oszacowanie docelowej populacji na podstawie stanu klinicznego ocenianego wg EDSS. Oszacowana w ten sposób populacja docelowa wyniesie około 1200 pacjentów kwalifikujących się do leczenia. Szacunki oparto na rozpowszechnieniu MS w populacji polskiej szacowanym na podstawie danych epidemiologicznych oraz opinii ekspertów na około 38 tys. pacjentów ([REDACTED]), częstości występowania spastyczności w populacji pacjentów z MS opartej na danych z badania MOVE-1 oraz opiniach ekspertów z Francji, Belgii, Niemiec i Włoch (dane dostarczone przez wnioskodawcę), odsetku pacjentów z EDSS od 6 szacowanym na podstawie badania Kułakowska i wsp. oraz szacunku, jaki procent populacji jest leczony nieskutecznie na podstawie badania MOVE-1.^{27,28,29}

Rysunek 1. Szacowanie liczebności populacji na podstawie stanu klinicznego EDSS.



Na rysunku 2 przedstawiono z kolei oszacowanie docelowej populacji na podstawie rozpowszechnienia spastyczności o ciężkim nasileniu. Wykorzystując wcześniej opisane źródła (badania MOVE-1, opinie ekspertów z Francji, Belgii, Niemiec i Włoch) oszacowana populacja docelowa wyniesie około 2000 pacjentów kwalifikujących się do leczenia.

Rysunek 2. Szacowanie liczebności populacji na podstawie epidemiologii spastyczności.



1.1.6 Rozpoznanie i diagnostyka

Diagnoza spastyczności jest stawiana na podstawie badania fizykalnego. W diagnozie spastyczności pacjentów z SM konieczne jest zwrócenie uwagi na takie kwestie, jak zaburzenia chodu, snu czy pracy pęcherza moczowego, a w szczególności na opór przy biernym ruchu kończyny, który narasta wraz z szybkością ruchu, drgania mięśni zginaczy, prostowników i przywodzicieli, nadmierne odruchy ścięgien, stan ścięgna Achillesa, zakres ruchu oraz pracę antagonistycznych grup mięśni. W szczególnych przypadkach stosuje się także testy elektrodiagnostyczne, choć najczęściej nie jest to niezbędne w codziennej praktyce.³⁰ W rozpoznaniu spastyczności oraz ustaleniu stopnia jej zaawansowania stosuje się następujące skale:

- oceniające napięcie mięśni:
 - skalę Ashwortha,
 - zmodyfikowaną skalę Ashwortha,
 - skalę NRS (Numeric Rating Scale),
- skalę częstości występowania spazmów mięśniowych wg Penna (PSFS ang. Penn Spasm Frequency Score),
- określającą ograniczenie zakresu przy ruchu biernym prowadzonym – skalę Tardieu,
- oceniającą ogólne funkcjonowanie – wskaźnik Barthel (BI, Barthel Index),
- służącą do oceny niepełnosprawności – skala EDSS (ang. Expanded Disability Status Scale),
- kliniczne skale oceniające natężenie bólu np. skala VAS,
- oceniające jakość życia:
 - EQ-5D-3L,
 - MSQoL-54.

Najszerze zastosowanie w ocenie spastyczności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym mają skale Ashwortha (oryginalna i zmodyfikowana), skala NRS (Numeric Rating Scale) oraz skala Penna. Należy podkreślić, że wyniki uzyskiwane w skali Ashwortha często wskazują na niższą spastyczność niż te w skali NRS, przykładowo w hiszpańskim badaniu epidemiologicznym spastyczność o nasileniu średnim lub większym stwierdzono u 83,4% pacjentów wg skali NRS i jedynie u 59,2% chorych mierząc spastyczność w zmodyfikowanej skali Ashwortha.¹³ Uważa się, że skala Ashwortha nie jest najlepszą skalą do oceny spastyczności w przypadku chorych z MS. Wśród ograniczeń tej skali wymienia się:

- brak standardów oceny, co wpływa na ograniczoną wiarygodność dla pomiarów wykonywanych przez różnych badaczy;
- nieliniowość skali (np. pacjenci ze spastycznością ocenianą na 3 pkt. nie mają 3-krotnie większej spastyczności niż pacjenci ze spastycznością ocenianą w skali na 1 pkt.)

- wynik zależy od zakresu (liczby) badanych grup mięśniowych, a co za tym idzie brak ogólnej oceny spastyczności chorego.

Skala NRS, mimo że pierwotnie stosowana do oceny nasilenia bólu, to obecnie po adaptacji do oceny spastyczności, uważana jest za bardziej wiarygodny, prostszy w użyciu, bardziej czuły i powtarzalny instrument do oceny spastyczności w przebiegu MS.³¹

W ocenie jakości życia wykorzystywane są skale EQ-5D, SF-36 oraz kwestionariusz usiQol.³⁰ Poniżej przedstawiono opisy poszczególnych skal.

1.1.6.1 Skale oceniające napięcie mięśni

1.1.6.1.1 Skala Ashwortha

Skala Ashwortha jest najczęściej wykorzystywaną pięciostopniową skalą oceny napięcia mięśniowego. Składa się z następujących stopni:^{32,33}

- 0 – Bez zwiększonego napięcia mięśniowego.
- 1 – Niewielkie zwiększenie napięcia powodujące „przytrzymanie” podczas poruszania kończyną w kierunku zgięcia lub wyprostu.
- 2 – Bardziej zaznaczone zwiększenie napięcia, ale kończyna zgina się lub prostuje z łatwością.
- 3 – Znaczne zwiększenie napięcia, ruch bierny trudny do wykonania.
- 4 – Kończyna usztywniona w zgięciu lub wyproście.

1.1.6.1.2 Zmodyfikowana skala Ashwortha

Zmodyfikowana przez Bohannona i Smitha skala Ashwortha składa się z następujących sześciu stopni oceny napięcia mięśniowego:^{34,33}

- 0 – Napięcie prawidłowe lub obniżone.
- 1 – Nieznaczny wzrost napięcia objawiający się oporem i uwolnieniem lub minimalnym wzrostem napięcia mięśni w końcowej fazie ruchu zginania lub prostowania.
- + 1 – Nieznaczny wzrost w stanie napięcia mięśnia objawiający się oporem i uwolnieniem oraz występujący w drugiej połowie zakresu ruchu w stawie.
- 2 – Bardziej zaznaczony wzrost napięcia mięśnia przez większą część zakresu ruchu w stawie, ale dotknięta część kończyny daje się łatwo poruszać.
- 3 – Wyraźny wzrost napięcia mięśnia, ruch bierny trudny do wykonania.

4 – Dotknięta część sztywna w zgięciu i wyproście.

1.1.6.1.3 Skala NRS (*Numeric Rating Scale*)

Skala NRS jest skalą numeryczną, stosowaną do oceny wielu zjawisk narastających stopniowo, także np. bólu. Zaleca się stosowanie skali 11-stopniowej, w której wartość 0 stanowi zjawisko normalne (fizjologiczne napięcie mięśnia) zaś 10 najgorsze wyobrażalne nasilenie zjawiska (napięcie mięśnia), przy czym wynik odnosi się do wrażeń pacjenta z poprzedzających badanie 24 h. Skala ta cechuje się znaczną powtarzalnością wyników i uważa się, że pozwala na przezwycięzenie niektórych niedogodności skali Ashwortha.^{31,35,36}

1.1.6.2 Skala częstości występowania spazmów mięśniowych wg Penna (PSFS ang. *Penn Spasm Frequency Score*)

PSFS jest często wykorzystywaną do oceny spastyczności skalą opartą na ocenie otrzymanej od pacjentów. Pozwala na ocenę spazmów (spastyczności) w 5 stopniach:^{33,37}

- 0 – brak spazmów.
- 1 – łagodny spazm wywołany stymulacją.
- 2 – nieregularny, silny spazm pojawiający się rzadziej niż raz na godzinę.
- 3 – spazmy pojawiające się częściej niż raz na godzinę.
- 4 – spazmy pojawiające się 10 i więcej razy na godzinę.

1.1.6.3 Skala określająca ograniczenie zakresu przy ruchu biernym prowadzonym – skala Tardieu

Metoda pozwala na określenie ograniczenia zakresu przy ruchu biernym prowadzonym szybko lub wolno. Pierwszy pomiar interpretuje się jako ograniczenie spowodowane zwiększoną wtórnie sztywnością mięśni i tkanki łącznej, dopiero drugi jako spastyczność. Pomiar opiera się na ocenie kąta zatrzymania ruchu oraz szybkości, przy której uzyskano zatrzymanie – ocenia się jakość reakcji mięśniowej podczas ruchu kończyną z określoną prędkością oraz kątem, przy którym pojawia się reakcja mięśniowa.³³

1.1.6.4 Skala oceniająca ogólne funkcjonowanie – wskaźnik Barthel

Indeks Barthel w skali 0, 5, 10 i 15 punktów służy ocenie samodzielności chorego w zakresie dziesięciu podstawowych czynności: spożywanie posiłków, przechodzenie

z łóżka na wózek i z powrotem, higiena osobista (mycie, czesanie się, golenie), korzystanie z toalety, kąpiel, poruszanie się po płaskim terenie, wchodzenie i schodzenie po schodach, ubieranie się łącznie ze sznurowaniem obuwia, kontrola stolca, kontrola pęcherza.³⁸ Poszczególne kryteria oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Lp.	Nazwa czynności	Wartość punktowa
	Spożywanie posiłków 0 = nie jest w stanie samodzielnie jeść	
1.	5 = potrzebuje pomocy w krojeniu, smarowaniu masłem itp. 10 = samodzielny, niezależny	0 5 10
	Przemieszczanie się/z łóżka na krzesło i z powrotem/siadanie 0 = nie jest w stanie, nie zachowuje równowagi przy siedzeniu 5 = większa pomoc fizyczna, jedna lub dwie osoby/może siedzieć 10 = mniejsza pomoc/słowna lub fizyczna 15 = samodzielny	0 5 10 15
	Utrzymanie higieny osobistej 0 = potrzebuje pomocy przy czynnościach osobistych 5 = niezależny przy myciu twarzy, czesaniu się, myciu zębów, goleniu się /z zapewnionymi pomocami/	0 5
	Korzystanie z toalety (WC) 0 = zależny	
4.	5 = potrzebuje trochę pomocy, ale może coś zrobić sam 10 = niezależny /zdejmowanie, zakładanie, ubieranie się, podcieranie się/	0 5 10
	Mycie, kąpiel całego ciała 0 = zależny	
5.	5 = niezależny /lub pod prysznicem/	0 5
	Poruszanie się /po powierzchniach płaskich/ 0 = nie porusza się lub < 50 m 5 = niezależny na wózku wliczając zakręty > 50 m 10 = spaceruje z pomocą /słowną lub fizyczną/ jednej osoby > 50 m 15 = niezależny /ale może potrzebować pomocy np. laski/ > 50 m	0 5 10 15
	Wchodzenie i schodzenie po schodach 0 = nie jest w stanie	
7.	5 = potrzebuje pomocy /słownej, fizycznej, przenoszenia/ 10 = samodzielny	0 5 10
	Ubieranie się /i rozbieranie/ 0 = zależny	
8.	5 = potrzebuje pomocy, ale może wykonywać część czynności bez pomocy 10 = niezależny /w zapinaniu guzików, zamka, sznurowadeł/	0 5 10
	Kontrolowanie stolca/zwieracza odbytu 0 = nie panuje nad oddawaniem stolca/lub potrzebuje lewatywy 5 = czasami popuszcza /zdarzenia przypadkowe/ 10 = panuje/utrzymuje stolec	0 5 10
9.		
	Kontrolowanie moczu/zwieracza pęcherza moczowego 0 = nie panuje nad oddawaniem moczu lub cewnikowany i przez	
10.		0 5 10

to niesamodzielny
 5 = czasami popuszcza /zdarzenia przypadkowe/
 10 = panuje/utrzymuje moc

OGÓŁEM /0-100/

1.1.6.5 Skala oceny niepełnosprawności – skala EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*)

Rozszerzona skala niewydolności ruchowej Kurtzkiego (EDSS) służy do oceny stanu klinicznego chorego opierając się na obecności objawów w typowym badaniu neurologicznym (obserwacje w każdym układzie czynnościowym – FS). Zakres skali obejmuje 10 punktów opisujących sprawność pacjenta, przy czym stopień niepełnosprawności pacjenta wzrasta wraz ze stopniem skali.³⁹

Skala EDSS

0	Prawidłowe badanie neurologiczne
1	Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w jednym punkcie FS
2	Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS
3	Umiarkowane upośledzenie w jednym punkcie FS albo łagodne upośledzenie czynności w 3 lub 4 punktach FS; chory w pełni chodzący
4	Chory w pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności, na które składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4, zdolny do przejścia 500 metrów bez pomocy lub odpoczynku.
5	Chory zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 metrów, niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby upośledzić całkowicie codzienne czynności
6	Stosowane okresowe lub jednostronne stałe wspomaganie (laska, kula, podciąg) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku
7	Chory niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą; poruszający się głównie na wózku – przebywa na nim ponad 12 godzin dziennie
8	Chory porusza się jedynie na wózku lub jest nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia; zachowanych wiele czynności samoobsługi zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych
9	Chory leżący bezradny, może porozumiewać się i jeść
10	Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego

FS – „functional systems” – układ piramidowy, mózdzek, pień mózgu, czucie, czynności jelita grubego i pęcherza moczowego, zmiany psychiczne, czynności narządu wzroku

1.1.6.6 Kliniczne skale oceniające natężenie bólu np. skala VAS

Skala VAS jest wizualną, 11-stopniową skalą analogową (od 0 do 10), która służy do oceny bólu. Pacjent zaznacza na skali subiektywne odczucie bólu, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 – największy wyobrażalny ból.⁴⁰ Skala bywa także wykorzystywana do oceny nasilenia innych objawów, w tym także spastyczności.

1.1.6.7 Skale oceniające jakość życia

1.1.6.7.1 EQ-5D-3L

Skala EQ-5D-3L składa się z 2 części, opisowej oraz skali analogowej VAS. Część opisowa zbudowana jest z pytań odnoszących się do mobilności, samodzielności w codziennych czynnościach (*self-care*), możliwości wykonywania najczęstszych czynności oraz kwestii związanych z odczuwaniem lęku/depresji. Pacjent określa swój stan zdrowia poprzez zaznaczenie odpowiedniego pola przy każdym z 5 pytań na specjalnie skonstruowanym kwestionariuszu, przy czym w systemie EQ-5D-3L są tylko 3 możliwe poziomy określenia każdego ze stanów. Skala analogowa VAS służy do bezpośredniej oceny stanu zdrowia przez pacjenta. Ostateczny wynik obliczany jest przy pomocy formuły przypisującej odpowiednie wagi do każdego z wyników, wyliczone na podstawie stanu zdrowia przedstawicieli populacji ogólnej.⁴¹ Wartości 0 i 1 w części wskaźnika (skali) oznaczają odpowiednio śmierć i zdrowie, zaś w części analogowej VAS 0 oznacza najgorszy, a 100 najlepszy wyobrażalny stan zdrowia.

1.1.6.7.2 MSQoL-54

MSQoL-54 (Multiple Sclerosis Quality of Life-54) jest instrumentem mierzącym jakość życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, zawierającym w sobie zarówno części ogólne, spotykane w standardowych skalach, jak i elementy specyficzne dla stwardnienia rozsianego. Skala opiera się na szeroko stosowanym systemie SF-36, do którego dodano specyficzne dla stwardnienia rozsianego kwestie, tj. zmęczenie czy zmiany w funkcjach poznawczych. MSQoL-54 zbudowana jest z 12 mniejszych instrumentów oraz dwóch dodatkowych miar pojedynczych elementów dając dwa ogólne wyniki. Tych 12 instrumentów dotyczy fizycznego funkcjonowania, roli ograniczeń fizycznych, roli ograniczeń emocjonalnych, bólu, funkcjonowania emocjonalnego, energii, oceny swojego stanu zdrowia, funkcjonowania społecznego, funkcji poznawczych, niedomagań w zakresie stanu zdrowia, ogólnej jakości życia i funkcjonowania seksualnego. Elementami dodatkowo ocenianymi oddzielnie są satysfakcja z życia seksualnego i zmiany stanu zdrowia. Otrzymuje się dwa ogólne wyniki dotyczące oddzielnie fizycznego i psychicznego funkcjonowania (skala nie daje jednego wyniku).⁴²

1.1.7 Leczenie

Celem leczenia symptomatycznego w stwardnieniu rozsianym jest wyeliminowanie lub złagodzenie objawów wpływających negatywnie na codzienne funkcjonowanie pacjentów, a przez to zmniejszających ich jakość życia. Leczenie powinno być ukierunkowane na uniknięcie głębszego upośledzenia lub niepełnosprawności, przy

czym jako jeden z najważniejszych aspektów wymienia się niepełnosprawność związaną z bólem i przykurczami wynikającymi z ciężkiej spastyczności.⁶

Istotnym elementem leczenia jest wdrożenie planu terapeutycznego, mającego na celu usunięcie, zapobieganie lub wyleczenie czynników wywołujących spastyczność, co wymaga współpracy chorego, jego opiekunów oraz lekarzy wielu specjalności, przy czym trzeba pamiętać, że niewielka spastyczność czasem pomaga pacjentowi w zachowaniu funkcjonalności. Celem terapeutycznym powinna być nie tylko poprawa w zakresie spastyczności (postawa, chód, funkcjonalność i mobilność), ale także związanych z nią objawów (takich jak zaburzenia chodu, snu, funkcjonowania pęcherza, bólu, skurczy) i zwiększenie codziennej aktywności (mycie, ubieranie, jedzenie). Należy także dążyć do zmniejszenia bólu i zapobiegać powikłaniom (odleżynom, przykurczom, podwichnięciom).³⁰

W leczeniu spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego zastosowanie mają następujące substancje:

- leki doustne:
 - baklofen,
 - tyzanidyna,
 - gabapentyna (off-label),
 - dantrolen,
 - benzodiazepiny (m.in.: diazepam, klonazepam),
 - kanabinoidy,
 - rzadziej wymieniane środki: memantyna (off-label), famprydyna (wskazana w zaburzeniach chodu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z niewydolnością ruchową), tolperyzon (wskazanie w spastyczności poudarowej), metakarbamol (wskazany w stanach zwiększonego napięcia mięśniowego oraz w bólach mięśniowych, którym z reguły towarzyszy wzmożone napięcie mięśniowe, w tym w stwardnieniu rozsianym);
- leki dokanałowe:
 - fenol,
 - baklofen;
- leki miejscowe (w postaci iniekcji domięśniowej):
 - fenol, alkohol,
 - toksyna botulinowa typu A (wskazana u dorosłych pacjentów w spastyczności poudarowej, w stwardnieniu rozsianym stosowana off-label).

1.1.7.1 Postępowanie w spastyczności w stwardnieniu rozsianym – wytyczne kliniczne

Poszukiwano wytycznych klinicznych opisujących zalecenia postępowania w spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego. Odnaleziono 10 dokumentów: 2 wytycznych międzynarodowych (Szwajcaria, Austria, Niemcy oraz USA i Kanada), 1 polskie wytyczne oraz 7 wytycznych zagranicznych instytucji.

Zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w spastyczności związanej ze stwardnieniem rozsianym:

- amerykańskie wytyczne American Academy of Neurology z 2014 roku,
- hiszpańskie wytyczne Sociedad Espanola de Neurologia z 2013 roku,
- niemieckie wytyczne Deutsche Gesellschaft für Neurologie z 2012 roku,
- chorwackie wytyczne 3 chorwackich towarzystw naukowych z 2012 roku,
- francuskie wytyczne Agence française de sécurité sanitaire de produits de santé weryfikowane w 2011 roku,
- australijskie wytyczne MS Australia z 2009 roku,
- wytyczne krajów niemieckojęzycznych Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society z 2006 roku,
- północnoamerykańskie wytyczne Multiple Sclerosis Council z 2005 roku,
- brytyjskie wytyczne NICE z 2003 roku,
- polskie wytyczne Kliniki Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie z 2000 r.

Zalecenia postępowania terapeutycznego opisane w 9 zidentyfikowanych dokumentach podsumowano w tabeli 1. Należy jednakże zaznaczyć, że postęp, jaki nastąpił w ostatnich latach w terapii stwardnienia rozsianego (w tym pojawienie się nowych leków), sprawia, że starsze wytyczne (szczególnie te sprzed ponad 10 lat, np. polskie) mogą być zdezaktualizowane i nie zawierać zaleceń dotyczących najbardziej nowoczesnych terapii lub odwoływać się do niestosowanych już metod leczenia.

Tabela 1. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego – wytyczne ogólne.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>Stany Zjednoczone /Ameryka Płn.</p>	<p>American Academy of Neurology, 2014^{43,*}</p>	<p>Lekarz może zaproponować Sativex (o ile jest to możliwe) w celu zredukowania objawów spastyczności, bólu, częstotliwości oddawania moczu, choć prawdopodobnie lek ten nie pozwala na osiągnięcie poprawy mierzonej obiektywnymi skalami (w przypadku spastyczności) lub zmniejszenie liczby przypadków nietrzymania moczu (poziom rekomendacji B). Lekarz może nie proponować leku Sativex w celu zredukowania konwulsji (drgawek) związanych ze stwardnieniem rozsianym (poziom rekomendacji C). Brakuje dowodów do określenia stanowiska w stosunku do stosowania Sativexu w ogólnych objawach związanych z pęcherzem moczowym, niepokojem/problemami ze snem, przy zmianach w zdolnościach poznawczych, w zakresie poprawy jakości życia oraz redukcji zmęczenia. Dowody są także niewystarczające do określenia ryzyka nadużywania leku oraz psychopatologicznych efektów stosowania Sativexu (poziom uniemożliwiający wydanie rekomendacji).</p> <p>Plan leczenia powinien obejmować rehabilitację i terapię farmakologiczną. Przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić, czy istnieją czynniki mogące negatywnie oddziaływać z leczeniem, np. osłabienie, ataksja czy zmęczenie, oraz czy pacjent przyjmuje inne leki, przede wszystkim leki immunomodulujące z interferonem-β oraz niektóre selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny. Leczenie doustne stosuje się najczęściej w początkowych stadiach choroby, zaś zabiegi inwazyjne zarezerwowane są dla pacjentów o większym stopniu niesprawności.</p> <p>Zalecane postępowanie u pacjentów ze spastycznością:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eliminacja czynników mogących wywoływać spastyczność, fizjoterapia, terapia zajęciowa, ortozy. 2. W przypadku braku zadowalających efektów wprowadzenie terapii farmakologicznej: <ol style="list-style-type: none"> a) w spastyczności ogólnej – rozpocząć leczenie od baklofenu lub tyzanidyny, przy braku odpowiedzi dodać kanabinoidy (w aerozolu) lub zastosować terapię z jednoczesnym podawaniem baklofenu i tyzanidyny; jeśli wciąż nie uzyskuje się zadowalającej poprawy podać inną kombinację leków lub baklofen dooponowo; b) w spastyczności lokalnej – toksyna botulinowa z fizjoterapią, jeśli spastyczność ma charakter dynamiczny lub ortozy i usztywnienie, w przypadku braku efektów rozważyć interwencję chirurgiczną.
<p>Hiszpania</p>	<p>Sociedad Espanola de Neurologia, 2013^{30,44}</p>	<p>Opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • baklofen doustnie – stosowany zwłaszcza na początku choroby może powodować sedację; • tyzanidyna; • diazepam (przedłużające się stosowanie benzodiazepin może prowadzić do uzależnienia i po nagłym odstawieniu spowodować objawy abstynencji); • kanabinoidy w aerozolu (w badaniach klinicznych III fazy wykazano znaczne zmniejszenie spastyczności z powodu

* Wytyczne dotyczą jedynie środków o charakterze alternatywnym lub uzupełniającym w stosunku do standardowych terapii.

stwardnienia rozsianego, w tym postaci opornej na leczenie konwencjonalne przy pomocy baklofenu, tyzaniidyny, diazepam, gabapentyny lub ich kombinacji. Kanabinoidy, podawane samodzielnie lub w połączeniu z innymi lekami, mogą być traktowane jako dodatkowa opcja leczenia spastyczności w stwardnieniu rozsianym);

- toksyna botulinowa (zastrzyk domięśniowy, spastyczność zlokalizowana w obrębie pojedynczych grup mięśni; może być stosowana jako uzupełnienie takich środków terapeutycznych, jak rehabilitacja, zabiegi chirurgiczne i baklofen podawany dokałatowo);
- baklofen podawany dooponowo (w przypadku długoletniej, ciężkiej, uogólnionej spastyczności lub opornej na leczenie doustne); gabapentyna (brak dowodów na skuteczność u pacjentów ze spastycznością w stwardnieniu rozsianym);
- klonazepam (wymaga stosowania innych środków przeciwskurczowych, ma silne działanie uspokajające).

Wymienione leki mogą wpłynąć na poprawę pod względem spastyczności, lecz jednocześnie spowodować obniżenie ogólnego funkcjonowania. Należy pamiętać, że stosowanie doustnych leków antyspastycznych nie jest oparte na dowodach medycznych.

Podstawą leczenia jest wyeliminowanie, zmniejszenie lub unikanie czynników mogących wywoływać lub nasilać spastyczność oraz aktywna i pasywna fizjoterapia. Farmakoterapia jest wskazana dopiero, gdy fizjoterapia nie przynosi pożądanych rezultatów, przy czym jej skuteczność również powinna być regularnie monitorowana. W celu zmniejszenia spastyczności stosowane są następujące środki doustne: baklofen, tyzaniidyna, gabapentyna (ostatnia substancja off-label). Leki, takie jak dantrolen, tolperyzon i benzodiazepiny powinny być stosowane jedynie w wyjątkowych przypadkach, gdyż wiążą się z ich stosowaniem działania niepożądane, a ich skuteczność w leczeniu spastyczności nie jest dobrze udokumentowana. Wiele kontrowersji wzbudza stosowanie kanabinoidów w leczeniu spastyczności – opublikowane badania wskazują, że są one skuteczne i bezpieczne, podawane obok baklofenu, tyzaniidyny lub samodzielnie (zmniejszenie spastyczności zaobserwowano u ok. 40% pacjentów). Warty uwagi lekiem jest także zarejestrowana w 2011 famprydyna, wskazana w leczeniu zaburzeń chodu u dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane z niewydolnością ruchową. Brakuje natomiast wiarygodnych dowodów na skuteczność dooponowego podawania acetonidu triamcinolu pacjentom ze spastycznością w MS. Wśród inwazyjnych środków leczniczych wymienia się toksynę botulinową (zalecaną w leczeniu silnej spastyczności lokalnej) oraz dooponowe podawanie baklofenu (u pacjentów, u których spastyczność powoduje znaczne przykurcze i deformacje kończyn).

Deutsche
Gesellschaft für
Neurologie,
2012^{45,44}

Niemcy

Wspólne
wytyczne 3
chorwackich
towarzystw
naukowych,
2012⁴⁶

Chorwacja

Leczenie symptomatyczne stwardnienia rozsianego uważane jest za ważny element terapii pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, obok leków immunomodulujących i immunosupresyjnych – oprócz fizjoterapii i leczenia współistniejących infekcji zalecana jest farmakoterapia przy pomocy następujących leków: baklofenu, tyzaniidyny, diazepam, gabapentyny, kanabinoidów w aerozolu, toksyny botulinowej oraz dooponowego podawania baklofenu i kortykosteroidów.

Agence française
de sécurité
sanitaire de
produits de
santé, 2009

Francja

Zalecane postępowanie u pacjentów ze spastycznością związaną ze stwardnieniem rozsianym przeskadzającą w funkcjonowaniu:

1. Wyeliminowanie czynników nocycyptywnych, stosowanie kinezyterapii, kilka tygodni farmakoterapii doustnej.
2. Przy braku adekwatnej odpowiedzi:
 - a) w spastyczności ogólnej dotyczącej kończyny dolnej – w przypadku braku funkcjonalności: zastrzyki

(zweryfikowane 2011)⁴⁷

alkoholu/fenolu, rozważenie podawania baklofenu dooponowo, jeśli terapia okaże się skuteczna można zaimplantować pompę baklofenową, a leczenie uzupełnić podawaniem toksyny botulinowej; przy braku skuteczności dalej podawać alkohol/fenol oraz toksynę botulinową.

- b) w spastyczności lokalnej kończyny górnej lub górnej – zastrzyki z toksyny botulinowej typu A, które należy w razie potrzeby powtarzać lub zamienić na zastrzyki z alkoholem/fenolem, lub wyższe dawki toksyny botulinowej).

Wśród środków podawanych doustnie zalecane są przede wszystkim baklofen oraz, w przypadku jego nieskuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazań, tyzanidyna. Pozostałe molekuly, w tym dantralen, nie powinny być zalecane ze względu na brak aktualnych danych uzasadniających ich stosowanie.

Pierwszym krokiem w leczeniu spastyczności powinno być usunięcie, o ile to możliwe, czynników mogących ją powodować – wśród nich mogą być antydepresanty i leki immunomodulujące. Tradycyjnie zalecano ćwiczenia fizyczne połączone z farmakoterapią doustną, a w przypadku gdy brak jest efektu, leczenie bardziej inwazyjne, tj. podawanie baklofenu dooponowo, blokada nerwu lub zabiegi neurochirurgiczne. Obecnie zaleca się bardziej interdyscyplinarne i mniej liniowe działania, dostosowane do potrzeb konkretnego pacjenta. Leczenie medyczne powinno rozpoczynać się, gdy fizjoterapia nie daje pożądaných efektów. Wśród możliwych leków wymieniono baklofen, diazepam, dantralen i tyzanidynę, przy czym podkreślono, że ze względu na brak wystarczających dowodów nie można sformułować rekomendacji co do ich stosowania. Potrzebne są także dalsze badania nad stosowaniem leków opartych na kanabinooidach. Wytyczne zalecają stosowanie pompy baklofenowej w przebiegu ciężkiej spastyczności w przypadku braku adekwatnej odpowiedzi po wcześniejszym wymienionych lekach lub gdy są one przeciwwskazane lub źle tolerowane. W przypadku spastyczności lokalnej zaleca się stosowanie zastrzyków z toksyny botulinowej lub fenolu. Ostatnim krokiem, stosowanym u pacjentów z ciężką, nieustępującą po wcześniejszym wymienionych środkach spastycznością, są zabiegi chirurgiczne.

Należy dążyć do wyeliminowania lub złagodzenia czynników wywołujących lub nasilających spastyczność. Głównym środkiem w walce ze spastycznością powinny pozostać metody fizjoterapeutyczne. Jeśli nie pozwalają one na odpowiednią kontrolę spastyczności, należy sięgnąć po środki doustne, takie jak baklofen, tyzanidyna lub gabapentyna. Podawane dawki powinny być stopniowo zwiększane i w ten sposób dostosowywane do potrzeb konkretnych pacjentów. Pozostałe środki antyspastyczne, takie jak benzodiazepiny lub dantralen, powinny być stosowane w drugiej linii i niezbyt długo, ze względu na wywoływane przez nie działania niepożądane. W ciężkiej spastyczności mięśni przywodzicieli pomocna może być toksyna botulinowa typu A. Dooponowe podawanie baklofenu powinno być rozważone jedynie w przypadku ciężkiej, niedającej się kontrolować w inny sposób spastyczności. Stosowanie kanabinooidów i acetonidu triamynolu powinno być ograniczone do ośrodków mających doświadczenie w tym zakresie, przy czym podkreślono konieczność dalszych badań (szczególnie w przypadku kanabinooidów uznano, że niewielka jest ilość danych dotyczących zależności działań niepożądanych od dawki i potencjału uzależniającego).

Wytyczne zalecają wyliczenie współistniejących czynników i ocenę innych zmian i upośledzenia ruchowego – jeśli występują lub spastyczność nie ustąpiła, należy spastyczność scharakteryzować:

- a) w przypadku ogólnej spastyczności zalecana jest farmakoterapia doustna i/lub rehabilitacja; jeśli leczenie to okaże się nieefektywne należy zastosować leczenie dooponowe, a w następnej kolejności procedury chirurgiczne;

Australia

MS Australia, 2009⁴⁸

Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German

Niemcy/ Szwajcaria/ Austria

Multiple Sclerosis Society, 2006⁶

Ameryka Północna

Multiple Sclerosis Council, 2005¹⁰

b) w przypadku spastyczności lokalnej stosuje się blokadę nerwowo-mięśniową i/lub rehabilitację. Doustne leczenie spastyczności, która trwa przez większą część dnia najczęściej powinno rozpoczynać się od baklofenu lub tyzaniidyny, w przypadku braku efektów można zastosować terapię łączoną. Wśród innych leków wymienione są dantrolen, diazepam oraz gabapentyna, przy czym podkreślona jest ich nieco mniejsza skuteczność. Omówiono także zastosowanie kanabionodków, choć nie podano żadnej rekomendacji, prawdopodobnie ze względu na brak rejestracji w analizowanym wskazaniu (w 2005 r.).

Neurofizjologia spastyczności w stwardnieniu rozsianym jest prawdopodobnie podobna do tej występującej przy udarze, urazach głowy i uszkodzeniach rdzenia kręgowego. Leczenie spastyczności powinno rozpoczynać się od usunięcia jej potencjalnych przyczyn oraz technik fizycznych łagodzących objawy. Aktywne leczenie może być wprowadzone, gdy spastyczność powoduje ból, dyskomfort lub negatywnie wpływa na samodzielność pacjenta. Leczenie farmakologiczne powinno rozpoczynać się od leków podawanych doustnie, od baklofenu lub gabapentyny i tylko w przypadku, gdy okażą się nieskuteczne lub źle tolerowane można zastosować tyzaniidynę, diazepam, klonazepam lub dantrolen. Terapia łączona z wykorzystaniem wymienionych leków lub z dodatkiem leków przeciwdrgawkowych powinna być poprzedzona konsultacją z drugim specjalistą. W przypadku, gdy wymienione środki nie przynoszą adekwatnych efektów, należy rozważyć usztywnienie, podawanie baklofenu dooponowo lub zastrzyki z fenolu (w tym także podawane dooponowo). Nie zaleca się rutynowego podawania toksyny botulinowej, lecz można ją stosować w przypadku złokalizowanej spastyczności w przypadku braku odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. Wytyczne są obecnie weryfikowane (spodziewany termin aktualizacji: październik 2014), jedną z kwestii poruszonych w nowej edycji będzie stosowanie leków opartych na kanabinoidach.

NICE, 2003
(wytyczne
obecnie
weryfikowane)⁴⁹

**Wielka
Brytania**

Zalecenia II
Kliniki
Neurologii
Instytutu
Psychiatrii i
Neurologii w
Warszawie,
2000⁵⁰

Proponowane leczenie spastyczności w przypadkach SM obejmuje stosowanie preparatów, takich jak: baklofen, tetrazepam, diazepam, dantrolen, memantyna, tyzaniidyna.

Polska

Podsumowując, wytyczne kliniczne w dosyć jednolity sposób przedstawiają postępowanie terapeutyczne w spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego. Wszystkie wytyczne wskazują na konieczność prowadzenia rehabilitacji i fizjoterapii, która w razie niepowodzenia lub braku adekwatnych efektów może być uzupełniona o leczenie farmakologiczne (w niektórych przypadkach wytyczne zalecają wprowadzenie farmakoterapii równocześnie z fizjoterapią, w zależności od stanu pacjenta).

Początkiem farmakoterapii powinno być podanie baklofenu lub tyzanidyny, w niektórych wypadkach wspomniana jest także gabapentyna, choć nie ma ona zarejestrowanego wskazania w zakresie leczenia spastyczności. W razie niepowodzenia leczenia tymi środkami należy rozważyć leczenie łączone przy pomocy tych leków (przede wszystkim baklofenu i tyzanidyny), podanie dantrolenu lub benzodiazepin, choć zwykle podkreśla się, że dwa ostatnie środki, jako wywołujące niepokojące działania niepożądane, powinny być stosowane jedynie w wyjątkowych sytuacjach i niezbyt długo. Nowsze wytyczne zalecają w tym momencie terapii także leki oparte na kanabinoidach (Sativex®) (np. wytyczne hiszpańskie z 2013 r.), we wcześniejszych wytycznych leki te traktowane były z dużą ostrożnością lub w ogóle nie były zalecane. W razie braku poprawy w zakresie ciężkiej spastyczności zalecane jest podawanie baklofenu dooponowo (zastosowanie pompy baklofenowej). W przypadku spastyczności ogniskowej można rozważyć zastosowanie toksyny botulinowej typu A lub zastrzyków z fenolu (rzadziej). Ostatnim krokiem w obu rodzajach spastyczności są zabiegi chirurgiczne (przede wszystkim przecięcie korzeni przednich rdzenia kręgowego) i ewentualnie dooponowe wstrzyknięcie fenolu (jedynie u pacjentów z bardzo ciężką spastycznością i z ustalonymi zaburzeniami czynności pęcherza moczowego, zwieracza odbytu i zaburzeniami czucia⁵).

1.1.7.2 Stan finansowania substancji stosowanych w leczeniu spastyczności w stwardnieniu rozsianym

Spośród wymienionych wyżej substancji, baklofen (zarówno podawany doustnie, jak i dooponowo), tyzanidyna i kanabinoidy (Sativex®) są zarejestrowane w leczeniu spastyczności z wyszczególnieniem tej w przebiegu stwardnienia rozsianego. W przypadku dantrolenu i diazepamu wśród zarejestrowanych wskazań wymieniono spastyczne skurcze mięśni i zwiększone napięcie mięśniowe, zaś toksyna botulinowa i tolperyzon wskazane są m.in. w spastyczności poudarowej (w 2013 r. znacznie ograniczono wskazania stosowania tolperyzonu w Europie oraz wycofano z obrotu w Polsce tetrazepam). Famprydyna wskazana jest w leczeniu zaburzeń chodu u dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane z niewydolnością ruchową (skala EDSS 4-7). Pozostałe wymieniane w wytycznych leki (gabapentyna, klonazepam, memantyna, acetamid triamcynolu) nie mają zarejestrowanych wskazań związanych ze spastycznością lub zwiększonym napięciem mięśni.

W Polsce jedynie tyzanidyna refundowana jest w leczeniu stanów spastyczności związanych z chorobami demielinizacyjnymi. Toksyna botulinowa refundowana jest w ramach kilku programów lekowych, z których żaden nie dotyczy spastyczności w stwardnieniu rozsianym; diazepam i gabapentyna także są refundowane w zakresie innych wskazań.

We wrześniu 2011 roku Rada Konsultacyjna i Prezes AOTM uznali za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Wszczepienie pompy baklofenowej w leczeniu spastyczności odpornej na leczenie farmakologiczne”, jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu terapeutycznego.^{51,52} Świadczenie jest realizowane w ramach świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie.

1.1.7.3 Podsumowanie – schemat leczenia spastyczności w stwardnieniu rozsianym

Zgodnie z zapisami wytycznych klinicznych, można określić następujący schemat leczenia spastyczności (klasyfikacja ze względu na rodzaj i stopień zaawansowania spastyczności).

Tabela 2. Schemat leczenia spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego.

Każda spastyczność	
Rehabilitacja	<ul style="list-style-type: none"> • Kinezyterapia • Fizykoterapia • Masaże lecznicze • Mobilizacje • Hydroterapia • Terapia zajęciowa
Spastyczność uogólniona	
Leczenie doustne	<ul style="list-style-type: none"> • Baklofen • Tyzanidyna • Gabapentyna • Benzodiazepiny (diazepam, tetrazepam) • Dantrolen • Kanabinoidy • Ewentualnie inne leki
Spastyczność ogniskowa (jedno lub więcej ognisk)	
Leczenie miejscowe	<ul style="list-style-type: none"> • Toksyna botulinowa typu A • Fenol, alkohol
Spastyczność zaawansowana po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia	
Leczenie dokanałowe	<ul style="list-style-type: none"> • Baklofen • Fenol
Spastyczność zaawansowana po wyczerpaniu wszystkich innych metod	
Leczenie chirurgiczne	<ul style="list-style-type: none"> • Operacja neurochirurgiczna (przecięcie korzeni przednich rdzenia kręgowego)

1.1.8 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych

W niniejszym rozdziale zaprezentowano rekomendacje agencji HTA z podziałem na:

- rekomendacje AOTM;
- rekomendacje innych agencji.

1.1.8.1 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych

Wyciągi z liści i kwiatów *Cannabis sativa* (Sativex®) nie były oceniane przez Agencję pod kątem objęcia refundacją w łagodzeniu objawów spastyczności o przebiegu ciężkim u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których brak jest wystarczającej odpowiedzi na inne produkty lecznicze łagodzące spastyczność (a którzy wykazują klinicznie znamienne poprawę objawów związanych ze spastycznością na wstępnym etapie terapii).

1.1.8.2 Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych

Przeszukano również strony internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA oraz innych pod względem rekomendacji zastosowania leku Sativex® u pacjentów ze spastycznością w przebiegu stwardnienia rozsianego:

- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) – Wielka Brytania;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania;
- National Horizon Scanning Centre (NHSC) – Wielka Brytania;
- Greater Manchester Medicines Management Group (GMMM) – Wielka Brytania;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja;
- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja;
- Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) – Belgia;
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) – Belgia;
- College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) – Holandia;
- Gezondheidsraad (GR) – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands (ZonMw) – Holandia;
- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) – Szwecja;
- Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA) – Dania;
- Danish Medicines Agency – Dania;
- Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL) – Czechy;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy;

- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) – USA;
- Food and Drug Administration (FDA) – USA;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Kanada;
- Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) – Argentyna;
- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT-CGATS) – Brazylia;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia;
- Health Services Assessment Collaboration (HSAC) – Nowa Zelandia.

Zestawienie wszystkich rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Na stronie **NICE** odnaleziono informację o zawieszeniu prac związanych z wydaniem rekomendacji dotyczących stosowania preparatu Sativex®, ze względu na weryfikację ogólnych wytycznych leczenia stwardnienia rozsianego. Publikacja zaktualizowanych wytycznych, w których znajdzie się rekomendacja dotycząca leku Sativex®, planowana jest na październik 2014 r.^{53,54} Na stronie **National Horizon Scanning Centre** dostępna jest analiza leku Sativex z 2009 r., w której stwierdzono, że lek potencjalnie może podnosić jakość życia chorych i ich opiekunów, przy jednoczesnym podniesieniu kosztów terapii (ze względu na stosowanie go jako uzupełnienia leczenia).⁵⁵ Na stronie **Greater Manchester Medicines Management Group** odnaleziono negatywną rekomendację dotyczącą refundacji preparatu Sativex® w leczeniu spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (data ostatniej weryfikacji: wrzesień 2012, następna weryfikacja planowana na wrzesień 2014).⁵⁶ **All Wales Medicines Strategy Group** oraz **Scottish Medicines Consortium** nie wydały rekomendacji (lub wydały rekomendację negatywną) ze względu na niedopełnienie kwestii formalnych.^{57,58}

Na stronie holenderskiego **College Voor Zorgverzekeringen** odnaleziono informację o rozpoczęciu prac nad oceną leku Sativex® w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego.⁵⁹

Danish Medicines Agency w 2012 r. wydała negatywną opinię dotyczącą refundacji preparatu Sativex® w ogólnej populacji, ze względu na jego potencjał uzależniający i ryzyko, że będzie on stosowany w innych okolicznościach niż te, do jakich został przeznaczony.⁶⁰

Na stronie niemieckiego **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen** można odnaleźć raport z 2012 r. stwierdzający, że nie można wykazać dodatkowych korzyści ze stosowania leku Sativex® u pacjentów ze spastycznością w stwardnieniu rozsianym (leczonych standardowymi lekami antyspastycznymi, najczęściej baklofenem i tyzanidyną) oraz że nie ma takiej podgrupy pacjentów, u których taki efekt można zaobserwować.⁶¹

Na stronie *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* odnaleziono negatywną opinię dotyczącą refundacji stosowania preparatu Sativex® w leczeniu średniej i ciężkiej spastyczności u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję lub przeciwwskazania do stosowania standardowych leków lub którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie. Stwierdzono, że wybrany komparator był nieodpowiedni dla wszystkich grup pacjentów oraz że analiza powinna również ocenić skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z wysokimi dawkami baklofenu podawanego pojedynczo lub w kombinacji z dantrolenem lub diazepamem w drugiej linii terapii.^{62,63}

Szczegółowe zestawienie rekomendacji poszczególnych agencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Zestawienie rekomendacji agencji oceny technologii medycznych na świecie.

Region	Kraj	Agencja	Rekomendacja	Miesiąc i rok	Komentarz
Europa	Wielka Brytania	NHSC	poz.	Maj 2009	Możliwa poprawa jakości życia pacjentów i ich opiekunów przy ogólnym wzroście kosztów terapii (Sativex stosowany jako uzupełnienie terapii)
		GMMMG	neg.	Wrzesień 2012	Sativex jedynie niewiele lepszy od placebo przy dużym efekcie placebo, niski priorytet refundacji
		AWMSG	neg. z przyczyn formalnych	Październik 2010	Brak dołączenia do wniosku dokumentu potwierdzającego dopuszczenie do obrotu
	Dania	SMC	neg. z przyczyn formalnych	Marzec 2011	Brak dołączenia do wniosku dokumentu potwierdzającego dopuszczenie do obrotu
		Danish Medicines Agency	neg.	Styczeń 2012	Odrzucony z powodu potencjału uzależniającego i ryzyka zbyt szerokiego stosowania
	Niemcy	IQWiG	neg.	Marzec 2012	Nie ma możliwości wykazania dodatkowych korzyści ze stosowania leku Sativex®
Australia i Oceania	Australia	PBAC	neg.	Lipiec 2013	Brak wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Sativex® we wniosku

Legenda:

neg. – rekomendacja negatywna; poz. – rekomendacja pozytywna, b.d. – brak rekomendacji.

1.2 Interwencja

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.⁶⁴

1.2.1 Sativex® (THC i CBD)

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	delta-9-tetrahydrokannabinol (THC) oraz kannabidiol (CBD)
Opatentowane nazwy handlowe	Sativex®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe (N02BG10)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	GW Pharma Ltd Salisbury, Wiltshire SP4 0JQ Wielka Brytania
Data dopuszczenia do obrotu w UE	16 czerwca 2010*

Postać farmaceutyczna oraz skład jakościowy i ilościowy

Aerozol do stosowania w jamie ustnej. Roztwór w pojemniku aerozolowym. Każdy ml zawiera: 38–44 mg i 35–42 mg dwóch wyciągów (jako wyciągi gęste) z *Cannabis sativa* L., *folium cum flore* (liść i kwiat *Cannabis*), co odpowiada 27 mg delta-9-tetrahydrokannabinolu oraz 25 mg kannabidiolu. Rozpuszczalnik ekstraktu: płynny dwutlenek węgla.

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Sativex jest wskazany w łagodzeniu objawów spastyczności o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (ang. multiple sclerosis – MS), u których brak jest wystarczającej odpowiedzi na inne produkty lecznicze łagodzące spastyczność, a którzy wykazują klinicznie znamienne poprawę objawów związanych ze spastycznością we wstępnym etapie terapii.

Mechanizm działania

Będąc częścią układu endokannabinoidowego u człowieka (ang. endocannabinoid system – ECS), receptory kannabinoidowe CB1 i CB2, znajdujące się głównie na zakończeniach nerwowych, biorą udział w regulacji wstecznej funkcji synaptycznych. THC działa jako częściowy agonista na poziomie obu receptorów CB1 i CB2, naśladując działanie endokannabinoidów, co może modulować działanie neuroprzekazników (np. zmniejszenie działania neuroprzekazników pobudzających, takich jak kwas glutaminowy).

W modelach zwierzęcych stwardnienia rozsianego i spastyczności wykazano, że agoniści receptora CB łagodzą objawy sztywności kończyn oraz poprawiają funkcje ruchowe.

* brak daty w ChPL na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Antagoniści CB zapobiegają temu działaniu, a u myszy z mutacją (myszy „knockout”) zaobserwowano cięższe przypadki spastyczności. W modelu myszy CREAE (przewlekłe nawracające eksperymentalne autoimmunologiczne zapalenie mózgu i rdzenia), Sativex wywołał zmniejszenie sztywności kończyn tylnych, uzależnione od dawki.

Dawkowanie i sposób podawania

Sativex przeznaczony jest wyłącznie do podawania na błonę śluzową jamy ustnej. Sativex jest wskazany jako uzupełnienie stosowanych u pacjenta produktów leczniczych przeciwspastycznych. Leczenie musi zostać rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z wiedzą specjalistyczną w leczeniu tej grupy pacjentów.

Dorośli:

Przed użyciem należy wstrząsnąć pojemnik aerozolowy. Aeroszol należy kierować na różne miejsca powierzchni błony śluzowej w jamie ustnej, zmieniając miejsce aplikacji przy każdym użyciu produktu leczniczego. Pacjentów należy poinformować, że znalezienie dawki optymalnej może trwać do dwóch tygodni oraz, że w tym okresie mogą wystąpić działania niepożądane, najczęściej w postaci zawrotów głowy. Te działania niepożądane są zazwyczaj łagodne i ustępują w ciągu kilku dni. Lekarz powinien rozważyć utrzymanie obecnej dawki, jej zmniejszenie lub przerwanie leczenia, przynajmniej okresowo, zależnie od tego, jak ciężkie i nasilone są te objawy. Aby zminimalizować zmienność biodostępności u poszczególnych pacjentów, podawanie produktu leczniczego Sativex powinno być możliwie ujednoczone w odniesieniu do przyjmowania pokarmów.

Okres ustalania dawki:

Okres ustalania dawki wymagany jest w celu określenia dawki optymalnej. Liczba i czas rozpyleń aerozolu różnią się u poszczególnych pacjentów. Liczba rozpyleń powinna być zwiększana codziennie zgodnie ze schematem podanym w tabeli poniżej. Dawki popołudniowe/wieczorne należy przyjmować w dowolnym okresie pomiędzy godz. 16.00 a udaniem się na spoczynek. Dawka poranna powinna być stosowana w okresie od przebudzenia do południa. Pacjent może kontynuować stopniowe zwiększanie dawki o jedno rozpylenie aerozolu na dobę, do maksymalnie 12 rozpyleń na dobę, aż do osiągnięcia optymalnego złagodzenia objawów. Należy zachować przynajmniej 15-minutowe odstępy pomiędzy rozpyleniami.

Dzień	Liczba rozpyleń rano	Liczba rozpyleń wieczorem	(Całkowita liczba rozpyleń na dobę)
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6

9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

Okres przyjmowania stałej dawki:

Po okresie ustalania dawki, pacjentom zaleca się stosowanie określonej dawki optymalnej. Mediana dawki u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w badaniach klinicznych wynosi 8 rozpyleń aerozolu na dobę. Po określeniu dawki optymalnej, pacjenci mogą rozłożyć dawki w ciągu całego dnia zgodnie z indywidualną odpowiedzią na produkt leczniczy i jego tolerancją. Powtórny okres ustalania dawki z jej zwiększeniem lub zmniejszeniem może być wskazany, jeśli wystąpiły jakiegokolwiek zmiany ciężkości stanu pacjenta, zmiany dotyczące równocześnie stosowanych produktów leczniczych lub jeśli wystąpią dokuczliwe działania niepożądane. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 12 rozpyleń aerozolu na dobę.

Ponowna ocena przez lekarza:

Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić dokładną ocenę nasilenia objawów związanych ze spastycznością oraz odpowiedzi pacjenta na standardowe produkty lecznicze przeciw spastyczności. Sativex przeznaczony jest do stosowania u pacjentów ze spastycznością o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, u których brak jest wystarczającej odpowiedzi na inne przeciwspastyczne produkty lecznicze. Odpowiedź pacjenta na Sativex powinna zostać poddana ponownej ocenie po upływie czterotygodniowego okresu terapii. Leczenie należy przerwać, jeśli nie zauważą się klinicznie znamiennej poprawy objawów spastyczności podczas tego wstępnego okresu terapii. W badaniach klinicznych zdefiniowano ją jako co najmniej 20% poprawę objawów spastyczności według oceny pacjenta w skali numerycznej 0-10. Należy okresowo przeprowadzać ocenę leczenia długoterminowego.

Dzieci i młodzież:

Produktu leczniczego Sativex nie należy stosować u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Osoby w podeszłym wieku:

Nie przeprowadzono żadnych specjalnych badań pacjentów w podeszłym wieku, choć w badaniach klinicznych uczestniczyli pacjenci w wieku do 90. roku życia. Jednakże, ponieważ pacjenci w podeszłym wieku mogą wykazywać większą skłonność do występowania niektórych działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, należy przedsięwziąć środki ostrożności dotyczące bezpieczeństwa osobistego, na przykład podczas przygotowywania gorących posiłków i napojów.

Pacjenci ze znacznym zaburzeniem czynności wątroby lub nerek:

Brak badań u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek. Jednakże u tych podgrup działanie produktu leczniczego Sativex może być nasilone lub przedłużone. W tych grupach pacjentów zaleca się częstą ocenę kliniczną przez lekarza klinicystę.

1.3 Komparatory

Niniejszy rozdział prezentuje komparatory dla Sativexu® w leczeniu spastyczności w stwardnieniu rozsianym uwzględnione w przeglądzie systematycznym oraz zawiera uzasadnienie ich doboru.

1.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza kliniczna, powinna zawierać opis technologii opcjonalnych (tj. procedur medycznych w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r.* o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępnych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku), z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych (tj. technologii

* **procedura medyczna** – postępowanie diagnostyczne, lecznicze, pielęgnacyjne, profilaktyczne, rehabilitacyjne lub orzecznicze przy uwzględnieniu wskazań do jego przeprowadzenia, realizowane w warunkach określonej infrastruktury zdrowotnej przy zastosowaniu produktów leczniczych, wyrobów medycznych i środków pomocniczych; **technologia medyczna** – leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne.

opcjonalnych finansowanych ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku), z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.

Rehabilitacja

Zgodnie z większością wytycznych klinicznych, przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego, pacjenci ze spastycznością w stwardnieniu rozsianym powinni mieć wdrożone leczenie rehabilitacyjne, polegające na odpowiednio dobranej fizjoterapii. Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami oraz zidentyfikowanymi wytycznymi klinicznymi, Sativex® powinien być stosowany jako uzupełnienie stosowanych u pacjenta produktów leczniczych przeciwspastycznych, po wcześniejszym potwierdzeniu braku ich skuteczności. Z tego względu postępowanie rehabilitacyjne nie powinno stanowić alternatywnej opcji terapeutycznej dla Sativexu w niniejszej analizie.

Leczenie doustne

Zgodnie z zapisami zidentyfikowanych wytycznych klinicznych, stosowanie doustnych leków przeciw spastyczności jest zalecane w przypadku spastyczności uogólnionej, po niepowodzeniu metod fizjoterapeutycznych. Najczęściej stosowane substancje z tej grupy to baklofen i tyzanidyna (ewentualnie gabapentyna, która jest stosowana off-label), rzadziej benzodiazepiny (diazepam, tetrazepam) i dantrolen. Spośród wymienianych w wytycznych doustnych opcji terapeutycznych jedynie tyzanidyna finansowana jest w Polsce ze środków publicznych w leczeniu spastyczności związanej z chorobami demielinizacyjnymi. Ze względu na to, że Sativex® jest wskazany w leczeniu spastyczności odpornej na leczenie standardowymi środkami (przede wszystkim baklofenem i tyzanidyną podawanymi doustnie) jako uzupełnienie stosowanych przez pacjenta środków antyspastycznych, wymienione preparaty nie mogą stanowić alternatywnej opcji terapeutycznej dla Sativexu w niniejszej analizie.

Leczenie dokanałowe

Leczenie dokanałowe (najczęściej stosowana jest pompa z dooponowym baklofenem) jest zalecane w przypadku zaawansowanej spastyczności, odpornej na inne formy terapii. Leczenie spastyczności odpornej na leczenie farmakologiczne przy użyciu pompy baklofenowej w 2011 r. zyskało pozytywną opinię Rady Konsultacyjnej i Prezesa AOTM i jest realizowane w ramach świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie. Należy jednak podkreślić, że liczba osób leczonych dooponowym baklofenem w skali kraju jest znikoma – w pierwszej połowie 2013 r. wszczepiono 30 pomp (+2 na oddziałach

neurochirurgii dla dzieci – informacja ze sprawozdania z działalności NFZ za II kwartał 2013 r.), a w całym 2012 r. 37 pomp baklofenowych (informacja ze sprawozdania z działalności NFZ za IV kwartał 2012 r.). Biorąc pod uwagę powyższe argumenty oraz znacząco inny w stosunku do Sativexu sposób podania uznano, że wszczepienie pompy baklofenowej nie może stanowić alternatywnej opcji terapeutycznej dla Sativexu w niniejszej analizie.

Leczenie miejscowe

Według wytycznych klinicznych, w przypadku spastyczności zogniskowanej zaleca się zastosowanie leczenia miejscowego w postaci toksyny botulinowej (typu A, toksyna botulinowa ma wskazanie w leczeniu spastyczności u dorosłych pacjentów po udarze, w stwardnieniu rozsianym stosowana jest off-label) lub rzadziej zastrzyków z alkoholu lub fenolu. Ze względu na to, że Sativex jest stosowany w leczeniu spastyczności uogólnionej, wymienione preparaty nie stanowią alternatywnej opcji terapeutycznej dla Sativexu w niniejszej analizie.

Podsumowując – mając na uwadze wytyczne kliniczne, stan finansowania leczenia spastyczności (przede wszystkim w przebiegu stwardnienia rozsianego) oraz zarejestrowane wskazania, nie jest możliwy dobór odpowiadającego potrzebom analizy komparatora. Z tego względu zdecydowano się na opisanie wszystkich dostępnych dowodów klinicznych pochodzących z badań kontrolowanych.

1.4 Oceniane punkty końcowe

W niniejszej analizie oceniano punkty końcowe z zakresu skuteczności (w tym jakości życia pacjentów) oraz bezpieczeństwa terapii.

SKUTECZNOŚĆ

W zakresie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe.

Ocena spastyczności

- Zmiana oceny spastyczności w skali VAS (ang. *Visual Analogue Scale*)
- Zmiana oceny spastyczności w skali NRS (ang. *Numeric Rating Scale*)
- Poprawa pod względem spastyczności mierzonej w skali NRS (ang. *Numeric Rating Scale*) o co najmniej 30%
- Poprawa pod względem spastyczności mierzonej w skali NRS (ang. *Numeric Rating Scale*) o co najmniej 50%

- Ocena w skali Ashwortha (AS, ang. *Ashworth Scale*)/zmodyfikowanej skali Ashwortha (MAS, ang. *Modified Ashworth Scale*)

Ocena motoryki/mobilności pacjenta

- Wskaźnik motoryki (MI, ang. *Motricity Index*)
- Czas przejścia dystansu 10 metrów
- Ocena zręczności manualnej za pomocą testu zręcznościowego 9 kołków i 9 otworów (NHPT, ang. *Nine Hole Peg Test*)

Ocena funkcjonowania

- Wskaźnik Barthel (BI, ang. *Barthel Index*)

Ocena jakości życia pacjenta (QoL, ang. *Quality of Life*)

- Ocena w skali EQ-5D
- Ocena w skali MSQoL-54
- Ocena w skali SF-36

Ocena całościowa objawów związanych ze stwardnieniem rozsianym

- Ocena wg pacjenta (SGAC, ang. *Subject Global Assessment of Change*)
- Ocena wg opiekuna (CGAC, ang. *Carer Global Assessment of Change*)
- Ocena wg lekarza (PGAC, ang. *Physician Global Assessment of Change*)

Ocena poszczególnych objawów

- Ocena nasilenia/częstości skurczy
- Ocena bólu
- Ocena jakości snu
- Ocena funkcji poznawczych/psychicznych

Inne

- Skala niepełnosprawności neurologicznej Guy'a (ang. *Guy's Neurological Disability Scale*)
- Ocena czasu do niepowodzenia leczenia – miara skutków odstawienia leczenia (TTF, ang. *Time to Treatment Failure*)

Opisy poszczególnych skal przedstawiono w niniejszej analizie w rozdziale 1.1.6 Rozpoznanie i diagnostyka.

BEZPIECZEŃSTWO

W zakresie bezpieczeństwa oceniano takie punkty końcowe, jak:

- poważne działania niepożądane,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
- zdarzenia niepożądane ogółem,
- poszczególne działania niepożądane, w tym:
 - zaburzenia ze strony układu nerwowego,
 - zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania,
 - zaburzenia pracy żołądka i jelit,
 - zaburzenia ucha i błędnika,
 - zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej,
 - infekcje,
 - zaburzenia psychiatryczne,
 - inne.

2 Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu Sativex® (delta-9-tetrahydrokannabinol (THC) oraz kannabidiol (CBD)) w łagodzeniu objawów spastyczności o przebiegu ciężkim u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (ang. multiple sclerosis – MS), u których brak jest wystarczającej odpowiedzi na inne produkty lecznicze łagodzące spastyczność.

Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO:

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci ze spastycznością o przebiegu ciężkim wynikającą ze stwardnienia rozsianego, u których brak wystarczającej odpowiedzi na inne produkty lecznicze łagodzące spastyczność
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> Sativex®
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> standardowe postępowanie
Efekty zdrowotne (O)	<p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena nasilenia spastyczności wg NRS oraz AS/MAS, ocena motoryki/mobilności, ocena funkcjonowania w życiu codziennym pacjenta, ocena jakości życia, całościowa ocena skuteczności terapii (zmiany wywołanej stosowaniem terapii) wykonana przez chorego/opiekuna i przez lekarza, <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena częstości, nasilenia skurczów oraz bólu, ocena występowania zaburzeń snu oraz jego jakości, ocena wpływu terapii na funkcje poznawcze/psychiczne, ocena czasu do niepowodzenia leczenia (badanie Notcutt 2012), ocena niepełnosprawności neurologicznej. <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> poważne działania niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zdarzenia niepożądane ogółem, poszczególne działania niepożądane, działania niepożądane związane z leczeniem.

3 Metodyka

3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych

3.1.1 Strategia

Przeszukano następujące bazy danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz bazy bibliograficzne i rejestry badań:
 - Medline,
 - EMBASE,
 - The Cochrane Library.
- Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:
 - Center for Reviews and Dissemination,
 - strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod kątem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię poszukiwania bazy Medline, Cochrane Library oraz EMBASE dla danych pierwotnych przedstawia Aneks 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov>.

W trakcie poszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji poszukiwania baz danych to 10.07.2014. Strategię poszukiwania baz Medline, Cochrane Library oraz EMBASE przedstawia Aneks 1.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (D.Ch. i T.M.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano jedynie prace opublikowane w języku angielskim i polskim. Analiza abstraktów konferencyjnych dotyczyła jedynie uzupełnienia danych uzyskanych z pełnych publikacji. Nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację były oceniane pod kątem zgodności z następującymi kryteriami:

- Badana populacja:
 - dorośli pacjenci ze spastycznością o przebiegu ciężkim, wynikającą ze stwardnienia rozsianego, u których brak jest wystarczającej odpowiedzi na inne produkty lecznicze łagodzące spastyczność.
- Badana interwencja:
 - Sativex®.
- Badane punkty końcowe:
 - skuteczność w zakresie punktów końcowych oceniających wpływ interwencji na:
 - ocena nasilenia spastyczności wg NRS oraz AS/MAS,
 - ocena motoryki/mobilności,
 - ocena funkcjonowania w życiu codziennym pacjenta,
 - ocena jakości życia,
 - całościowa ocena skuteczności terapii (zmiany wywołanej stosowaniem terapii) wykonana przez chorego/opiekuna i przez lekarza,
 - ocena częstości, nasilenia skurczów oraz bólu,
 - ocena występowania zaburzeń snu oraz jego jakości,
 - ocena wpływu terapii na funkcje poznawcze/psychiczne,
 - ocena czasu do niepowodzenia leczenia (badanie Notcutt 2012),
 - ocena niepełnosprawności neurologicznej.
 - bezpieczeństwo leczenia:
 - poważne działania niepożądane,
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
 - zdarzenia niepożądane ogółem,
 - poszczególne działania niepożądane.
- Metodyka badania:
 - prospektywne, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (aktywną lub placebo).

3.1.3 Kryteria wykluczenia z opracowania

- Badania bez randomizacji.
- Badania bez grupy kontrolnej.
- Badania na zdrowych ochotnikach lub w populacji pacjentów z innym wskazaniem.
- Badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu (dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny, albo gdy wyniki opublikowano jedynie na stronie clinicaltrials.gov).
- Populacja chorych ze spastycznością o etiologii innej niż stwardnienie rozsiane lub populacja chorych ze spastycznością o różnej etiologii, ale bez stratyfikacji wyników pod względem przyczyny spastyczności.

3.1.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane zawarte we włączonych badaniach, a także dane nt. ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (D.Ch.) do arkusza kalkulacyjnego (Microsoft Excel 2010) lub programu Review Manager 5.2, a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (M.P.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz. Ekstrahowano dane ze wszystkich odnalezionych publikacji dotyczących tego samego badania, ale jedynie dane z tych o najwyższej wiarygodności zostały uwzględnione w analizie (odrzucono m.in. abstrakty lub publikacje dotyczące wstępnych wyników, jeśli dostępne były pełne opracowania końcowych wyników badania). W przypadku badań, które miały otwarte, długoterminowe kontynuacje – ekstrahowano dane dla fazy zaślepionej.

3.1.5 Ocena jakości badań klinicznych

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad, a także pod względem ryzyka popełnienia błędu systematycznego zgodnie z kryteriami Cochrane (Aneks 9). Prace oceniano także pod kątem:

- liczebności badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z podanymi przyczynami.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (D.Ch. i P.W.). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

3.1.6 Skuteczność leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (*odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (*fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$ oraz $p < 0,1$), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effects model*). Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej, średniej różnicy (MD – *mean difference*, pojedyncze badanie) bądź średniej ważonej różnicy (MD – *weighted mean difference*, jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) oraz wartości p. W przypadku, gdy w publikacji p określone było jako $< 0,05$, MD wyliczono dla $p = 0,049$. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2 oraz arkusza Excel 2010.

3.1.7 Bezpieczeństwo leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki przedstawiono w formie ilorazu szans (*odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel), oraz wartości NNTH. Liczbę NNTH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2 oraz arkusza Excel 2010.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii z zastosowaniem preparatu Sativex® z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziałach 3.1.2 i 3.1.3. Strategię przeszukiwania baz danych przedstawia Aneks 1.

Opracowania pierwotne

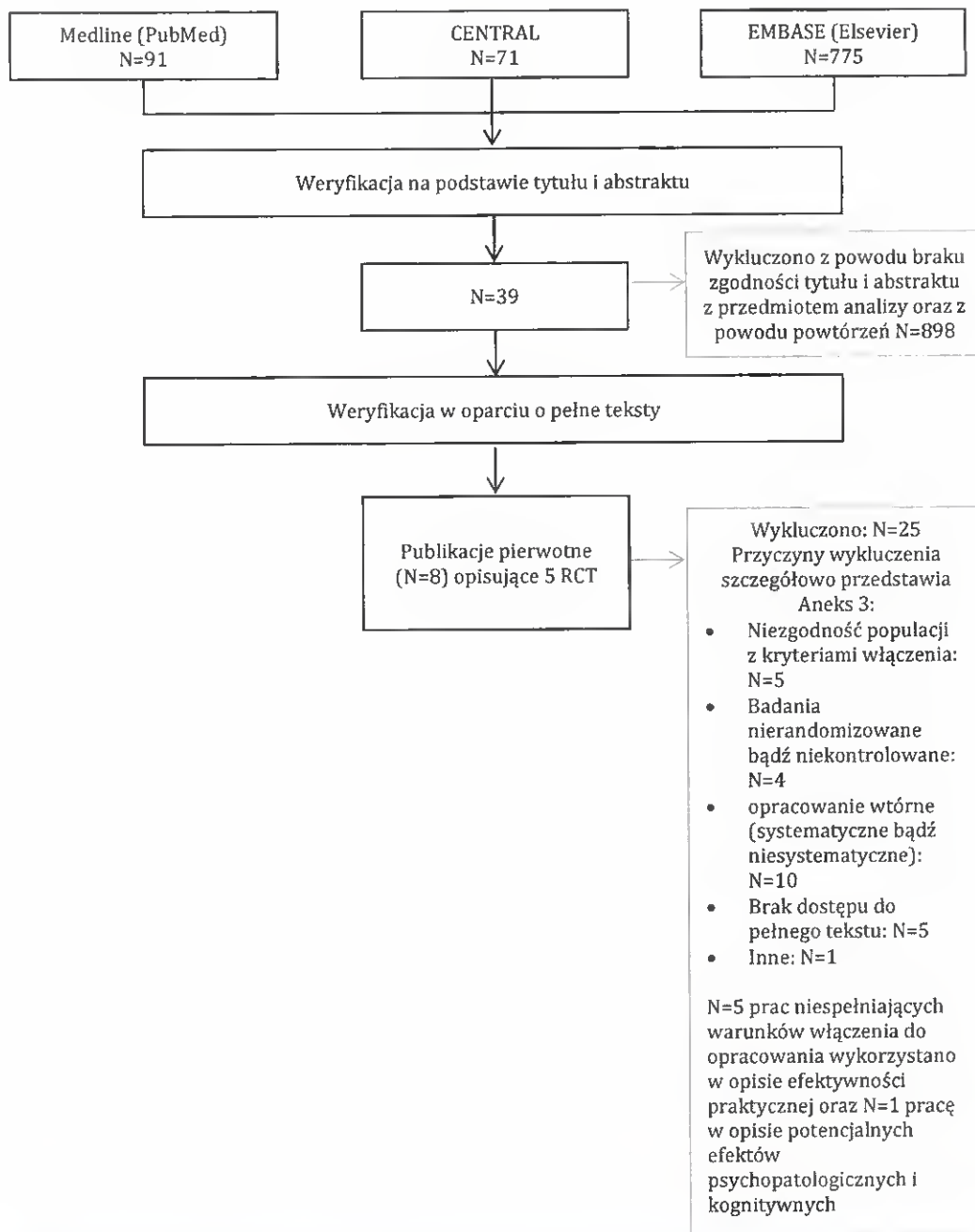
W toku przeszukiwań baz danych 937 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 38 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z niniejszej analizy. Spośród tych prac do analizy włączono 8 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 5 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Sativex® włączono:

- 5 RCT (8 publikacji) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Sativex® w populacji chorych z spastycznością wynikającą ze stwardnienia rozsianego.

Dodatkowo, poza główną analizą, do raportu zostało włączone także jeszcze jedno badanie, którego celem była analiza efektów psychopatologicznych i kognitywnych występujących w trakcie leczenia preparatem Sativex oraz 5 prac dotyczących efektywności praktycznej leku Sativex.

Wykaz badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do opracowania przedstawia Aneks 2. Przyczyny wykluczenia prac, które oceniano na poziomie pełnego tekstu przedstawia Aneks 3 (w Aneksie 3 nie ujęto włączonego do opracowania przeglądu wtórnego oraz pracy niespełniającej kryteriów przeglądu systematycznego o charakterze uzupełniającym w stosunku do prac pierwotnych włączonych do opracowania, które zostały jednak przedstawione na poniższym diagramie (N=2). W Aneksie 3 nie ujęto także 6 prac wykorzystanych w rozdziałach 6 i 7 niniejszego opracowania w opisie efektów psychopatologicznych i efektywności praktycznej, które także przedstawione zostały na poniższym diagramie (N=5+1=6)).

Rysunek 3. Selekcja prac pierwotnych włączonych do opracowania.

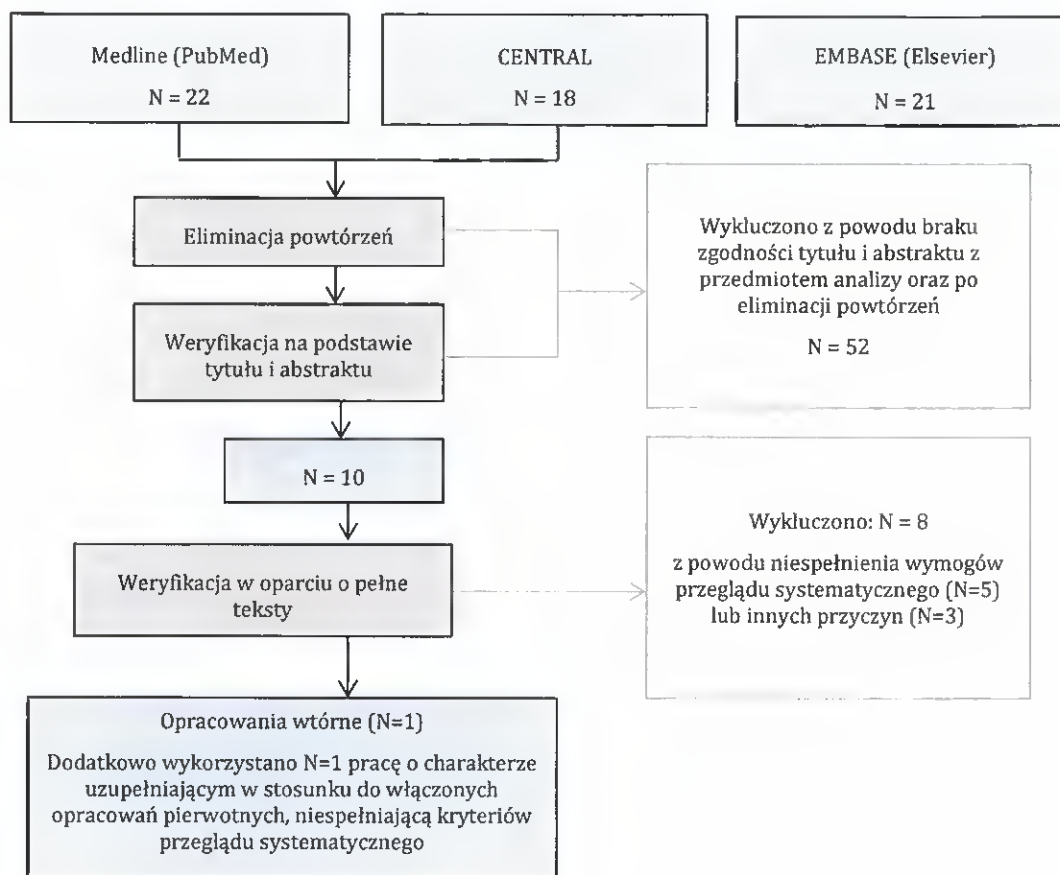


Opracowania wtórne

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano tylko 1 pracę mającą charakter systematycznego przeglądu piśmiennictwa, w której oddzielnie omówiono Sativex w łagodzeniu spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego. Włączono także 1 pracę mającą charakter opracowania wtórnego w stosunku do wcześniej wymienionych

opracowań pierwotnych. Praca ta pozwoliła na uzupełnienie wyników ekstrahowanych z prac pierwotnych.

Rysunek 4. Selekcja prac wtórnych włączonych do opracowania.



4.2 Opracowania wtórne

Do analizy włączono opracowania wtórne dotyczące zastosowania Sativexu (nabiximolów) w łagodzeniu spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego, które:

- spełniały kryteria przeglądu systematycznego;
- zawierały informację na temat analizowania danych przez co najmniej 2 autorów (w celu zminimalizowania ryzyka popełnienia błędu);
- zawierały dane uzyskane w wyniku przeszukiwania co najmniej trzech baz danych (w celu zminimalizowania ryzyka pominięcia/niezidentyfikowania istotnych publikacji lub selektywnego raportowania doniesień);
- zostały opublikowane po 2008 roku (aktualne dane).

Łącznie zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne spełniające powyższe kryteria.

Tylko jeden zidentyfikowany przegląd systematyczny zawierał osobną analizę skuteczności Sativexu i koncentrował się na ocenie skuteczności leku w łagodzeniu spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego.

4.2.1 Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology (Koppel 2012)

Koppel BS, Brust JCM, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, Gloss D. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014;82:1556–1563.

Opracowanie wtórne Koppel 2012 dotyczyło porównania skuteczności leków opartych na kanabinoidach w wybranych schorzeniach neurologicznych, w tym w stwardnieniu rozsianym. Przeszukano bazy Medline, Embase, PsycINFO, Web of Science i Scopus od 1948 roku do stycznia 2013. Wyłączano prace opisujące ankiety, opisy przypadków oraz badania w których kontrolą nie było placebo. Ekstrakcję danych oraz ocenę ich jakości przeprowadził powołany w tym celu panel ekspertów.

Włączono 4 badania RCT (Wade 2004, Collin 2010, Collin 2007, Notcutt 2012), 1 badanie nierandomizowane (Centonze 2009) oraz 1 badanie będące otwartą kontynuacją badania RCT (Serpell 2013) dotyczące łagodzenia spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego.

Badanie Wade 2004 określono jako badanie I klasy. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie najbardziej uciążliwych objawów stwardnienia rozsianego mierzonych łącznie w skali VAS. Zanotowano natomiast istotną statystycznie poprawę w zakresie spastyczności wśród pacjentów, zgłaszających ten objaw jako najbardziej uciążliwy.

3 badania zakwalifikowano jako badania 2 klasy. W badaniu Collin 2007 odnotowano poprawę w zakresie spastyczności mierzoną w skali NRS. W badaniu Collin 2010 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą przyjmującą Sativex a grupą otrzymującą placebo. W badaniu Notcutt 2012 niepowodzenie leczenia następowało częściej w grupie placebo niż w grupie przyjmującej Sativex.

Pozostałe badania zakwalifikowano jako badania 3 klasy, przy czym w żadnym nie stwierdzono skuteczności leku.

Podsumowując, autorzy opracowania twierdzą, że Sativex jest prawdopodobnie skuteczny w łagodzeniu spastyczności będącej wynikiem stwardnienia rozsianego, podobnie jak w łagodzeniu bólu i nietrzymania moczu.

4.3 Ocena metodyki dostępnych badań pierwotnych

W niniejszym rozdziale przytoczono ocenę metodyki badań pierwotnych włączonych do analizy w zakresie ryzyka popełnienia błędu systematycznego.

4.3.1 Ryzyko błędu systematycznego – ocena wg kryteriów Cochrane

Poniżej przedstawiono analizę ryzyka popełnienia błędu systematycznego we włączonych do niniejszego przeglądu badaniach z podziałem na następujące typy błędów:

- błąd selekcji (selection bias);
- błąd wykonania (performance bias);
- błąd detekcji (detection bias);
- błąd utraty (attrition bias);
- błąd raportowania (reporting bias).

Przedstawiono także ogólną ocenę popełnienia błędu systematycznego dla poszczególnych badań.

Ryzyko oceniano zgodnie z kryteriami opisanymi w podręczniku Cochrane (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 updated March 2011). Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego w poszczególnych badaniach przedstawiona jest w Aneksie 9.

4.3.1.1 Błąd selekcji (selection bias)

Wszystkie badania włączone do analizy opisano jako randomizowane. Tylko w 2 badaniach (Wade 2004 i Notcutt 2012) ujawniono metodę randomizacji, pozwalając tym samym na ocenę poprawności jej przeprowadzenia (w obu przypadkach była to randomizacja blokowa, przeprowadzona ze stratyfikacją lub z wykorzystaniem algorytmu komputerowego). W badaniach tych ryzyko błędu selekcji wynikające z randomizacji określono jako niskie. W pozostałych przypadkach (Collin 2007, Collin 2010, Novotna 2011) nie opisano metody przeprowadzenia randomizacji, w związku z czym ryzyko oceniono jako nieznanne.

Nie zidentyfikowano opisu procesu poprawnego ukrycia kodu randomizacji w żadnym z badań, przez co ryzyko błędu systematycznego związanego z tym czynnikiem oceniono jako nieznanne.

4.3.1.2 Błąd wykonania (performance bias)

Cztery badania włączone do przeglądu określono jako „double-blind”. W przypadku trzech z nich (Wade 2004, Collin 2007, Collin 2010) podkreślono, iż podjęte zostały dodatkowe starania mające na celu podtrzymanie zaślepienia (jednakowe objętości buteleczek zawierających aerozol, identyczny smak oraz kolor aerozolu), w związku z czym ryzyko błędu systematycznego związanego z zaślepieniem oceniono w nich jako niskie. Takiej samej oceny dokonano również na podstawie badania Novotna 2011, którego opis wskazuje na to, iż zaślepieni zostali zarówno pacjenci, jak i badacze. W przypadku ostatniego badania (Notcutt 2012) nie opisano w jednoznaczny sposób metody zaślepienia (zamieszczono jedynie informację o zaślepieniu pacjentów, nie poruszając tematu zaślepienia personelu medycznego), w związku z czym ryzyko oceniono jako nieznane.

4.3.1.3 Błąd detekcji (detection bias)

Dwa badania (Wade 2004, Collin 2007) zawierają informację o sposobie zbierania danych oraz analizy efektów klinicznych, sugerując iż osobami odpowiedzialnymi za te czynności byli niezależni badacze lub osoby zaślepione względem badania. Z tego względu ryzyko błędu systematycznego związanego z zaślepieniem oceny efektów określono w tych badaniach jako niskie. Takie samo ryzyko stwierdzono również w badaniu Novotna 2011 uwzględniając fakt, że ocena punktów końcowych dokonywana była przez pacjentów z wykorzystaniem metody IVRS (*Interactive Voice Response System*). W pozostałych badaniach nie odniesiono się do kwestii zaślepienia oceny wyników, wobec czego ryzyko błędu detekcji oceniono na nieznane.

4.3.1.4 Błąd utraty (attrition bias)

W 3 badaniach (Wade 2004, Collin 2007, Collin 2010) utrata pacjentów z obserwacji była zbilansowana pomiędzy grupami oraz spowodowana podobnymi przyczynami, w związku z czym ryzyko popełnienia błędu systematycznego związanego z niekompletnymi danymi zaadresowanymi oceniono w nich jako niskie. W przypadku badania Novotna 2011 po pierwszej fazie badania wycofano aż 58,9% pacjentów ze względu na zbyt małą poprawę spastyczności, natomiast w głównej fazie badania odnotowano już porównywalną liczbę wycofań udziału w grupie Sativexu i placebo, nieprzekraczającą 12%. Ze względu na fakt, iż w analizie uwzględniona jest przede wszystkim druga faza, ryzyko związane z błędem utraty określono również jako niskie.

Ostatnie badanie Notcutt 2012 wymaga odmiennego podejścia ze względu na wybrany w nim główny punkt końcowy – TTF (czas do niepowodzenia leczenia). Specyfika badania tłumaczy więc znaczącą liczbę utraconych pacjentów z badania (52,8%) oraz ich różny rozkład w grupie Sativexu i placebo. Biorąc pod uwagę, że nie był to jednak

jedyny rozpatrywany punkt końcowy badania, ryzyko związane z błędem utraty określono jako nieznane.

4.3.1.5 Błąd raportowania (reporting bias)

Wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem stwierdzono w 2 badaniach włączonych do niniejszego przeglądu (Novotna 2011, Notcutt 2012). Taka ocena wynika z faktu, iż zaraportowane w projekcie badania punkty końcowe są przedstawione w sposób niekompletny. W pozostałych badaniach natomiast przedstawiono niewystarczającą liczbę informacji aby możliwe było określenie ryzyka, dlatego oceniono je jako nieznane.

4.3.1.6 Ocena ogólna ryzyka błędu

W przypadku 3 badań (Wade 2004, Collin 2007, Collin 2010) ryzyko błędu systematycznego określono jako nieznane, co oznacza, że w badaniach tych niejasne ryzyko błędu stwierdzono dla jednej lub więcej kluczowych domen. Świadczyć to może o występowaniu potencjalnego błędu poddającego w wątpliwość wyniki. W przypadku 2 ostatnich badań (Novotna 2011, Notcutt 2012) stwierdzono wysokie ryzyko błędu systematycznego, oznaczające występowanie potencjalnego błędu, który w poważny sposób może osłabić pewność wyników. Taki stopień ryzyka błędu stwierdza się, gdy wysokie ryzyko błędu występuje w danym badaniu dla jednej lub więcej kluczowych domen.

4.3.2 Ryzyko błędu systematycznego – skala Jadad

Ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do opracowania przeprowadzono na podstawie kryteriów opisanych w poniższej pracy:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17 (1):1-12.

Tabela 4. Ocena włączonych badań pierwotnych wg skali Jadad.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie randomizacji	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena w skali JADAD
Wade 2004	1	0	1	1	1	4
Collin 2007	1	0	1	1	1	4
Collin 2010	1	0	1	1	1	4
Novotna 2011	1	0	1	0	1	3
Notcutt 2012	1	0	0	0	1	2

Z badań włączonych do przeglądu, trzy otrzymały 4 punkty w skali Jadad, tym samym oceniono je jako badania o niskim ryzyku błędu systematycznego. Pozostałe badania miały umiarkowane ryzyko błędu systematycznego: 1 badanie uzyskało 3 punkty w skali Jadad i 1 badanie – 2 punkty. Żadne z włączonych badań nie miało wysokiego ryzyka błędu systematycznego w ocenie Jadad.

5 Analiza wyników badań pierwotnych

5.1 Skuteczność leczenia

Ze względu na znaczną heterogeniczność i odrębne sposoby publikacji wyników, pomimo stosunkowo dużej liczby opublikowanych badań porównujących Sativex z placebo przeprowadzenie metaanalizy możliwe jest w bardzo ograniczonym zakresie i przy przyjęciu licznych założeń. Biorąc pod uwagę konstrukcję i sposób przeprowadzenia badań wyróżnić można 3 podgrupy:

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

5.1.1 Spastyczność

5.1.1.1 Zmiana oceny spastyczności w skali VAS/NRS

[Redacted text block]

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.1.1.2 Zmiana oceny spastyczności w zmodyfikowanej skali Ashwortha

[Redacted text block]

	N	Średnia	N	Średnia		

5.1.1.3 Liczba (odsetek) pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% poprawę w zakresie spastyczności w skali NRS - NRS 30%

* dane ekstrahowano także z publikacji Wade i wsp. 2010.

Badanie	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	n	OR (95% CI)	n	OR (95% CI)			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.1.1.4 Liczba (odsetek) pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 50% poprawę w zakresie spastyczności w skali NRS – NRS 50%

--	--	--	--	--	--	--	--

Badanie*	Obszar oceny	Sativex		Placebo		MD	Wartość p
		N	Średnia	N	Średnia		

5.1.2 Ocena motoryki i mobilności

5.1.2.1 Wskaźnik motoryki (Motricity Index)

Badanie*	Obszar oceny	Sativex		Placebo		MD	Wartość p
		N	Średnia	N	Średnia		

5.1.2.2 Czas przejścia 10 m

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

5.1.2.3 Test 9 otworów i 9 kołków – ocena zręczności manualnej (Nine-Hole Peg Test)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

5.1.3 Funkcjonowanie

5.1.3.1 Wskaźnik Barthel

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.4.2 MSQoL-54

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.4.3 SF-36

[REDACTED]

		[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.1.5 Ocena zmiany stanu zdrowia

5.1.5.1 Pacjent

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]

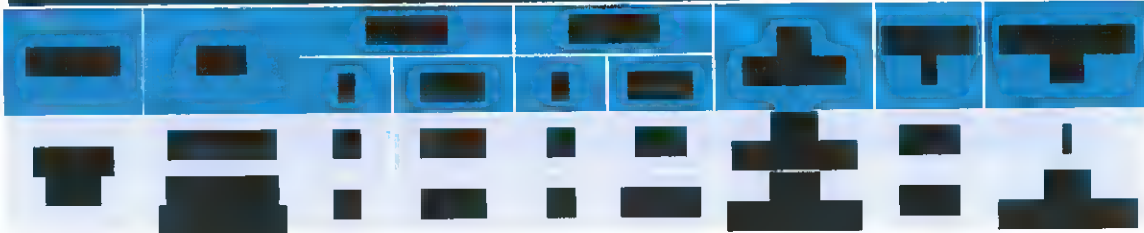
[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

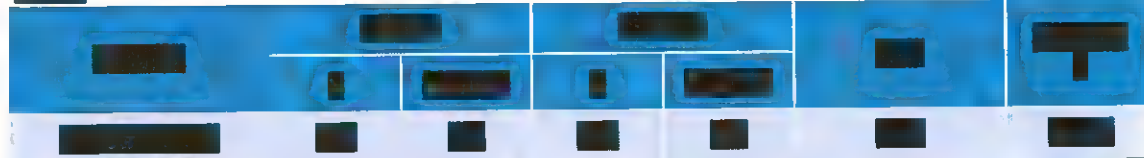
[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	MD*	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.5.3 Lekarz

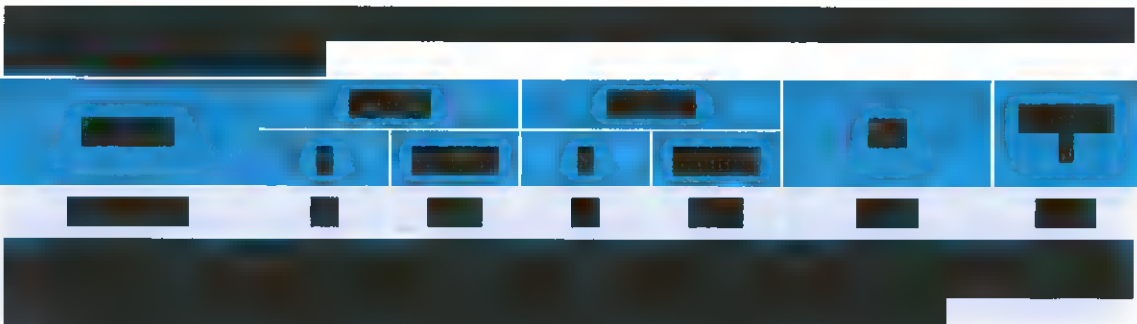
[REDACTED]

[Redacted text block]



5.1.5.4 VAS/NRS

[Redacted text block]



5.1.6 Skurcze/ból

[Redacted text block]

[REDACTED]

5.1.7 Zaburzenia snu

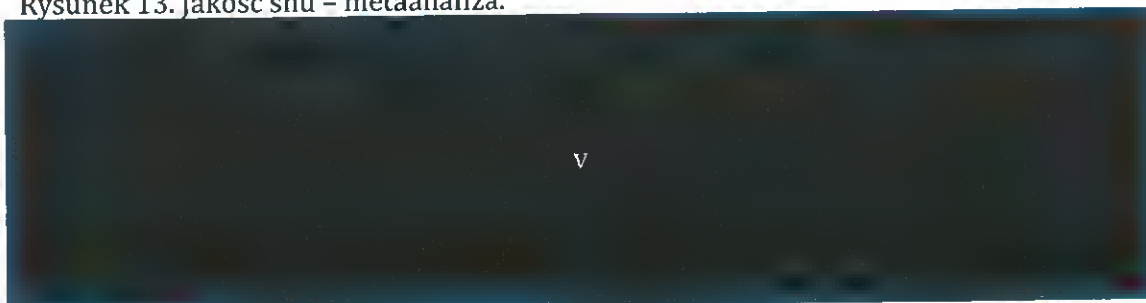
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 13. Jakość snu – metaanaliza.



5.1.8 Funkcje poznawcze/psychiczne

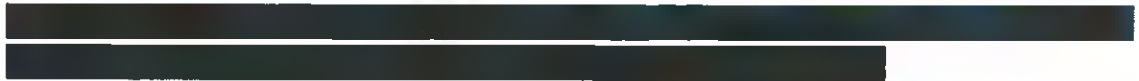
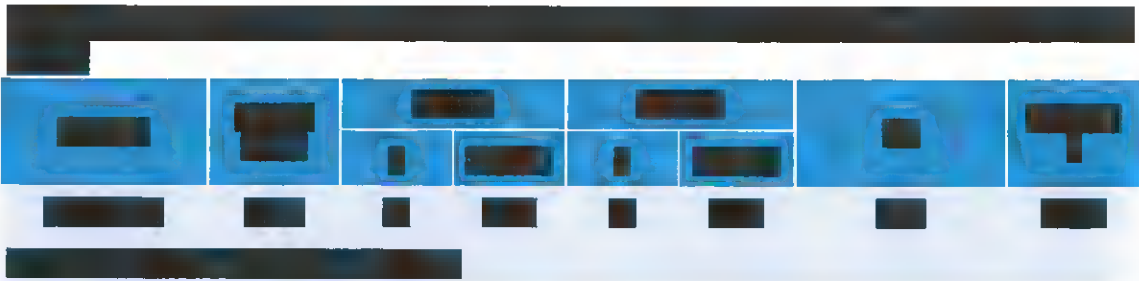
[Redacted text block]

[Redacted text block]


[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

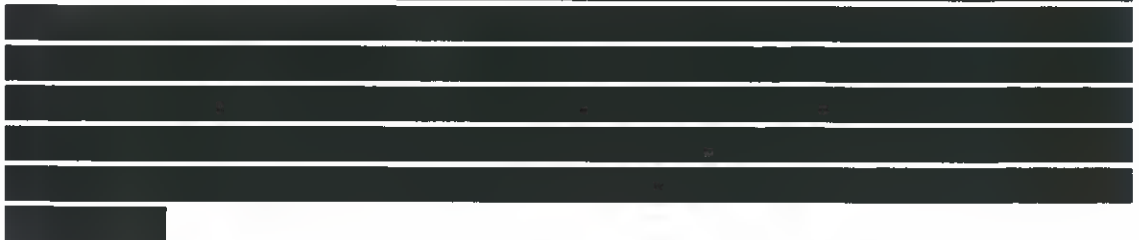
5.1.9 Inne

[Redacted text block]



5.2 Bezpieczeństwo terapii

Analizę podzielono na dwie części: dotyczącą zdarzeń, jakie wystąpiły w trakcie badania (ang. *treatment-emergent adverse events*), i drugą, w której analizowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*), co wynikało ze sposobu, w jaki opublikowano dane dotyczące zdarzeń niepożądanych w poszczególnych badaniach. 



5.2.1 Analiza działań niepożądanych ogółem

Analiza dotyczy wszystkich działań niepożądanych, jakie wystąpiły w trakcie leczenia.

5.2.1.1 Zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane oraz przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

[Redacted text block]

Badanie	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	n	%	n	%			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

v

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

v

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

v

[Redacted]



A table with 5 columns and 2 rows. The top row has blue headers. The bottom row has white cells with black redaction bars.

[Redacted text block]



A table with 5 columns and 3 rows. The top row has blue headers. The middle and bottom rows have white cells with black redaction bars.

[Redacted text block]

5.2.1.1.2 Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.2.1.1.3 Zaburzenia pracy żołądka i jelit

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

v

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

5.2.1.1.5 Infekcje (zakażenia i zarażenia pasożytnicze)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

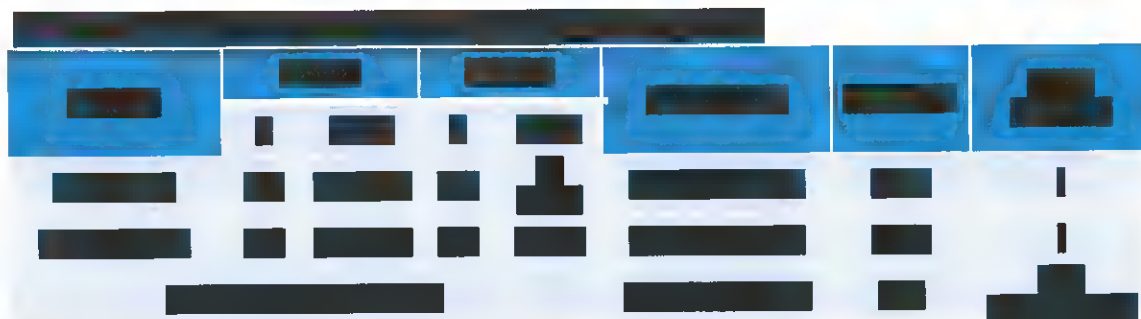
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5.2.1.1.7 Zaburzenia psychiatryczne

[Redacted]



v

5.2.1.2 Badanie Notcutt 2012

Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą przyjmującą Sativex a grupą otrzymującą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 54. Zdarzenia niepożądane ogółem – Sativex vs placebo – badanie Notcutt 2012.

Badanie	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Notcutt 2012	18	15 (83,3)	18	14 (77,8)	1,43 (0,27; 7,55)	0,675

Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą przyjmującą Sativex a grupą otrzymującą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 55. Poważne zdarzenia niepożądane – Sativex vs placebo.

Badanie	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Notcutt 2012	18	1 (5,6)	18	0 (0,0)	3,17 (0,12; 83,17)	0,489

Analiza wykazała, że zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie otrzymującej placebo niż w grupie przyjmującej Sativex – patrz tabela poniżej.

Tabela 56. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – Sativex vs placebo.

Badanie	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Notcutt 2012	18	1 (5,5)	18	8 (44,4)	0,07 (0,01; 0,68)	0,021	2,57 (1,56; 7,35)

5.2.1.2.1 Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania

Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą przyjmującą Sativex a grupą otrzymującą placebo w zakresie częstości zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania, także w przypadku składowych tej kategorii, tj. uczucia zmęczenia i bólu – patrz tabela poniżej.

Tabela 57. Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania – Sativex vs placebo.

Punkt końcowy	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania ogółem	18	4 (22,2)	18	9 (50,0)	0,29 (0,07; 1,21)	0,089
Uczucie zmęczenia	18	2 (11,1)	18	0 (0,0)	5,61 (0,25; 125,46)	0,277
Ból	18	2 (11,1)	18	7 (38,9)	0,20 (0,03; 1,13)	0,068

5.2.1.2.2 Zaburzenia układu nerwowego

Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą przyjmującą Sativex a grupą otrzymującą placebo w zakresie częstości zaburzeń układu nerwowego, także w przypadku składowych tej kategorii, tj. spastyczności mięśni oraz neuralgii nerwu trójdzielnego.

Tabela 58. Zaburzenia układu nerwowego – Sativex vs placebo.

Punkt końcowy	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Zaburzenia układu nerwowego ogółem	18	6 (33,3)	18	6 (33,3)	1,00 (0,25; 4,00)	1,000
Spastyczność mięśni	18	2 (11,1)	18	3 (16,7)	0,63 (0,09; 4,28)	0,632
Neuralgia nerwu trójdzielnego	18	0 (0,0)	18	2 (11,1)	0,18 (0,01; 3,99)	0,277

5.2.1.2.3 Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą przyjmującą Sativex a grupą otrzymującą placebo w zakresie częstości zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, także w przypadku składowych tej kategorii, tj. skurczów mięśni, bólu pleców oraz sztywności mięśniowo-szkieletowej – patrz tabela poniżej.

Tabela 59. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej – Sativex vs placebo.

Punkt końcowy	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Zaburzenia w tkankach mięśniowo-szkieletowej i łącznej ogółem	18	6 (33,3)	18	5 (27,8)	1,30 (0,31; 5,39)	0,718
Skurcze mięśni	18	3 (16,7)	18	2 (11,1)	1,60 (0,23; 10,95)	0,632
Ból pleców	18	3 (16,7)	18	1 (5,6)	3,40 (0,32; 36,27)	0,311
Sztywność mięśniowo-szkieletowa	18	2 (11,1)	18	1 (5,6)	2,13 (0,18; 25,78)	0,554

5.2.1.2.4 Infekcje (zakażenia i zarażenia pasożytnicze)

Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania infekcji ogółem oraz infekcji dróg moczowych pomiędzy grupą przyjmującą Sativex a grupą otrzymującą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 60. Infekcje (zakażenia i zarażenia pasożytnicze) – Sativex vs placebo.

Punkt końcowy	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Infekcje ogółem	18	6 (33,3)	18	1 (5,6)	8,50 (0,90; 80,03)	0,061
Infekcje dróg moczowych	18	3 (16,7)	18	0 (0,0)	8,35 (0,40; 174,51)	0,171

5.2.1.2.5 Zaburzenia pracy żołądka i jelit

Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości zaburzeń pracy żołądka i jelit, oraz w przypadku składowej tej kategorii, częstości biegunek, pomiędzy grupą przyjmującą Sativex a grupą otrzymującą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 61. Zaburzenia pracy żołądka i jelit – Sativex vs placebo.

Punkt końcowy	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Zaburzenia pracy żołądka i jelit ogółem	18	3 (16,7)	18	2 (11,1)	1,60 (0,23; 10,95)	0,632
Biegunka	18	2 (11,1)	18	1 (5,6)	2,13 (0,18; 25,78)	0,554

5.2.1.2.6 Zaburzenia psychiatryczne

Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą przyjmującą Sativex a grupą otrzymującą placebo w zakresie częstości zaburzeń psychicznych, także w przypadku składowej tej kategorii, tj. obniżenia nastroju – patrz tabela poniżej.

Tabela 62. Zaburzenia psychiatryczne – Sativex vs placebo.

Punkt końcowy	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Zaburzenia psychiatryczne ogółem	18	0 (0,0)	18	3 (16,7)	0,12 (0,01; 2,50)	0,171
Obniżenie nastroju	18	0 (0,0)	18	2 (11,1)	0,18 (0,01; 3,99)	0,277

5.2.2 Analiza działań niepożądanych związanych z leczeniem

5.2.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem i poważne zdarzenia niepożądane

W przypadku analizy zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem, w badaniu Collin 2010 odnotowano istotnie statystycznie więcej takich zdarzeń w grupie przyjmujących Sativex w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo.

Tabela 63. Zdarzenia niepożądane ogółem – Sativex vs placebo.

Badanie	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Collin 2010*	167	145 (86,8)	170	95 (55,8)	5,20 (3,03; 8,94)	<0,00001	3,23 (2,50; 4,57)

* wyliczone z procentów.

W badaniu Collin 2007 odnotowano tylko jedno zdarzenie niepożądane, które uznano za potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem (w grupie Sativexu). Różnica pomiędzy grupą otrzymujących Sativex a grupą placebo nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej – patrz tabela poniżej.

W przypadku badania Novotna 2011 informacja o poważnych zdarzeniach niepożądanych ogranicza się do podania liczby tych zdarzeń (2) i stwierdzenia, że zostały rozwiązane w momencie zaprzestania leczenia.

Tabela 64. Poważne zdarzenia niepożądane – Sativex vs placebo.

Badanie	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Collin 2007	124	1	65	0	1,59 (0,06; 39,61)	0,777

5.2.2.1.1 Zaburzenia układu nerwowego

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

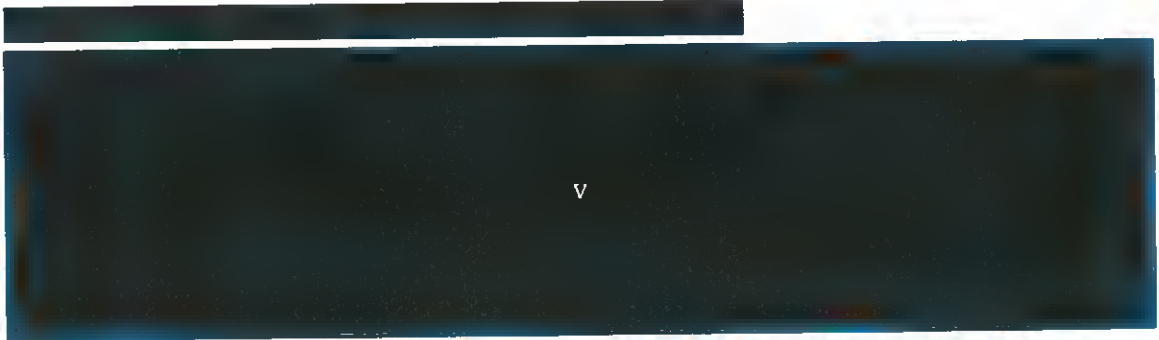
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]



5.2.2.1.2 Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



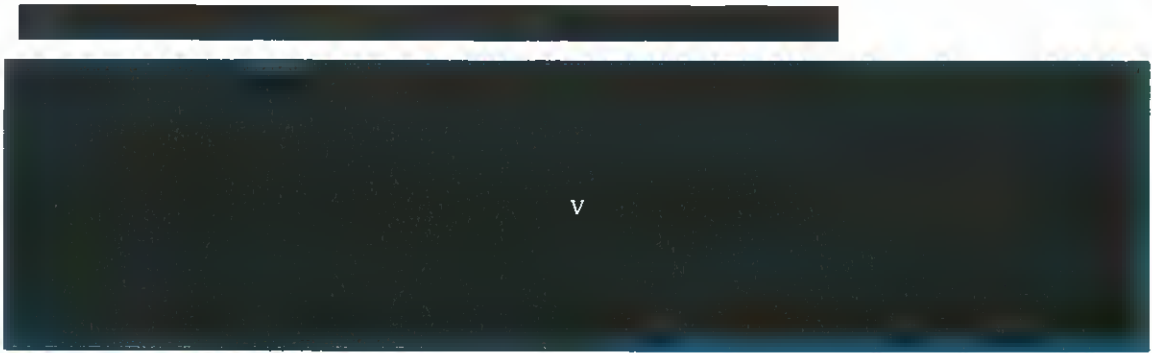
[Redacted]

[Redacted]

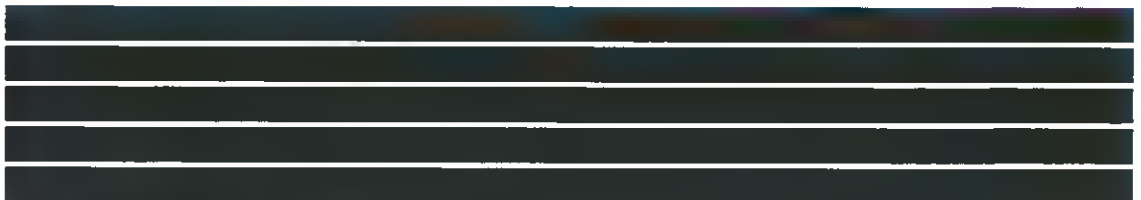
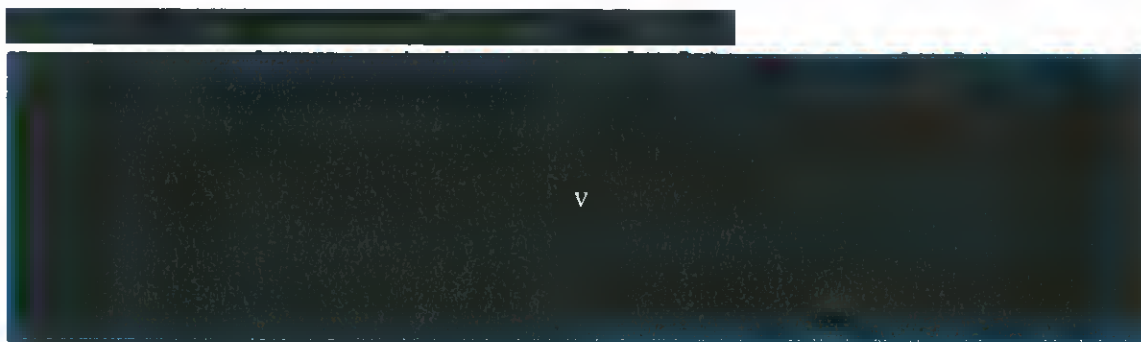
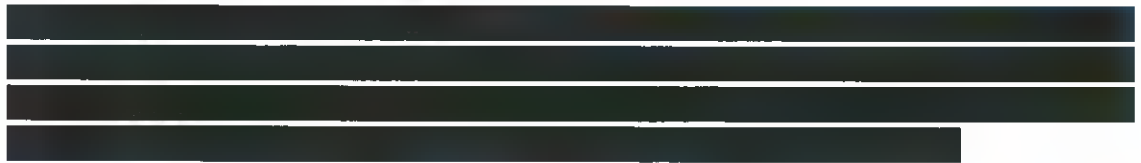
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



5.2.2.1.3 Zaburzenia pracy żołądka i jelit



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

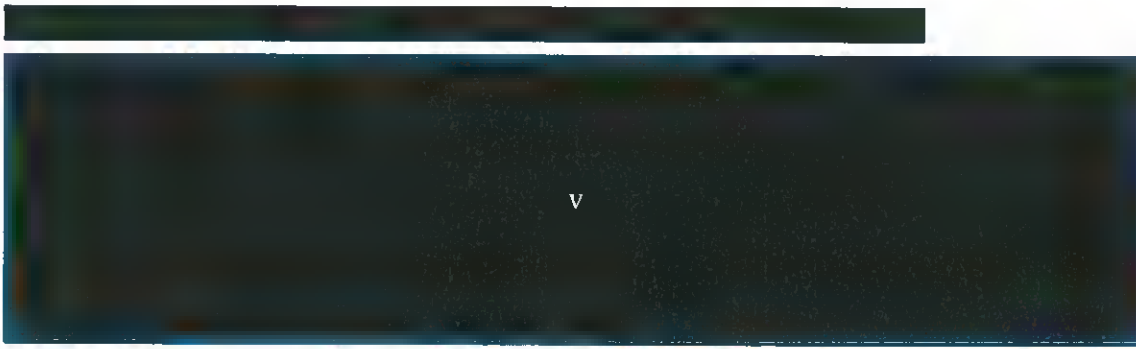
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.2.2.1.4 Zaburzenia ucha i błędnika

[REDACTED]



[REDACTED]



5.2.2.1.5 Infekcje

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

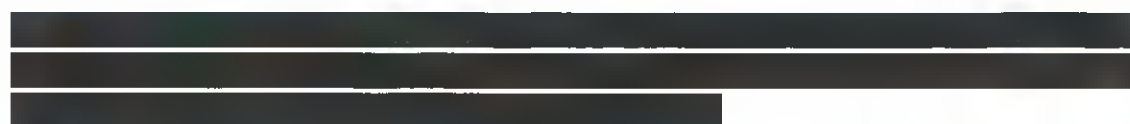
5.2.2.1.6 Inne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]



5.2.2.2 Badanie Notcutt 2012

W badaniu Notcutt 2012 nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą Sativexu i grupą placebo pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem – patrz tabela poniżej.

Tabela 79. Zdarzenia niepożądane ogółem – Sativex vs placebo – badanie Notcutt 2012.

Badanie	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Notcutt 2012	18	9 (50,0)	18	10 (55,6)	0,80 (0,22; 2,97)	0,739

Nie odnotowano żadnych przypadków wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 80. Poważne zdarzenia niepożądane – Sativex vs placebo.

Badanie	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Notcutt 2012	18	0 (0,0)	18	0 (0,0)	-	-

5.2.2.2.1 Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania

W badaniu Notcutt 2012 nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą Sativexu i grupą placebo pod względem częstości występowania zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania – patrz tabela poniżej.

Tabela 81. Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania – Sativex vs placebo.

Punkt końcowy	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania ogółem	18	4 (22,2)	18	6 (33,3)	0,57 (0,13; 2,51)	0,459
Uczucie zmęczenia	18	2 (11,1)	18	0 (0,0)	5,61 (0,25; 125,46)	0,277
Ból	18	2 (11,1)	18	5 (27,8)	0,33 (0,05; 1,96)	0,220

5.2.2.2.2 Zaburzenia układu nerwowego

W badaniu Notcutt 2012 nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą Sativexu i grupą kontrolną pod względem częstości występowania zaburzeń układu nerwowego, takich jak zaburzenia układu nerwowego ogółem, spastyczność mięśni czy neuralgia nerwu trójdzielnego. Wyniki dotyczące spastyczności mięśni i neuralgii nerwu trójdzielnego były nieistotnie statystycznie na korzyść aktywnego leczenia – patrz tabela poniżej.

Tabela 82. Zaburzenia układu nerwowego – Sativex vs placebo.

Punkt końcowy	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Zaburzenia układu nerwowego ogółem	18	5 (27,8)	18	5 (27,8)	1,00 (0,23; 4,30)	1,000
Spastyczność mięśni	18	2 (11,1)	18	3 (16,7)	0,63 (0,09; 4,28)	0,632
Neuralgia nerwu trójdzielnego	18	0 (0,0)	18	1 (5,6)	0,32 (0,01; 8,27)	0,489

5.2.2.2.3 Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

W badaniu Notcutt 2012 nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą Sativexu i grupą placebo pod względem częstości występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, takich jak zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem, skurcze mięśni, ból pleców, czy sztywność mięśniowo-szkieletowa – patrz tabela poniżej.

Tabela 83. Zaburzenia w tkankach mięśniowo-szkieletowej i łącznej – Sativex vs placebo.

Punkt końcowy	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Zaburzenia w tkankach mięśniowo-szkieletowej i łącznej ogółem	18	3 (16,7)	18	3 (16,7)	1,00 (0,17; 5,77)	1,000
Skurcze mięśni	18	2 (11,1)	18	2 (11,1)	1,00 (0,13; 8,00)	1,000
Ból pleców	18	0 (0,0)	18	0 (0,0)	-	-
Sztywność mięśniowo-szkieletowa	18	1 (5,6)	18	0 (0,0)	3,17 (0,12; 83,17)	0,489

5.2.2.2.4 Infekcje (zakażenia i zarażenia pasożytnicze)

W badaniu Notcutt 2012 nie odnotowano żadnych przypadków infekcji związanych z zastosowanym leczeniem.

Tabela 84. Infekcje (zakażenia i zarażenia pasożytnicze) – Sativex vs placebo.

Punkt końcowy	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Infekcje ogółem	18	0 (0,0)	18	0 (0,0)	-	-
Infekcje dróg moczowych	18	0 (0,0)	18	0 (0,0)	-	-

5.2.2.2.5 Zaburzenia pracy żołądka i jelit

W badaniu Notcutt 2012 nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą Sativexu i grupą placebo pod względem częstości występowania zaburzeń pracy żołądka i jelit (ogółem i szczegółowo w postaci biegunki) – patrz tabela poniżej.

Tabela 85. Zaburzenia pracy żołądka i jelit – Sativex vs placebo.

Punkt końcowy	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Zaburzenia pracy żołądka i jelit ogółem	18	2 (11,1)	18	1 (5,6)	2,13 (0,18; 25,78)	0,554
Biegunka	18	1 (5,6)	18	0 (0,0)	3,17 (0,12; 83,17)	0,489

5.2.2.2.6 Zaburzenia psychiatryczne

W badaniu Notcutt 2012 nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą Sativexu i grupą placebo pod względem częstości występowania zaburzeń psychiatrycznych (ogółem oraz obniżenia nastroju), przy czym wyniki były nieistotnie statystycznie na korzyść preparatu Sativex – patrz tabela poniżej.

Tabela 86. Zaburzenia psychiatryczne – Sativex vs placebo.

Punkt końcowy	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Zaburzenia psychiatryczne ogółem	18	0 (0,0)	18	3 (16,7)	0,12 (0,01; 2,50)	0,171
Obniżenie nastroju	18	0 (0,0)	18	2 (11,1)	0,18 (0,01; 3,99)	0,277

6 Efekty psychopatologiczne i kognitywne stosowania terapeutycznego kannabinoidów w stwardnieniu rozsianym

Opracowano na podstawie: Aragona M, Onesti E, Tomassini V, Conte A, Gupta S, Gilio F, Pantano P, Pozzilli C, Inghilleri M. Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, crossover study. *Clin Neuropharmacol.* 2009 Jan-Feb;32(1):41-7.

Badanie Aragona 2009 to 8-tygodniowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie skrzyżowane przeprowadzone na 17 pacjentach nieleczonych wcześniej kannabinoidami. Wszyscy włączeni pacjenci otrzymywali wcześniej leki przeciwspastyczne i immunomodulujące, które nie przynosiły dużych efektów terapeutycznych. Wyjściowa ocena pacjentów nie wykazała, aby mieli oni istotne problemy kognitywne. Porównanie wyników otrzymanych po zastosowaniu przez pacjentów placebo i preparatu Sativex wykazało, że zarówno ocena psychopatologiczna, jak i kognitywna nie różniły się pomiędzy okresem stosowania placebo i okresem stosowania Sativexu. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej – żaden z wyników nie uzyskał poziomu istotności statystycznej.

Tabela 87. Efekty psychopatologiczne i kognitywne stosowania terapeutycznego kanabinoidów w stwardnieniu rozsiałym – badanie Aragona 2009.

Zmienna	Dane wyjściowe (średnia [SD]) n=17	Wyniki po przyjmowaniu placebo (średnia [SD]) n=17	Wyniki po przyjmowaniu Sativexu (średnia [SD]) n=17	Istotność statystyczna (p)
MSFC (PASAT)	35,76 (13,22)	43,0 (11,80)	42,40 (13,60)	0,79
MSFC (9HPT)	29,66 (8,21)	28,4 (8,66)	28,75 (9,37)	0,75
MSFC (T25FW)	26,85 (14,51)	26,2 (16,90)	25,10 (15,10)	0,62
MSIS-29 (physical items)	53,64 (11,83)	63,0 (16,80)	62,30 (13,10)	0,57
MSIS-29 (psychological items)	36,54 (20,51)	47,8 (17,80)	46,30 (15,90)	0,64
FSS	5,61 (0,97)	5,58 (1,50)	5,89 (0,93)	0,88
VAS QoL	4,29 (2,08)	3,65 (2,29)	4,00 (2,00)	0,31
SAS	36,38 (6,42)	37,70 (8,67)	35,70 (7,69)	0,21
SCL-90 GSI	0,63 (0,28)	0,76 (0,43)	0,77 (0,43)	0,91
SCL-90 Somat	10,61 (4,17)	12,11 (7,25)	12,94 (5,62)	0,55
SCL-90 Obsess	6,61 (4,36)	7,94 (6,20)	8,11 (5,39)	0,85
SCL-90 Sens	4,46 (4,31)	4,52 (4,62)	4,76 (4,57)	0,98
SCL-90 Depr	12,76 (6,59)	16,00 (9,13)	15,58 (8,65)	0,65
SCL-90 Anx	4,46 (3,45)	5,41 (4,78)	6,05 (5,65)	0,52
SCL-90 Aggr	2,46 (1,66)	3,11 (3,01)	2,29 (1,89)	0,36
SCL-90 Phob	4,30 (3,32)	6,11 (4,97)	6,64 (4,85)	0,81
SCL-90 Para	2,92 (3,61)	2,88 (3,46)	3,17 (3,74)	0,72
SCL-90 Psychosis	4,23 (2,42)	5,00 (3,80)	4,23 (3,65)	0,65

MSFC – Multiple Sclerosis Functional Composite; PASAT – Paced Auditory Serial Additional Test; 9HPT – 9 Hole Peg Test; T25FW – Timed 25-Foot Walk; MSIS-29 – Multiple Sclerosis Impact Scale; FSS – Fatigue Severity Scale; VAS QoL – Visual Analogue Scale for Quality of Life; SAS – Self Rating Anxiety Scale; SCL-90 – Symptom Checklist 90 Revised; GSI – Ogólna Skala Symptomatyczna (General Symptomatic Index); Somat – lęk dający objawy somatyczne (somatized anxiety); Obsess – zachowania obsesyjno-kompulsywne (obsessive-compulsive features); Sens – wrażliwość (sensitivity); Depr – depresja (depression); Anx – lęk (anxiety); Aggr – agresywne zachowanie (aggressive behavior); Phob – lęk o charakterze fobii (phobic anxiety); Para – tendencje paranooidalne (paranoia tendencies); Psychosis – objawy psychotyczne (psychotic symptoms).

Mimo iż obiektywne miary nie wykazały żadnego upośledzenia kognitywnego, 11 pacjentów w czasie podawania preparatu Sativex i 2 pacjentów w czasie podawania placebo raportowało subiektywne uczucie senności (*drowsiness*) i poczucie „wolniejszego myślenia”; 1 z 11 pacjentów, który raportował ten objaw doświadczył także przejściowego splątania mentalnego i dezorientacji czasowej i przestrzennej. Miary zmęczenia, funkcji rąk i nóg, jakości życia oraz upośledzenia fizycznego

i psychologicznego z powodu stwardnienia rozsianego nie różniły się pomiędzy dwoma analizowanymi okresami terapeutycznymi.

Żadne poważne zdarzenia niepożądane nie wystąpiły w czasie trwania badania klinicznego. Zdarzenia niepożądane raportowane w czasie obu faz badania miały ogólnie rzecz biorąc łagodny charakter. Podczas leczenia preparatem Sativex, 1 pacjent wymagał leczenia w oddziale ratunkowym z powodu przejściowego splątania mentalnego i tymczasowej dezorientacji czasowej i przestrzennej, tachykardii, zwiększonego ciśnienia krwi i rozszerzenia źrenic. Objawy ustąpiły w ciągu kilku godzin, pacjent nie wymagał hospitalizacji i mógł kontynuować udział w badaniu bez dalszych komplikacji. Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane w czasie trwania badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 88. Zdarzenia niepożądane raportowane w czasie trwania badania Aragona 2009.

Zdarzenie niepożądane	Faza Sativexu (n=17)	Faza placebo (n=17)
Suchość w ustach lub pieczenie	5 (29,4%)	0 (0,0%)
Depresja	1 (5,9%)	1 (5,9%)
Zmęczenie	6 (35,3%)	3 (17,6%)
Euforia	1 (5,9%)	1 (5,9%)
Ból głowy	3 (17,6%)	3 (17,6%)
Nudności i wymioty	2 (11,8%)	1 (5,9%)
Senność lub wolniejsze myślenie	11 (64,7%)	2 (11,8%)
Zawroty głowy	8 (47,0%)	0 (0,0%)
Drżenie	1 (5,9%)	0 (0,0%)
Słabość dolnych kończyn	3 (17,6%)	0 (0,0%)

Ze wszystkimi pacjentami kontaktowano się dwukrotnie po zakończeniu badania, odpowiednio 2 tygodnie i 2 miesiące od zakończenia. Podczas wizyty po 2 tygodniach (ale nie podczas wizyty po 2 miesiącach) jedna 56-letnia kobieta raportowała silne pragnienie ponownego stosowania Sativexu po jego wycofaniu i rozwinęły się u niej objawy depresyjne (skutecznie leczone sertralina), prawdopodobnie związane z brakiem możliwości dalszego stosowania leku Sativex. Żaden inny pacjent nie raportował chęci przyjęcia kanabinoidów, uzależnienia ani efektów odstawienia, nikt nie raportował również żadnych nowych problemów medycznych lub psychiatrycznych.

Inne doniesienia z kontrolowanych badań

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text block]

7 Efektywność praktyczna – wyniki badań MOVE 2, Serpell 2013, Wade 2006

Opracowano na podstawie: Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P, 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 **(kod badania Wade 2006)**; Serpell MG, Notcutt W, Collin C, Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis. *J Neurol* (2013) 260:285–295 **(kod badania: Serpell 2013)**; Flachenecker P, Henze T, Zettl UK, Nabiximols (THC/CBD Oromucosal Spray, Sativex ®) in Clinical Practice – Results of a Multicenter, Non-Interventional Study (MOVE 2) in Patients with Multiple Sclerosis Spasticity. *Eur Neurol* 2014;71:173–181 **(kod badania: Flachenecker 2014)**; Koehler J, Feneberg W, Meier M, Pollmann W. Clinical experience with THC:CBD oromucosal spray in patients with multiple sclerosis-related spasticity. *Int J Neurosci*. 2014 Jan 23. **(kod badania: Koehler 2014)**; Garcia-Merino A. Endocannabinoid system modulator use in everyday clinical practice in the UK and Spain. *Expert Rev. Neurother.* 2013; 13(3 Suppl. 1): 9–13 **(kod badania: Garcia-Merino 2013)**.

Celem tego rozdziału jest przedstawienie doświadczeń w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego stosowania leku Sativex w praktyce klinicznej.

Tabela 92. Podstawowe informacje dotyczące poszczególnych badań (Wade 2006, Serpell 2013, Flachenecker 2014, Koehler 2014).*

Parametr	Wade 2006	Serpell 2013	Flachenecker 2014	Koehler 2014
Główny cel badania	Analiza bezpieczeństwa i trwałości efektów terapeutycznych	Długoterminowa analiza bezpieczeństwa	Uzyskanie danych obserwacyjnych z praktyki klinicznej	Uzyskanie danych obserwacyjnych z praktyki klinicznej
Kontynuacja badania	Tak (Wade 2004)	Tak (Collin 2007)	Nie	Nie
Liczba pacjentów	137 (92 pacjentów ukończyło 1 rok badania; dla 73 zebrano wszystkie dane)	146 (82 ukończyło badanie)	276	166
Okres obserwacji	Pacjenci, którzy nie przegrali leczenia: średnio 434 dni (n=79) Pacjenci, którzy przegrali leczenie: średnio 225 dni (n=58); 52 pacjentów kontynuowało badanie dłużej niż rok	Obserwacja podstawowa: 52 tygodnie, punkty związane z bezpieczeństwem także w 2 i 3 roku (59 pacjentów kontynuowało badanie dłużej niż rok)	3-4 miesiące (12 ± 4 tygodnie)	Ok. 15 miesięcy (średnio 9 miesięcy)
Badanie efektów odstawienia	Tak (25/62 kwalifikujących się pacjentów)	Tak (30 dniowy okres follow-up po wycofaniu pacjenta z badania)	Nie	Nie

7.1 Wade 2006

Badanie jest kontynuacją 6-tygodniowego badania Wade 2004, po którym nastąpiły 4 tygodnie przygotowania grupy otrzymującej placebo (w czasie tych 4 tygodni wszyscy pacjenci otrzymywali Sativex) do wzięcia udziału w tym długoterminowym badaniu – do badania włączono tylko tych pacjentów, którzy uważali, że odnieśli korzyść z terapii.

Poprawa w zakresie spastyczności w skali VAS zaobserwowana do 10 tygodnia (od pierwszego podania leku pacjentom) utrzymywała się przez ponad rok leczenia, a przeciętna liczba podawanych dawek pozostawała stała lub lekko się zmniejszała w tym okresie.

W czasie trwania badania 137 pacjentów zgłosiło łącznie 292 działania niepożądane, z czego 251 (86%) miało nasilenie łagodne lub średnie. Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z leczeniem był ból w jamie ustnej (20,4%), u 8 pacjentów

* Ze względu na odmienny charakter, w tabeli nie zestawiono danych z publikacji Garcia-Merino 2013.

pojawiły się także zaburzenia śluzówki jamy ustnej (widoczne zmiany w śluzówce). Nie zaobserwowano żadnych zmian psychiatrycznych, jedynie 6 pacjentów zgłosiło zaburzenia uwagi.

U 22 pacjentów stwierdzono 33 zdarzenia niepożądane, które określono jako ciężkie. U 19 pacjentów zdarzenia te uznano za niezwiązane z leczeniem, u 3 pozostałych (5 zdarzeń) przyjęto możliwość związku z podawanym leczeniem (u dwóch pacjentów zaobserwowano drgawki, u trzeciego zaburzenia równowagi. Dodatkowo jeszcze u dwóch kolejnych pacjentów zarejestrowano drgawki, lecz uznano, że nie były one związane z leczeniem).

Uczucie intoksykacji analizowane było w skali VAS, przy czym mediana wyników była niższa niż 5 (na 100) i przez cały okres obserwacji jedynie 3 pacjentów wycofało się z badania z powodu objawów, które można wiązać z intoksykacją.

Spośród 25 pacjentów, którzy wzięli udział w planowym dwutygodniowym przerwaniu leczenia, 5 wznowiło leczenie Sativexem z powodu ponownego pojawienia się symptomów stwardnienia rozsianego przed upływem 14 dni. W czasie tego subbadania 17 pacjentów określiło swoje objawy stwardnienia rozsianego jako gorsze lub dużo gorsze (68%), 5 jako bez zmian (20%), a 3 jako lepsze (12%). Nie zaobserwowano spójnych (zgodnych dla wszystkich pacjentów) objawów odstawienia, chociaż u 11 uczestników pojawiły się pewne reakcje (zaburzenia snu – 16%, uderzenia zimna i gorąca – 16%, zmęczenie – 16%, obniżenie nastroju – 8%, zmniejszenie apetytu – 8%, labilność emocjonalna – 4%, intensywne marzenia senne – 4%, uczucie intoksykacji – 4%).

Z badania wycofało się 58 pacjentów, w tym 24 z powodu braku skuteczności, 17 powodu zdarzeń niepożądanych, a kolejnych 17 z innych przyczyn.

7.2 Serpell 2013

Badanie jest kontynuacją 6-tygodniowego badania Collin 2007. Podstawowym celem badania była ocena bezpieczeństwa długotrwałej terapii lekiem Sativex, jednakże oceniono także pojawienie się tolerancji na ten lek oraz kilka punktów związanych ze skutecznością, takich jak spastyczność oraz jakość i zaburzenia snu. Pacjentów poproszono także o ocenę korzyści z leczenia. Spośród 146 pacjentów włączonych do badania, jedynie 59 (40%) kontynuowało leczenie przez rok lub dłużej, przy czym jedynie dla części tych pacjentów dostępne były kompletne dane z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa.

Przeciętna dawka Sativexu wśród pacjentów z dostępnymi danymi dla 52 tygodni wynosiła 10 rozpyleń na dobę, przy czym po ustaleniu dawki w 4 tygodniu leczenia nie zaobserwowano jej dalszych zmian, w tym wzrostu. Do 8 tygodnia badania Serpell 2013

obserwowano dalszą (w stosunku do badania Collin 2007) poprawę w zakresie spastyczności, mierzoną w skali NRS, po czym wyniki utrzymywały się na stałym poziomie. W trakcie badania obserwowano także stopniową poprawę jakości snu (spadek liczby pacjentów określających jakość snu jako „złą” lub „bardzo złą” z 13% do 11% oraz wzrost liczby pacjentów określających jakość snu jako „dobrą” lub „bardzo dobrą” z 50% do 59%). Spośród 82 pacjentów, którzy ukończyli badanie, 80 zauważyło korzyść z leczenia preparatem Sativex, co potwierdzili także lekarze. Także w przypadku pacjentów, którzy wycofali się z badania, 13 uznało, że odniosło korzyść z terapii (co w 12 przypadkach zostało potwierdzone przez lekarzy).

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 95% pacjentów biorących udział w badaniu, przy czym większość miała charakter łagodny lub średni. Spośród zdarzeń związanych z podawanym leczeniem najczęściej pojawiały się zawroty głowy (*dizziness*), zmęczenie oraz ból głowy. Jedynie u 14 pacjentów (9,6%) pojawiły się zmiany w miejscu podania, i choć część z nich utrzymywała się dłuższy czas, to nasilenie 93% tych zmian zakwalifikowano jako łagodne lub średnie.

25 (14%) pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Po przerwaniu leczenia pacjenci byli obserwowani przez następnych 30 dni, w czasie których większość działań niepożądanych związanych z leczeniem ustąpiła. Nie zaobserwowano także wzrostu ilości psychiatrycznych działań niepożądanych, syndromu odstawienia lub przyjmowania leku Sativex w celach rekreacyjnych.

Poważne zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 27 (18,5%) pacjentów, najczęściej należące do kategorii „infekcje i zakażenia pasożytnicze”, „zaburzenia układu nerwowego” oraz „urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach” (wg klasyfikacji układów narządowych: *system organ classes – SOC5*). Wśród zdarzeń niepożądanych zakwalifikowanych jako związane z leczeniem znalazły się zachtłystowe zapalenie płuc (dwa przypadki, jeden pacjent zmarł), a także pojedyncze przypadki nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby, drgawki, zawroty głowy (*dizziness*), parestezje, drżenie, nudności, złudzenia oraz paranoja. Dwóch pacjentów, u których stwierdzono poważne zdarzenia niepożądane, wycofało się z badania.

Uczucie intoksykacji mierzone w skali VAS było niskie i nie przekraczało 6 mm (spadek z 5,45 mm (SD=11,17 mm) dla 3 wizyty do 3,14 mm (SD=8,34mm) dla ostatniej wizyty po okresie pierwszych kilku tygodni (3 wizyta ok. 12 tygodnia badania). Pierwsze podanie leku wiązało się z większym uczuciem intoksykacji, które 22% pacjentów określiło na ponad 30 mm (u 12% pacjentów większe niż 50 mm, łącznie 142 pacjentów). Po kilku tygodniach tak duże uczucie intoksykacji odczuwało jedynie 9% i 3% pacjentów (z 77).

7.3 Podsumowanie długoterminowych kontynuacji włączonych badań

Pacjenci, którzy uzyskali poprawę w zakresie spastyczności w pierwszych tygodniach leczenia (ok. 10 tygodni) najczęściej utrzymują ją przez kolejny rok, bez konieczności zwiększania dawki. Podobnie jak na początku leczenia zdarzenia niepożądane występują dość często, nie są one jednak uciążliwe i najczęściej mają łagodny lub średnio nasilony przebieg. Nie zaobserwowano żadnego ogólnego syndromu odstawienia w grupie pacjentów, którzy zdecydowali się na wzięcie udziału w subbadaniu analizującym efekty odstawienia leku Sativex (badanie Wade 2006) ani w przypadku pacjentów przerywających udział w badaniu (Serpell 2013). Najważniejsze wyniki obu badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 93. Zestawienie najważniejszych wyników badania Wade 2006 i Serpell 2013.

Punkt końcowy	Wade 2006	Serpell 2013
Spastyczność w skali NRS	Bez zmian*	Bez zmian/niewielka poprawa*
Liczba pacjentów ogółem u których wystąpiły zdarzenia niepożądane	137 (100%)	139 (95%)
Liczba pacjentów ogółem u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane	22 (16%)	27 (18,5%)
Liczba pacjentów ogółem u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	3 (2,2%)	10 (6,8%)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	17 (12,4%)	25 (17%) **
Uczucie intoksykacji (skala VAS)	<5 mm (mediana)	<6 mm (średnio, po kilku tygodniach leczenia)
Syndrom odstawienia	NIE	NIE
Wzrost dawki w czasie	NIE	NIE

* w stosunku do początku długoterminowego badania otwartego; ** w publikacji 14%.

7.4 Flachenecker 2014*

Badanie miało charakter prospektywny i obserwacyjny, bez grupy kontrolnej. Przeprowadzone zostało w kilku ośrodkach opieki ambulatoryjnej w Niemczech z obserwacją przez 3-4 miesiące. Z badania zostali wykluczeni pacjenci ze

* wyniki badania zostały także częściowo opublikowane w 2013 r. we Flachenecker P. A new multiple sclerosis spasticity treatment option: effect in everyday clinical practice and cost-effectiveness in Germany. Expert Rev. Neurother. 13(3 Suppl. 1), 15-19 (2013).

spastycznością spowodowaną innymi czynnikami niż stwardnienie rozsiane, z upośledzeniem funkcji poznawczych lub niewystarczającą znajomością języka niemieckiego uniemożliwiającymi udział w pisemnej ankiecie. Skuteczność leku Sativex oceniono poprzez parametry takie jak stopień spastyczności (skala NRS), zaburzenia snu (skala NRS), jakość życia związana ze zdrowiem i chorobą oraz najbardziej przeszkadzające objawy choroby i upośledzenie codziennych czynności. W badaniu posługiwano się także pojęciami takimi jak wstępna odpowiedź na leczenie ($\geq 20\%$ poprawy w zakresie spastyczności w skali NRS, IR: *initial response*) oraz odpowiedź istotna klinicznie ($\geq 30\%$ poprawy w zakresie spastyczności w skali NRS, CRR: *clinical relevant response*), także ogólna ocena poprawy przez lekarza. Rejestrowano również zdarzenia niepożądane. Stan pacjentów oceniany był na początku badania, po 4 ± 2 tygodniach oraz po 12 ± 4 tygodniach leczenia.

89,5% pacjentów przyjmowało wcześniej leki przeciwspastyczne, zaś w momencie rozpoczęcia badania Sativex został dodany do innych leków tego typu jedynie u 72,8% pacjentów (pozostali pacjenci nie przyjmowali wtedy innych leków przeciwspastycznych). Pod koniec badania 55,3% pacjentów ($n=166$) wciąż przyjmowało Sativex, przy czym wśród przyczyn rezygnacji z leczenia wymieniono brak skuteczności ($n=58$), kwestie tolerowalności ($n=25$), życzenie pacjenta ($n=25$) oraz inne powody ($n=9$, w przypadku 7 pacjentów nie podano powodu).

Średnia liczba rozpyleń leku Sativex była niższa niż w badaniach kontrolowanych: w ciągu doby wynosiła po 4 tygodniach $6,9 \pm 2,8$ (zakres 1–12), a pod koniec badania zmniejszyła się do $6,7 \pm 2,9$ (zakres 1–16).

Na początku badania stopień spastyczności określono jako średni u 53,6% (142) pacjentów, zaś u 46,4% (123) jako ciężki. W ocenie lekarzy u 74,6% (206 z 276) pacjentów zaobserwowano poprawę w zakresie spastyczności po miesiącu leczenia. Liczbę pacjentów, którzy osiągnęli wstępną odpowiedź (IR) lub odpowiedź istotną klinicznie (CRR) przedstawia Tabela 94. Widać, że w grupie pacjentów, dla których dostępne były wszystkie dane (45,2% pacjentów którzy nie opuścili badania) zarówno wstępna odpowiedź, jak i odpowiedź istotna klinicznie występowały częściej niż w ogólnej grupie uczestników w 1 miesiącu leczenia. W 3 miesiącu widać wzrost odsetka pacjentów, którzy uzyskują wstępną odpowiedź oraz odpowiedź istotną klinicznie.

Tabela 94. Liczba pacjentów z IR i CRR.

Moment pomiarowy	Wyjściowa liczba pacjentów	Liczba pacjentów z IR	Liczba pacjentów z CRR
1 miesiąc	216	90 (41,7%)	55 (25,5%)
1 miesiąc	75*	39 (52,0%)	25 (33,3%)
3 miesiąc	75*	44 (58,7%)	30 (40,0%)

* dla 75 pacjentów zebrano dane we wszystkich momentach pomiarowych.

Wyniki pomiaru spastyczności w skali NRS przedstawiono w tabeli 95 – u pacjentów, u których uzyskano wstępną odpowiedź lub odpowiedź istotną klinicznie w 4 tygodniu leczenia obserwuje się większą poprawę w zakresie spastyczności niż w ogólnej grupie pacjentów. Potwierdza to sens selekcji pacjentów z odpowiedzią NRS 20% do dalszego leczenia po 4 pierwszych tygodniach terapii. W całej populacji (n=216) średni wynik spastyczności mierzonej w skali NRS spadł po miesiącu leczenia z $6,1 \pm 1,7$ do $5,2 \pm 1,9$; w grupie, która uzyskała wstępną odpowiedź z $6,4 \pm 1,8$ do $3,9 \pm 1,5$, zaś w grupie z odpowiedzią kliniczną z $6,4 \pm 1,9$ do $3,2 \pm 1,4$ (wszystkie wyniki istotne statystycznie).

Tabela 95. Spastyczność w skali NRS – pacjenci z kompletnymi wynikami we wszystkich 3 punktach pomiaru (wszystkie wyniki $p < 0,0001$).

Grupa pacjentów	Liczba pacjentów	Początek badania – spastyczność w skali NRS	1 miesiąc - spastyczność w skali NRS	Koniec badania - spastyczność w skali NRS
Wszyscy uczestnicy	75	6,3	5,0	4,7
Pacjenci z IR po 1 miesiącu	39	6,4	3,8	4,0
Pacjenci z CRR po 1 miesiącu	25	6,5	3,4	3,4

Analogiczne zależności zaobserwowano w przypadku zaburzeń snu mierzonych w skali NRS – w całej populacji w momencie startu badania średni wynik wynosił $4,1 \pm 3,0$, a po miesiącu leczenia spadł do $3,3 \pm 2,5$. W grupie ze wstępną odpowiedzią wartość ta spadła z $3,9 \pm 3,1$ do $2,6 \pm 2,1$ (n=85, $p < 0,0001$), zaś w grupie z odpowiedzią istotną klinicznie z $3,5 \pm 3,0$ do $2,0 \pm 1,7$ (n=52, $p = 0,0008$). Także w przypadku pacjentów, dla których dostępne były dane ze wszystkich punktów pomiaru (Tabela 96) spadek w zakresie zaburzeń snu był większy wśród pacjentów, u których zaobserwowano wstępną odpowiedź lub odpowiedź istotną klinicznie po 1 miesiącu leczenia.

Tabela 96. Zaburzenia snu w skali NRS (wszystkie wyniki istotne statystycznie).

Grupa pacjentów	Liczba pacjentów	Początek badania - zaburzenia snu w skali NRS	1 miesiąc - zaburzenia snu w skali NRS	Koniec badania - zaburzenia snu w skali NRS
Wszyscy uczestnicy	69	3,9	3,1	3,0
Pacjenci z IR po 1 miesiącu	34	3,9	2,6	2,4
Pacjenci z CRR po 1 miesiącu	23	3,7	2,2	2,1

Ocenę spastyczności w zmodyfikowanej skali Ashworta przedstawia Tabela 97. Analiza wyników dla wszystkich pacjentów (n=260) wykazała istotny statystycznie ($p<0,0001$) spadek w zakresie spastyczności mierzonej w zmodyfikowanej skali Ashwortha, który utrzymał się aż do końca badania. Podobne wyniki uzyskano w grupie pacjentów, którzy uzyskali wstępną odpowiedź oraz odpowiedź istotną klinicznie (również $p<0,0001$).

Tabela 97. Ocena spastyczności w skali MAS (wszystkie wyniki istotne statystycznie).

Grupa pacjentów	Liczba pacjentów	Początek badania - spastyczność w skali MAS	1 miesiąc - spastyczność w skali MAS	Koniec badania - spastyczność w skali MAS
Wszyscy uczestnicy	260	3,0±0,8	2,7±0,9	2,6±1,0 (n=95)
Pacjenci z IR po 1 miesiącu	88	3,0±0,8	2,6±0,9	b.d.
Pacjenci z CRR po 1 miesiącu	54	2,9±0,7	2,5±0,9	b.d.

Analiza oceny jakości życia mierzonej w skali MSQoL-54 wykazała poprawę zarówno w fizycznym, jak i psychicznym obszarze oceny, przy czym zakres zmian jest podobny w przypadku grupy złożonej ze wszystkich uczestników badania, jak i podgrup złożonych z pacjentów, którzy po miesiącu uzyskali wstępną odpowiedź lub odpowiedź istotną klinicznie (wyniki dla grupy złożonej ze wszystkich uczestników mają istotność statystyczną, w pozostałych przypadkach brak informacji na ten temat) – patrz tabela poniżej.

Tabela 98. Jakość życia mierzona w skali MSQoL-54.

Grupa pacjentów	Obszar oceny	Początek badania	Koniec badania
Wszyscy uczestnicy	Fizyczny (n=47)	39,2 ± 15,2	45,0 ± 15,0
	Psychiczny (n=55)	47,0 ± 17,1	53,1 ± 17,1
Pacjenci z IR po 1 miesiącu	Fizyczny (n=20)	40,2 ± 14,7	44,2 ± 15,2
	Psychiczny (n=27)	47,3 ± 16,4	53,6 ± 16,4
Pacjenci z IR po 1 miesiącu	Fizyczny (n=14)	42,0 ± 14,4	44,1 ± 14,6
	Psychiczny (n=19)	48,4 ± 18,2	52,1 ± 16,9

Jakość życia mierzona skalą EQ-52-3L pozostawała na stałym poziomie przez cały okres trwania badania, zarówno w ogólnej grupie uczestników, jak i w podgrupach, które po 4 tygodniu wykazały wstępną odpowiedź oraz odpowiedź istotną klinicznie – patrz tabela poniżej.

Tabela 99. Jakość życia mierzona w skali EQ-52-3L.

Grupa pacjentów	Liczba pacjentów	Początek badania	Koniec badania
Wszyscy uczestnicy	68	0,38 ± 0,26	0,40 ± 0,26
Pacjenci z IR po 1 miesiącu	33	0,36 ± 0,29	0,33 ± 0,30
Pacjenci z CRR po 1 miesiącu	23	0,41 ± 0,26	0,39 ± 0,25

Zaobserwowano także istotny statystycznie spadek liczby pacjentów (pomiędzy początkiem badania a 1 miesiącem) uważających sztywność mięśni, ograniczoną mobilność, ból oraz zaburzenia pracy pęcherza za najbardziej przeszkadzający symptom choroby.

Ciężko jednoznacznie określić wpływ leczenia Sativexem na upośledzenie możliwości wykonywania codziennych czynności w większości kategorii nie wykazano dużych zmian pomiędzy startem a 4 tygodniem badania. Zaobserwowano natomiast duży wzrost liczby pacjentów, uważających, że upośledzenie czynności występuje u nich często, oraz spadek liczby uczestników, przyznających, że upośledzenie występuje u nich każdego dnia przy niektórych czynnościach.

Ankieta przeprowadzona wśród pacjentów (przyjmujących wciąż Sativex pod koniec badania) wykazała również, że 44,8% uczestników (n=67) było częściowo lub całkowicie zadowolonych z terapii na początku badania. Po 3 miesiącach wartość ta zwiększyła się do 79,5% (n=73).

Analizę bezpieczeństwa wykonano na grupie 325 pacjentów. Zdarzenia niepożądane (115 zdarzeń w tym 10 poważnych) pojawiły się u 54 (16,6%) pacjentów. Najczęstsze zdarzenia niepożądane to zawroty głowy – 13 pacjentów (*dizziness*), zmęczenie – 8 pacjentów, senność – 6 pacjentów, nudności – 6 pacjentów, suchość jamy ustnej – 4 pacjentów.

Stwierdzono 113 zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u 51 (15,7%) pacjentów (u 47 (14,5%) miały one łagodny przebieg). 8 poważnych zdarzeń niepożądanych (u 4 pacjentów) powiązано z leczeniem: przygnębiecie, zmęczenie, uczucie słabości, pogorszona zdolność chodzenia, zawroty głowy, ból głowy, skurcze mięśni oraz infekcje dróg moczowych. Zarejestrowano także 2 inne poważne zdarzenia niepożądane, lecz nie stwierdzono ich związku z podawaniem Sativexu (hiperglikemia, obecność kamieni nerkowych wraz z urosepsą). Leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych przerwano u 37 (11,4%) pacjentów.

Powyżej opisane badanie obserwacyjne potwierdziło skuteczność leku Sativex w łagodzeniu spastyczności, a także niektórych innych objawów stwardnienia rozsianego, w realnych warunkach praktyki klinicznej i przy niższej dawce (niższej średniej liczbie rozpyleń w ciągu dnia niż w badaniach kontrolowanych). Zdarzenia niepożądane pojawiały się stosunkowo rzadko (rzadziej niż w kontrolowanych badaniach), przy czym w większości miały one łagodny przebieg.

7.5 Koehler 2014

Badanie miało charakter obserwacyjny i prowadzone było w 1 klinice w Niemczech w czasie prawie 2 lat. W badaniu wzięło udział 166 pacjentów, przy czym niektórzy (z powodu nietolerancji innych leków) przyjmowali Sativex jako monoterapię. Silniejsza spastyczność, mierzona skalą Ashwortha, notowana była w kończynach dolnych (2,0-3,0; w kończynach górnych 0,0-1,0).

Analiza prowadzona była przez 15 miesięcy, lecz pacjenci przyjmowali Sativex jedynie przez średnio 9 miesięcy. 46 (27,7%) uczestników badania przerwało leczenie, a wśród najczęstszych przyczyn podawano zdarzenia niepożądane (23 pacjentów, 13,9%), brak skuteczności (14 pacjentów, 8,4%) oraz konieczność wszczęcia pompy baklofenowej (9 pacjentów, 5,4%).

Wyniki skuteczności zebrano w Tabeli 100. Współczynnik odpowiedzi w trakcie badania był na poziomie 72%, a więc wyższy niż w badaniach kontrolowanych. Średnia spastyczność, mierzona w skali NRS spadła z poziomu 7,0 do 3,0 we wszystkich grupach, jakie kontynuowały leczenie. Poprawę spastyczności zanotowano także w grupie, która przerwała leczenie, lecz była ona niższa (średnio o 2 punkty). Należy zauważyć, że wyjściowy średni wynik spastyczności w skali NRS w grupie, która przerwała leczenie, był nieco wyższy niż wśród pozostałych pacjentów, co mogło mieć wpływ na rezygnację

z udziału w badaniu i zaprzestanie przyjmowania Sativexu. Poprawę w zakresie spastyczności obserwowano przy średniej liczbie rozpyleń w ciągu dnia znacznie niższej niż w pozostałych badaniach (ok. 4 rozpyleń na dzień).

Tabela 100. Skuteczność leku Sativex – poprawa spastyczności w skali NRS.

Grupa pacjentów, którzy:	Liczba pacjentów	Liczba rozpyleń/dzień średnia \pm SD	Spastyczność w skali NRS średnia, (zakres)	
			Przed leczeniem	W trakcie badania
Nieukończyli badania	46	4,0 \pm 3,1	8,0 (6-10)	6,0 (2-9)
Kontynuowali leczenie	120	4,0 \pm 2,6	7,0 (4-10)	3,0 (0-6)
Przyjmowali Sativex jako uzupełnienie dotychczasowej terapii	95	4,0 \pm 2,6	7,0 (5-10)	3,0 (0-6)
Przyjmowali Sativex w charakterze monoterapii	25	3,0 \pm 2,6	7,0 (4-8)	3,0 (0-5)

Wśród zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia najczęściej wymieniano zawroty głowy (*dizziness*), zmęczenie oraz uczucie dyskomfortu w jamie ustnej. Szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa (zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia) przedstawiono w Tabeli 101.

Tabela 101. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Nazwa zdarzenia	Liczba pacjentów (%) (maks. n=166)
Zawroty głowy (<i>dizziness</i>)	5 (3,0%)
Zmęczenie	5 (3,0%)
Dyskomfort w jamie ustnej	4 (2,4%)
Uczucie słabości	3 (1,8%)
Zawroty głowy (<i>vertigo</i>)	2 (1,2%)
Nudności	2 (1,2%)
Zapalenie jamy ustnej	1 (0,6%)
Nietrzymanie moczu	1 (0,6%)

Zebrane dane obserwacyjne potwierdzają więc skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Sativex w rzeczywistej praktyce klinicznej, przy czym wyniki w zakresie skuteczności są znacznie lepsze niż te uzyskane w badaniach kontrolowanych (zarówno jeśli chodzi o odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź, jak i sam zakres odpowiedzi).

Podobnie jak w innych badaniach analizujących skuteczność praktyczną, obserwowany efekt terapeutyczny osiągnęto przy niższych dawkach (niż te z badań kontrolowanych).

7.6 Garcia-Merino 2013

Najważniejszą częścią publikacji jest podsumowanie danych z rejestrów brytyjskiego i hiszpańskiego oraz ankiet przeprowadzonych w tych krajach zbierających informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Sativexu w zwykłej praktyce klinicznej.

Wyniki ankiety przeprowadzonej w Wielkiej Brytanii wskazują, że korzyść terapeutyczna płynąca ze stosowania leku Sativex utrzymuje się pomimo stałego pogarszania się stanu zdrowia pacjentów (wynikającego z postępującego charakteru stwardnienia rozsianego). W badaniu tym oceniono wpływ Sativexu na wykonywanie przez chorych codziennych czynności oraz możliwości ich funkcjonowania poprzez zestaw porównań dotyczących np. czasu wykonywania pewnych czynności przed i w trakcie terapii Sativexem. Otrzymano wyniki od 159 pacjentów lub ich opiekunów, chorzy przyjmowali Sativex średnio prawie dwa lata, przy czym zarówno pacjenci, jak i ich opiekunowie potwierdzili poprawę funkcjonowania wynikającą ze stosowania leku. 83 (55,3%) pacjentów odczuło poprawę w co najmniej 1 z 12 analizowanych czynności (średnio 2,2 czynności na osobę). Około połowa pacjentów stwierdziła większy komfort przy siedzeniu na krześle (54,2%) czy leżeniu w łóżku (58,7%). O 36,5% zwiększyła się także liczba osób, które były w stanie wstać bez trudności lub z niewielkimi trudnościami. Także opiekunowie zauważyli poprawę – ponad połowa zauważyła pozytywną zmianę w zakresie korzystania z toalety, ubierania się, poruszania oraz konieczności zapewnienia nocnej opieki, zaś 88,6% (z grupy, jaka odpowiedziała na pytania, n=88) uznało, że ich własne życie się polepszyło na skutek przyjmowania przez podopiecznych Sativexu.

W kilku krajach (Wielka Brytania, Niemcy, Szwecja, Hiszpania) prowadzone są rejestry mające na celu zbadanie długoterminowego bezpieczeństwa Sativexu w realnych warunkach klinicznych, przy czym szczególny nacisk położono na kwestie takie jak klinicznie znaczące zdarzenia niepożądane, upadki, myśli lub próby samobójcze, istotne zdarzenia psychiatryczne bądź psychotyczne, zmiany w zdolności prowadzenia oraz nadużywanie leku/potencjał uzależniający. Zbierane są także niektóre dane dotyczące skuteczności. Obecnie dostępne są pierwsze wyniki (okresowe) dla Wielkiej Brytanii i Hiszpanii.

Dane dotyczące poszczególnych pacjentów brytyjskich dostarczane są przez ich lekarzy prowadzących (wprowadzanie danych co 6 miesięcy) od czerwca 2010 r. do kwietnia 2012 r. Sativex został przypisany 1934 pacjentom, spośród których dane 493 zostały umieszczone w rejestrze w I terminie, dla 141 dostępne są także dane z II terminu

(Sativex tylko u 65% podawany z powodu spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego, wśród innych wskazań wymieniano stwardnienie rozsiane, skurcze mięśni, ból, neuralgia). Mediana rozpyłek leku w ciągu dnia wynosiła 4 (średnia była wyższa).

Znaczna większość uczestników ankiety stwierdziła, że warto stosować Sativex ze względu na korzyści płynące z leczenia. Szczegółowe dane przedstawiono w Tabeli 102. W I terminie wprowadzania danych, 330 pacjentów wciąż przyjmowało Sativex. Do najczęstszych przyczyn przerwania leczenia należały brak skuteczności (n = 47; 36%) oraz działania niepożądane (n=23, 18%).

Tabela 102. Rejestr brytyjski – skuteczność leczenia Sativexem.

Odpowiedź na pytanie: czy warto stosować Sativex ze względu na korzyści płynące z leczenia*?	I termin wprowadzania danych n = 493 [n (%)]	II termin wprowadzania danych n = 141 [n (%)]
Brak danych	5	1
Tak	341 (70)	116 (83)
Nie	66 (14)	6 (4)
Nie wiem	81 (17)	18 (13)

* "is Sativex providing worthwhile benefit?"

Dane dotyczące bezpieczeństwa z I terminu wprowadzania danych dostępne są dla 489 pacjentów. Pojawienie się zdarzenia niepożądanego zgłosiło 120 (24%) uczestników, przy czym należy podkreślić, że najczęściej wymieniane były objawy typowe dla stwardnienia rozsianego (np. skurcze mięśni czy depresja). U 39 (7,9%) uczestników stwierdzono poważne zdarzenia niepożądane, które u 13 (2,6%) zakończyły się śmiercią (ale nie samobójstwem). Tabela 103 przedstawia częstość zdarzeń niepożądanych uznanych na wstępie badania za szczególnie istotne, przy czym należy podkreślić, że zdarzenia te występowały stosunkowo rzadko, co dowodzi bezpieczeństwa stosowania Sativexu i braku psychotropowego działania tego leku. Nie wykazano także jak dotąd zwiększonej częstości pojawienia się zdarzeń niepożądanych należących do którejk z kategorii klasyfikacji układów narządowych (SOC) wraz z wydłużaniem się czasu leczenia Sativexem (wśród pacjentów, którzy przyjmowali Sativex dłużej niż 2 lata najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była depresja, która pojawiła się u 4 pacjentów).

Tabela 103. Rejestr brytyjski – szczególnie istotne zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie niepożądane	I termin wprowadzania danych n = 493 [%]	II termin wprowadzania danych n = 141 [%]
Klinicznie istotne zdarzenie niepożądane	14	12
Zranienie wynikające z upadku (niezbędna medyczna pomoc)	4	5
Myśli lub próby samobójcze	1	3
Inne znaczące zdarzenia psychiatryczne lub psychotyczne	5	1
Pogorszenie	0,5	1
Zmiana w zdolności prowadzenia		
Poprawa	19	7
Brak zmiany	36	46
Nie dotyczy	59	46

Wskaźnik samobójstw u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym: 3,7%

W przeciwieństwie do brytyjskiego rejestru, dane do rejestru hiszpańskiego zbierane są w sposób prospektywny (choć wciąż obserwacyjny). W badaniu bierze udział 13 głównych krajowych ośrodków leczących stwardnienie rozsiane (do 20 pacjentów z każdego ośrodka). Planuje się ocenę stanu zdrowia pacjentów po 6 miesiącach i 1 roku od włączenia do badania. Do czasu przygotowania publikacji w badaniu wzięło udział 193 pacjentów, a dane zebrane po 6 miesiącach dostępne były dla 103 pacjentów.

Po 6 miesiącach 72,8% pacjentów wciąż przyjmowało Sativex, a do głównych przyczyn przerwania leczenia należały nietolerancja leku (12,6%), brak skuteczności (6,7%) oraz kombinacja tych powodów (5,8%). Spośród pacjentów, którzy przegrali leczenie przed upływem 6 miesięcy, większość (ok. 75%) przestała przyjmować Sativex po 4-6 tygodniach, a więc wbrew zarejestrowanym zaleceniom. Średnia dawka leku pozostawała stała w ciągu analizowanych 6 miesięcy i wynosiła ok. 7 rozpyleń na dzień.

20 (19,4%) pacjentów zgłosiło 26 zdarzeń niepożądanych, spośród których 19 (u 16 pacjentów) uznano za związane z leczeniem, przy czym 16 miało nasilenie łagodne, a 3 średnie. W 9 przypadkach zdarzenia te doprowadziły do przerwania leczenia, a w pozostałych udało się je wyeliminować poprzez dostosowanie dawki (prawie wszystkie zostały rozwiązane przed upływem 6 miesięcy). Zarejestrowano także 7 poważnych zdarzeń niepożądanych u 4 pacjentów: 5 zdarzeń związanych z układem oddechowym (dwóch pacjentów, obaj zmarli), ustanie akcji serca (1 pacjent, zmarł) oraz posocznica układu pokarmowego (1 pacjent). Żadnego z tych zdarzeń nie powiązano z leczeniem. Listę zdarzeń niepożądanych przedstawia Tabela 104.

Tabela 104. Rejestr hiszpański - zdarzenia niepożądane po 6 miesiącach stosowania leku Sativex.

Zdarzenia niepożądane	Liczba zdarzeń
Zaburzenia układu nerwowego:	7
Problemy z koncentracją	2
Zawroty głowy (<i>dizziness</i>)	1
Uczucie senności	1
Uczucie otępienia	1
Utrata pamięci	1
Błądzenie (<i>blunder</i>)	1
Zaburzenia układu pokarmowego:	6
Biegunka	5
Owrzodzenie jamy ustnej	1
Zaburzenia psychiatryczne:	4
Depresja	2
Dezorientacja (<i>confusion</i>)	1
Efekty psychotyczne	1
Inne:	2
Uczucie słabości	1
Upadki	1

W badaniu tym również wyróżniono grupę szczególnie istotnych zdarzeń niepożądanych. Spośród 49 pacjentów, którzy wciąż mogli prowadzić, 5 zgłosiło poprawę, a 43 brak zmian w zakresie prowadzenia pojazdów po 6 miesiącach leczenia Sativexem.

Zanotowano także spadek stosowania terapii towarzyszących (9,5%, zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania) oraz korzystny trend związany z zależnością pacjenta od opiekuna.

Podsumowując należy stwierdzić, że oba rejestry potwierdziły długoterminowe skuteczność i bezpieczeństwo leku Sativex w rzeczywistych warunkach klinicznych. Szczególny nacisk położono w obu rejestrach na bezpieczeństwo, zwłaszcza na potencjalne działania niepożądane związane z niekorzystnymi efektami psychicznymi, przy czym należy podkreślić, że pojawiały się one nieczęsto i miały nasilenie łagodne lub średnie. Dodatkowo, większość pacjentów zgłosiła odczucie korzyści ze stosowania leku Sativex w łagodzeniu spastyczności w stwardnieniu rozsianym.

8 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

8.1 Europejska Agencja ds. Leków (EMA)

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Sativex®.

8.2 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA)/MedWatch

Na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Sativex®.

8.3 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Sativex®.

8.4 Lareb

Na stronie holenderskiego centrum nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Sativex®.

8.5 MHRA

Na stronie internetowej MHRA nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Sativex®.

8.6 Druglib

Na stronie internetowej bazy leków DrugLib nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Sativex®.

8.7 Gezondheidsraad

Na stronie internetowej holenderskiej Gezondheidsraad nie odnaleziono żadnych komunikatów na temat bezpieczeństwa preparatu Sativex®.

9 Dyskusja i ograniczenia

9.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu Sativex® (delta-9-tetrahydrokannabinol (THC) oraz kannabidiol (CBD)) w łagodzeniu objawów spastyczności o przebiegu ciężkim u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (ang. multiple sclerosis – MS), u których brak jest wystarczającej odpowiedzi na inne produkty lecznicze łagodzące spastyczność.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: Medline, EMBASE, The Cochrane Library, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z piśmiennictwa zamieszczonego w odnalezionych doniesieniach. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria, tj. kontrolowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo zastosowania preparatu Sativex® u dorosłych chorych ze spastycznością będącą wynikiem stwardnienia rozsianego. W zidentyfikowanych badaniach skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Sativex® porównano jedynie z placebo, co ze względu na fakt, że lek ma być stosowany jako uzupełnienie stosowanych przez pacjenta produktów leczniczych przeciwspastycznych, a także z powodu braku środków, jakie mogłyby zostać uznane za odpowiedni komparator nie stanowi w naszej ocenie ograniczenia analizy. Ryzyko błędu systematycznego badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad oraz zgodnie z kryteriami Cochrane. Przeprowadzono syntezę ilościową ekstrahowanych danych za pomocą oprogramowania RevMan 5.2.

Do dnia 10 lipca 2014 roku, w toku przeszukiwań baz danych odnaleziono i włączono do analizy 8 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 5 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Sativex®.

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano prac mających charakter systematycznych przeglądów piśmiennictwa.

Dodatkowo, poza główną analizą, do raportu zostało włączone także jeszcze jedno badanie, którego celem była analiza efektów psychopatologicznych i kognitywnych występujących w trakcie leczenia preparatem Sativex, oraz badania oceniające efektywność praktyczną leczenia preparatem Sativex.

Spośród 5 włączonych do analizy badań, 3 (Wade 2004, Collin 2007, Collin 2010) cechowało niskie (4 punkty w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. Pozostałym dwóm badaniom przypisano umiarkowane ryzyko błędu systematycznego w skali Jadad (badanie Novotna 2011 – 3 punkty; badanie Notcutt 2012 – 2 punkty). Jednocześnie, ryzyko błędu systematycznego wg kryteriów Cochrane w badaniach Wade 2004, Collin

2007 i Collin 2012 oceniono jako nieznanne, a w badaniach Novotna 2011 i Notcutt 2012 jako wysokie.

Należy podkreślić, że badanie Wade 2004 zostało włączone do analizy ze względu na małą ilość dostępnych badań i tym samym w celu poszerzenia materiału dowodowego, choć teoretycznie nie spełnia ono przyjętych kryteriów (niepowodzenie wcześniejszej terapii nie jest wymienione wśród kryteriów włączenia pacjentów do badania).

[Redacted text block]

W zakresie bezpieczeństwa metaanalizę przeprowadzono dla wszystkich punktów końcowych, dla których podany był wynik w więcej niż jednym badaniu (Wade 2004, Collin 2007, Collin 2010, Novotna 2011). Tak jak w przypadku analizy skuteczności, dane z badania Notcutt 2012 analizowano oddzielnie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

9.2 Zidentyfikowane ograniczenia

[Redacted text block]

9.3 Wyniki innych analiz



9.4 Siła dowodów

Przegląd badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia nie pozwala na wysoką ocenę siły dowodów, przede wszystkim ze względu na dość duże ryzyko błędu systematycznego wg kryteriów Cochrane. Z drugiej jednak strony należy pamiętać, że ocena wg kryteriów Jadad wskazuje na co najmniej umiarkowaną jakość włączonych badań (3 badania wysokiej jakości, 2 badania umiarkowanej jakości). Siłę dowodów zwiększa także duża liczba pacjentów biorących udział w badaniach (927). Niestety niemożliwe było przeprowadzenie szerokiej metaanalizy w zakresie skuteczności leczenia, przede wszystkim ze względu na odmienną konstrukcję badań i dużą różnorodność ocenianych punktów końcowych w poszczególnych pracach. Niemniej jednak, metaanaliza była możliwa w zakresie kluczowego punktu końcowego, jakim jest ocena spastyczności w skali NRS/VAS, a także liczby pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 30% poprawę w spastyczności w skali NRS/VAS. Pomimo konieczności przeliczenia skali VAS stosowanej w jednym z badań na skalę NRS, można przyjąć, że siła dowodów w zakresie tych punktów końcowych jest wysoka, a tym samym z dość dużym przekonaniem stwierdzić, że Sativex skutecznie łagodzi spastyczność u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których wcześniejsze leczenie nie przyniosło spodziewanych efektów.

10 Podsumowanie i wnioski

Sativex stanowi nową opcję terapeutyczną dla pacjentów ze spastycznością wynikającą ze stwardnienia rozsianego, u których dotychczasowe leczenie nie przyniosło oczekiwanych rezultatów. Nowsze wytyczne kliniczne zalecają rozważenie terapii Sativexem u pacjentów, u których nie powiodło się leczenie z wykorzystaniem baklofenu lub tyzanidyny. Analiza wykazała, że Sativex stosowany jako uzupełnienie przyjmowanych dotychczas przez pacjenta środków przeciwspastycznych łagodzi spastyczność, szczególnie w wyselekcjonowanej grupie chorych, w której uzyskano wstępną odpowiedź na leczenie (co najmniej 20% redukcję wyniku oceny spastyczności wg skali NRS). Ponadto, lek ten pozytywnie wpływa również na szereg innych objawów, tj. motorykę i mobilność pacjentów, dolegliwości związane ze skurczami i bólem oraz zaburzenia snu, a także poprawia jakość życia chorych. Ze względu na stosunkowo wysokie ryzyko błędu systematycznego i brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz w przypadku większości punktów końcowych, siła dowodów w zakresie punktów niezwiązanych bezpośrednio ze spastycznością jest raczej niska. Działania niepożądane, jakie pojawiały się w zidentyfikowanych badaniach miały najczęściej łagodny lub umiarkowany charakter i rzadko prowadziły do przerwania leczenia. Ocena bezpieczeństwa leczenia wskazuje, że terapia preparatem Sativex jest bezpieczna, a częstość i nasilenie działań niepożądanych są porównywalne lub tylko nieznacznie wyższe niż dla placebo. Wyniki z badań obserwacyjnych potwierdzają te wnioski zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Tabela 106. Strategia przeszukiwania wyszukiwania badań pierwotnych w bazie MEDLINE (PubMed) – data ostatniego przeszukiwania: 10 lipca 2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"Multiple Sclerosis"[Mesh]	43656
#2	Sclerosis, Multiple [tw]	2
#3	Sclerosis, Disseminated [tw]	1
#4	Disseminated Sclerosis [tw]	610
#5	Multiple Sclerosis, Acute Fulminating [tw]	0
#6	Multiple sclerosis [tw]	56833
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	57586
#8	"tetrahydrocannabinol-cannabidiol combination" [Supplementary Concept]	57
#9	GW 1000 [tw]	5
#10	GW1000 [tw]	0
#11	GW-1000 [tw]	5
#12	tetrahydrocannabinol-cannabidiol combination [tw]	57
#13	"Cannabinoids"[Mesh]	9939
#14	Cannabinoids [tw]	7735
#15	Cannabinoid [tw]	11859
#16	Nabiximols [tw]	34
#17	THC/CBD [tw]	15
#18	THC:CBD [tw]	32
#19	cannabis extract [tw]	89
#20	cannabis based medicine [tw]	22
#21	Sativex [tw]	92
#22	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	14817
#23	randomized controlled trial [pt]	368432
#24	controlled clinical trial [pt]	87552
#25	randomized [tiab]	319599
#26	placebo [tiab]	158699
#27	clinical trials as topic [mesh: noexp]	167890
#28	randomly [tiab]	216906
#29	trial [ti]	127567
#30	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 #28 OR #29	913517
#31	animals [mh] NOT humans [mh]	3904143
#32	#30 NOT #31	843753
#33	#7 AND #22 AND #32	91

Tabela 107. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library – data ostatniego przeszukiwania: 10 lipca 2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	1836
#2	Sclerosis, Multiple	3981
#3	Sclerosis, Disseminated	71
#4	Disseminated Sclerosis	71
#5	Multiple Sclerosis	3981
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	3992

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#7	tetrahydrocannabinol-cannabidiol combination	3
#8	"GW 1000"	3
#9	"GW-1000"	3
#10	GW1000	0
#11	MeSH descriptor: [Cannabinoids] explode all trees	494
#12	cannabinoid	304
#13	Nabiximols	17
#14	"THC/CBD"	18
#15	"THC:CBD"	18
#16	cannabis extract	180
#17	cannabis based medicine	92
#18	Sativex	45
#19	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18	819
#20	#6 and #19	71
	#19 in Cochrane Reviews	13
	#19 in Other Reviews	5
	#19 in Economic Evaluations	2
	#19 in Technology Assessments	3
	#19 in Trials	46
	#19 in Cochrane Groups	2

Tabela 108. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie EMBASE – data ostatniego przeszukiwania: 10 lipca 2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'multiple sclerosis'/syn AND [embase]/lim	321 197
#2	'sativex'/syn AND [embase]/lim	490
#3	'tetrahydrocannabinol-cannabidiol combination' AND [embase]/lim	0
#4	'GW 1000'/syn AND [embase]/lim	490
#5	'cannabinoids'/syn AND [embase]/lim	43 667
#6	'nabiximols'/syn AND [embase]/lim	490
#7	'cannabis'/syn AND [embase]/lim	27 425
#8	'THC/CBD' AND [embase]/lim	96
#9	'THC:CBD' AND [embase]/lim	96
#10	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	48 242
#11	#1 AND #10	2 654
#12	#11 and ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	775

Tabela 109. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 10 lipca 2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"Multiple Sclerosis"[Mesh]	43656
#2	Sclerosis, Multiple [tw]	2
#3	Sclerosis, Disseminated [tw]	1
#4	Disseminated Sclerosis [tw]	610
#5	Multiple Sclerosis, Acute Fulminating [tw]	0

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#6	Multiple sclerosis [tw]	56833
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	57586
#8	"tetrahydrocannabinol-cannabidiol combination" [Supplementary Concept]	57
#9	GW 1000 [tw]	5
#10	GW1000 [tw]	0
#11	GW-1000 [tw]	5
#12	tetrahydrocannabinol-cannabidiol combination [tw]	57
#13	"Cannabinoids"[Mesh]	9939
#14	Cannabinoids [tw]	7735
#15	Cannabinoid [tw]	11859
#16	Nabiximols [tw]	34
#17	THC/CBD [tw]	15
#18	THC:CBD [tw]	32
#19	cannabis extract [tw]	89
#20	cannabis based medicine [tw]	22
#21	Sativex [tw]	92
#22	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	14817
#23	#7 AND #22	452
#24	(#23) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews;	22

Tabela 110. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie Cochrane Library w dniu 10 lipca 2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	1836
#2	Sclerosis, Multiple	3981
#3	Sclerosis, Disseminated	71
#4	Disseminated Sclerosis	71
#5	Multiple Sclerosis	3981
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	3992
#7	tetrahydrocannabinol-cannabidiol combination	3
#8	"GW 1000"	3
#9	"GW-1000"	3
#10	GW1000	0
#11	MeSH descriptor: [Cannabinoids] explode all trees	494
#12	cannabinoid	304
#13	Nabiximols	17
#14	"THC/CBD"	18
#15	"THC:CBD"	18
#16	cannabis extract	180
#17	cannabis based medicine	92
#18	Sativex	45
#19	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18	819
#20	#6 and #19	71
	#19 in Cochrane Reviews	13
	#19 in Other Reviews	5
	#19 in Economic Evaluations	2
	#19 in Technology Assessments	3

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
	#19 in Trials	46
	#19 in Cochrane Groups	2

Tabela 111. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie EMBASE w dniu 10 lipca 2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'multiple sclerosis'/syn AND [embase]/lim	321 197
#2	'sativex'/syn AND [embase]/lim	490
#3	'tetrahydrocannabinol-cannabidiol combination' AND [embase]/lim	0
#4	'GW 1000'/syn AND [embase]/lim	490
#5	'cannabinoids'/syn AND [embase]/lim	43 667
#6	'nabiximols'/syn AND [embase]/lim	490
#7	'cannabis'/syn AND [embase]/lim	27 425
#8	'THC/CBD' AND [embase]/lim	96
#9	'THC:CBD' AND [embase]/lim	96
#10	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	48 242
#11	#1 AND #10	2 654
#12	#11 AND 'review'/it	529
#13	#11 AND 'review'/it AND 'systematic review'/de	21

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono spis prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i piśmiennictwa odnalezionych doniesień.

Opracowania pierwotne (RCT)

Sativex®

WADE 2004

- Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. 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(4):434-441.
- Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P. Long-Term Use of a Cannabis-Based Medicine in the Treatment of Spasticity and Other Symptoms in Multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2006;12(5): 639-645.

COLLIN 2007

- Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S, for the Sativex Spasticity in MS Study Group. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2007;14:290-296.
- Farrar JT, Troxel AB, Stott TC, Duncombe P, Jensen MP. Validity, Reliability, and Clinical Importance of Change in a 0-10 Numeric Rating Scale Measure of Spasticity: A Post Hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clinical Therapeutics* 2008;30(5):974-985.
- Serpell MG, Notcutt W, Collin C. Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 2013;260(1): 285-295.

COLLIN 2010

- Collin C, Ehler E, Waberszinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K, Notcutt W, O'Leary C, Ratcliffe S, Nováková I, Zapletalova O, Píková J, Ambler Z. A double-blind, randomized, placebocontrolled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurological Research* 2010;32(5):451-459.

NOVOTNA 2011

- Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, Gasperini C, Pozzilli C, Cefaro L, Comi G, Rossi P, Ambler Z, Stelmasiak Z, Erdmann A, Montalban X, Klimek A, Davies P and the Sativex Spasticity Study Group. 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(9):1122-1131.

NOTCUTT 2012

- Notcutt W, Langford R, Davies P, Ratcliffe S, Potts R. 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). Multiple sclerosis 2012;18(2):219-228.

Opracowania wtórne

KOPPEL 2014

- Koppel BS, Brust JCM, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, Gloss D. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2014;82:1556–1563.

Zidentyfikowano także jedno dodatkowe opracowanie wtórne, uzupełniające w stosunku do przedstawionych powyżej opracowań pierwotnych (Wade 2004, Collin 2007 i Collin 2010), z którego także ekstrahowano dane (opracowanie nie ma charakteru przeglądu systematycznego):

WADE 2010

- Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P. Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Sativex (Nabiximols), on Spasticity in People with Multiple sclerosis. Multiple sclerosis 2010;16(6):707-714.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Opracowania pierwotne		
Sellers 2013	Sellers, E. M., K. Schoedel, et al. (2013). A Multiple-Dose, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Qt/QtC Study to Evaluate the Electrophysiologic Effects of Thc/Cbd Spray. <i>Clinical Pharmacology in Drug Development</i> 2(3): 285-294.	Badanie przeprowadzone na zdrowych ochotnikach
Wade 2003	Wade, D. T., P. Robson, et al. (2003). A Preliminary Controlled Study to Determine Whether Whole-Plant Cannabis Extracts Can Improve Intractable Neurogenic Symptoms. <i>Clinical Rehabilitation</i> 17(1): 21-29.	Zbyt duża heterogeniczność populacji (24 pacjentów, z czego 18 ze stwardnieniem rozсіяnym, tylko 8 pacjentów oceniało spastyczność)
Fox 2004	Fox P, Bain PG, Glickman S, Carroll C, Zajicek J. The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis. <i>Neurology</i> . 2004 Apr 13;62(7):1105-9.	Badanie nie dotyczy leku Sativex
Centonze 2009	Centonze, D., F. Mori, et al. (2009). Lack of Effect of Cannabis-Based Treatment on Clinical and Laboratory Measures in Multiple sclerosis. <i>Neurological Sciences</i> 30(6): 531-534.	Badanie niekontrolowane, nierandomizowane
Ambler 2009	Ambler, Z., P. Davies, et al. (2009). A Two-Phase Study of Sativex(Registered Trademark) in the Relief of Spasticity Due to Multiple sclerosis: Phase a Single-Blind Response Assessment Followed by Phase B Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study.	Abstrakt konferencyjny
Montalban 2009	Montalban, X. and S. Wright (2009). Trial Period for New Symptomatic Treatments: Lessons Learnt from a Sativex in Ms Spasticity Clinical Trial. <i>Multiple sclerosis</i> 15(9): S272.	Abstrakt konferencyjny
Notcutt 2009	Notcutt, W., P. Davies, et al. (2009). Results of a Randomised Withdrawal Study of Subjects with Spasticity Due to Multiple sclerosis Who Were Receiving Long-Term Sativex®. <i>Multiple sclerosis</i> 15(9): S258	Abstrakt konferencyjny
Wright 2012	Wright, S. and T. Etges (2012). An Observational Post Approval Registry Study of Patients Prescribed Sativex(Registered Trademark). Results from Clinical Practice. (#14). <i>Multiple sclerosis</i> 18(5): S30	Abstrakt konferencyjny
Fierro 2012	Fierro, A., A. Perez, et al. (2013). Efficacy and Safety of Cannabinoid Receptor Agonists in Patients with Neurodegenerative Diseases: Analysis of Three Cases. <i>International Journal of Clinical Pharmacy</i> 35(5): 954.	Abstrakt konferencyjny
Brady 2004	Brady, C. M., R. DasGupta, et al. (2004). An Open-Label Pilot Study of Cannabis-Based Extracts for Bladder Dysfunction in Advanced Multiple sclerosis. <i>Multiple sclerosis</i> 10(4): 425-433.	Badanie niekontrolowane, nierandomizowane, prawdopodobnie nie dotyczy Sativexu
Killestein 2002	Killestein, J., E. L. J. Hoogervorst, et al. (2002). Safety, Tolerability, and Efficacy of Orally Administered Cannabinoids in Ms. <i>Neurology</i> 58(9): 1404-1407.	Badanie nie dotyczy leku Sativex

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Killestein 2003	Killestein, J., E. L. J. Hoogervorst, et al. (2003). Immunomodulatory Effects of Orally Administered Cannabinoids in Multiple sclerosis. <i>Journal of Neuroimmunology</i> 137(1-2): 140-143.	Badanie nie dotyczy leku Sativex
Wachtel 2002	Wachtel S. ElSohly M. Ross S. Ambre J. De Wit H. Comparison of the subjective effects of (Delta)(9)-tetrahydrocannabinol and marijuana in humans. <i>Psychopharmacology</i> (2002) 161:4 (331-339).	Badanie na zdrowych ochotnikach
Flachenecker 2014	Flachenecker, P., T. Henze, et al (2014). Nabiximols (Thc/Cbd Oromucosal Spray Sativex®) in Clinical Practice - Results of a Multicenter, Non-Interventional Study (Move 2) in Patients with Multiple sclerosis Spasticity. <i>Eur Neurol</i> 71(5-6): 173-181	Badanie niekontrolowane, nierandomizowane
Notcutt 2013	Notcutt, W. G. (2013). A Questionnaire Survey of Patients and Carers of Patients Prescribed Sativex as an Unlicensed Medicine. <i>Prim Health Care Res Dev</i> 14(2): 192-199.	Badanie retrospektywne, niekontrolowane, nierandomizowane
Opracowania wtórne		
Podda 2012	Podda, G. and C. S. Constantinescu (2012). Nabiximols in the Treatment of Spasticity, Pain and Urinary Symptoms Due to Multiple sclerosis. <i>Expert Opin Biol Ther</i> 12(11): 1517-1531.	Nie spełnia wymogów przeglądu systematycznego
Sastre-Garriga 2011	Sastre-Garriga, J., C. Vila, et al. (2011). Thc and Cbd Oromucosal Spray (Sativex®) in the Management of Spasticity Associated with Multiple sclerosis. <i>Expert Review of Neurotherapeutics</i> 11(5): 627-637.	Nie spełnia wymogów przeglądu systematycznego
Tanasescu 2011	Tanasescu, R., D. Rog, et al. (2011). A Drug Discovery Case History of 'a(Euro)Delta-9 Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol'. <i>Expert Opinion on Drug Discovery</i> 6(4): 437-452.	Nie spełnia wymogów przeglądu systematycznego
Schwarz 2005	Schwarz S. Leweling H. Sagstetter B.-U. Meinck H.-M. Cannabinoids and multiple sclerosis <i>Aktuelle Neurologie</i> (2005) 32:4 (208-216). Date of Publication: May 2005	Nie spełnia wymogów przeglądu systematycznego
Wright 2012	Wright S, Duncombe P, Altman DG. Assessment of Blinding to Treatment Allocation in Studies of a Cannabis-Based Medicine (Sativex®) in People with Multiple sclerosis: A New Approach. <i>Trials</i> 2012;13:189	Nie spełnia wymogów przeglądu systematycznego
Lakhan 2009	Lakhan SE, Rowland M. Whole plant cannabis extracts in the treatment of spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. <i>BMC Neurology</i> 2009; 9:59	Różne formy kanabinoidów, inne populacje pacjentów
Wang 2008	Wang T, Collet J-P, Shapiro S, Ware MA (2008). Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. <i>CMAJ</i> 178(13): 1669-1678	Różne formy kanabinoidów, inne populacje pacjentów, różne schorzenia
Leussink 2012	Leussin VI, Husseini L, Warnke C, Broussalis E, Hartung H-P, Kieseier BC (2012). Symptomatic therapy in multiple sclerosis: the role of cannabinoids in treating spasticity. <i>Ther Adv Neurol Disord</i> 5(5): 255-266	Różne formy kanabinoidów, inne populacje pacjentów

Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach

Kryterium	Collin 2007	Wade 2004	Novotna 2011	Notcutt 2012	Collin 2010
Kryteria włączenia					
Wiek ≥18 lat	+				
udokumentowane stwardnienie rozsiane	+	+	+	+	+
	(≥ 3 miesiące)	(stabilna choroba ≥4 tygodnie przed badaniem)	(≥6 miesięcy)		(≥6 miesięcy)
Znacząca spastyczność	+		+	+	+
	(w ≥2 grupach mięśniowych, ≥ 2 w skali Ashwortha)		(≥3 miesiące, ≥4 w skali NRS)		(≥3 miesiące, ≥4 w skali NRS w ciągu ostatnich 6 dni przed rozpoczęciem badania)
Nieadekwatna/niepelna odpowiedź na dotychczasowe leczenie	+		+	+	+
Stabilne leczenie ≥ 30 dni przed rozpoczęciem badania	+	+	+	+	+
				(≥ 3 miesiące przed rozpoczęciem badania)	(≥ 30 dni przed rozpoczęciem badania)
Inne				+	
				Stosowanie leku Sativex włączeniem do badania (konieczna korzyść z terapii)	
Kryteria wykluczenia					
Stosowanie kanabinoidów	+		+		
	(w tym konopi na mniej niż 7 dni przed 1 wizytą i w trakcie badania)		(≤30 dni przed rozpoczęciem badania)		
Psychozy i zaburzenia psychiatryczne ⁷	+	+	+	+	+

⁷ Inne niż depresja.

Kryterium	Collin 2007	Wade 2004	Novotna 2011	Notcutt 2012	Collin 2010
Nadużywanie alkoholu/leków Poważne zaburzenia w układzie krążenia, w tym nadciśnienie	+	+	+	+	+
Epilepsja (drgawki) w wywiadzie	+	+	+	+	+
Ciąża/laktacja (przy wrażliwości na kanabinoidy)	+	+	+	+	+
Upośledzenie funkcji nerek lub wątroby					
Obecność innych chorób powodujących spastyczność					
Inne					
			Prawdopodobieństwo remisji/nawrotu choroby w czasie badania	Stosowanie toksyny botulinowej, rimonabantu, antagonistów receptora kanabinoidowego	

Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne

Badanie	Grupa badana (N)	Wiek [lata (SD)]	Płeć męska [n (%)]	Lata przeżyte z SM [lata (SD)]	Czas trwania spastyczności [lata (SD)]	Wczesniejsze stosowanie konopii [n(%)]	Wczesniejsze leczenie/kontynuacja (co najmniej 1 lek) [n(%)]	Ocena stanu klinicznego w skali EDSS	Ocena spastyczności	
									W skali NRS	W skali Ashwortha
Wade 2004	Sativex: 80	51,0 (9,4)	33 (41,3)	b.d.	b.d.	30/13*	Pacjenci byli prośbieni o kontynuację wcześniejszego leczenia	b.d.	5,96 (2,176) [§] , n=71	5,0 (3,7) ^{**} , n=76 1,25 (0,939) [§] , n=68
	Placebo: 80	50,4 (9,3)	28 (35,0)	b.d.	b.d.	32/21*		b.d.	6,11 (2,022) [§] , n=67	4,6 (4,4) ^{**} , n=74 1,26 (1,111) [§] , n=64
Collin 2007	Sativex: 124	49,7 (10,2)	44 (35,5)	13,6 (8,6)	b.d.	52 (41,9)	117 (94,4)	b.d.	5,49 (1,914) [§] , n=122	2,41 (0,454) [§] , n=120
	Placebo: 65	47,8 (9,5)	31 (47,7)	12,2 (7,7)	b.d.	27 (41,5)	56 (86,2)	b.d.	5,39 (1,912) [§] , n=64	2,44 (0,403) [§] , n=64
Collin 2010	Sativex: 167	48,0 (10,1)	61 (37,0)	14,4 (8,3)	7,5 (5,1)	34 (20,0)	160 (96,0)	6,0 (1,6)	6,77 (1,331) [§] , n=166	1,54 (0,785) [§] , n=167
	Placebo: 170	47,1 (9,2)	69 (41,0)	16,0 (8,5)	8,0 (5,5)	47 (28,0)	166 (98,0)	6,0 (1,5)	6,48 (1,319) [§] , n=169	1,45 (0,722) [§] , n=170
Novotna 2011 [†] (pacjenci, którzy przeszli do fazy B)	Sativex: 124	49,1 (9,1)	52 (42,0)	13,3 (8,3)	8,6 (6,9)		Większość pacjentów przyjmowała baklofen, 85% przyjmowało także leki na inne schorzenia, np. depresję	6,5 (1,5)	3,87 (1,49)	b.d.
	Placebo 117	48,1 (9,6)	44 (38,0)	11,8 (7,4)	6,7 (5,4)	44 (18,0)*		6,0 (1,4)	3,92 (1,55)	b.d.
Notcutt 2012	Sativex: 18	59,7 (9,0)	9 (50,0)	17,8 (8,5) ^{****}	4,2 [#]	b.d.	Wszyscy pacjenci leczeni byli lekkiem Sativex, 61% także innymi lekami	6,8	3,6 (1,7)	23,2 ^{***}
	Placebo: 18	54,4 (10,4)	6 (33,3)	15,1 (10,1) ^{****}	3,0 [#]	b.d.		6,9	4,1 (2,2)	23,0 ^{***}

* w czasie ostatniego roku

** zmodyfikowana skala Ashwortha, maks. wartość 20, analizowano 8 grup mięśniowych

*** zmodyfikowana skala Ashwortha

**** średnia (mediana)

[§] dane z publikacji Wade i wsp. 2010, podane w przeliczeniu na grupę mięśniową

[^] skala Ashwortha, analizowano tylko grupy mięśniowe, które na początku badania określono jako ≥2

[&] zmodyfikowana skala Ashwortha, oceniano 20 grup mięśniowych

[#] czas stosowania leku Sativex (w latach)

[†] dane ze strony clinicaltrials.gov

* W celach medycznych/w celach rekreacyjnych

Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania

Grupa	Wade 2004		Collin 2007		Collin 2010		Novotna 2011 Faza B		Notcutt 2012 ^b	
	Sativex	Placebo	Sativex	Placebo	Sativex	Placebo	Sativex	Placebo	Sativex	Placebo
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	80	80	124	65	167	170	124*	117*	18	18
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n/n] ^a	Różna w zależności od punktu końcowego/ 80	Różna w zależności od punktu końcowego/ 80	120/124	64/65	166/167	169/170	124/124	117/117	18/18	18/18
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	3 (3,7)	3 (3,7)	12 (9,7)	3 (4,6)	17 (10,2)	15 (8,8)	15 (12,1)	2 (1,7)	3 (16,7)	16 (88,9)
Przyczyna nieukończenia [n (%)]										
Brak efektu terapeutycznego	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)	4 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (11,1)	7 (38,9)
Działania niepożądane	3 (3,7)	1 (1,2)	6 (4,8)	2 (3,1)	9 (5,4)	5 (2,9)	8 (6,4)	0 (0,0)	1 (5,5)	8 (44,4)
Wycofanie zgody	0 (0,0)	1 (1,2)	4 (3,2)	0 (0,0)	2 (1,2)	1 (0,6)	3 (2,4)	2 (1,7)	0 (0,0)	1 (5,5)
Inne	0 (0,0)	1 (1,2)	2 (1,6)	1 (1,5)	4 (2,4)	5 (2,9)	4 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

^a analiza skuteczności/analiza bezpieczeństwa, ^b badanie polegające na ocenie efekty odstawienia Sativexu, ^c wszyscy pacjenci przyjmowali Sativex

* 274 pacjentów nie przeszło do fazy B z powodu braku wymaganej odpowiedzi (20% redukcja spastyczności wg skali NRS). Pozostali pacjenci odeszli z powodu działań niepożądanych (10 osób), braku skuteczności (5 osób), wycofania zgody (4 osoby) oraz z innych przyczyn (4 osoby).

Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach

	Wade 2004	Collin 2007	Collin 2010	Novotna 2011	Notcutt 2012
Ocena spastyczności w skali NRS		+	+	+	+
Ocena spastyczności w skali Ashworth/zmodyfikowanej skali Ashworth	+	+	+	+	+
Wskaźnik motoryki (Motoricity Index)		+	(zmodyfikowana)	(zmodyfikowana)	(zmodyfikowana)
Częstość spazmów (średnia częstość dziennie)	+	(5 point spasm frequency score)		+	+
Ocena kluczowych objawów w skali VAS	+				
Ból	+			+	
Wskaźnik Barthel	+		(w skali NRS)	+	
Zaburzenia snu	+		+	+	+
Czas przejścia 10 m	+		+	+	+
Inne	wskaźnik mobilności Rivermead, testy związane z funkcjami poznawczymi/psychicznymi, testy związane ze zjawiskami takimi jak drżenie, sprawność manualna, niepełnosprawność związana z nietrzymaniem moczu*	ogólna ocena zmiany przez pacjenta (skala PGIC), odsetek pacjentów z 30% spadkiem spastyczności	Ogólna ocena zmiany przez opiekuna, ocena zmęczenia, drgawek i pracy pęcherza moczowego w skali NRS, EQ-5D, MSQoL-5, odsetek pacjentów z ponad 10%/20%/30% spadkiem spastyczności, nasilenie spazmów w skali NRS)	Odsetek pacjentów z 30%/50% spadkiem spastyczności, ogólna ocena zmiany przez lekarza/pacjenta/Opiekuna - części wskaźnika Barthel, EQ-5D, SF-36	TTF - czas do niepowodzenia leczenia, ogólna ocena zmiany przez pacjenta (SGIC), ogólna ocena zmiany przez opiekuna

* m.in. Short Orientation Memory - Concentration Test; S-OMC, bateria diagnostyczna pamięci i przetwarzania AMIPB, kwestionariusz ogólnego stanu zdrowia GHQ-28, skala niepełnosprawności neurologicznej Guy'a GNDS, skala depresji Becka, skala nasilenia zmęczenia, Test sprawności manualnej Nine-Hole Peg Test.

Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań oceniających preparat Sativex®

Badanie	Wade 2004	Collin 2007	Collin 2010	Novotna 2011*	Nutcutt 2012
Metoda badania	Trójśrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby (analiza efektów odstawienia)	Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby (analiza efektów odstawienia)
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	3, Wielka Brytania	8 Wielka Brytania, 4 Rumunia	15 Wielka Brytania, 8 Czechi	51 w Europie (18 Wielka Brytania, 11 Hiszpania, 10 Polska, 8 Czechi, 5 Włochy)	5 Wielka Brytania
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skuteczności/analiza bezpieczeństwa)	160/różna w zależności od punktu końcowego/160	189/184/189	337/335/337	241/241/241	36/36/36
Czas obserwacji	6 tygodni (obserwacja podstawowa)	6 tygodni (obserwacja podstawowa)	15 tygodni (14 tygodni obserwacja podstawowa)	12 tygodni (19 tygodni całe badanie, w tym 4 tygodnie fazy A)	5 tygodni (4 tygodnie obserwacja podstawowa RCT)
Populacja	Pacjenci z dowolnym typem stwardnienia rozsianego w stabilnej postaci z jednym z 5 objawów choroby (m.in. spastyczność i ból)	Pacjenci ze stabilną postacią stwardnienia rozsianego (≥3 miesiące przed badaniem) ze znaczącą spastycznością w ≥2 grupach mięśniowych i nieadekwatną odpowiedzią na dotychczasowe leczenie	Pacjenci z dowolnym typem stwardnienia rozsianego w stabilnej postaci ze spastycznością (≥3 miesiące przed badaniem), z niewystarczającą odpowiedzią na dotychczasowe leczenie	Pacjenci ze stabilną postacią stwardnienia rozsianego ze spastycznością (≥3 miesiące przed badaniem) i stabilnym leczeniem (faza A), którzy w fazie A uzyskali przynajmniej 20% poprawy spastyczności w skali NRS (faza B).	Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym i spastycznością, przyjmujący Sativex (≥12 tygodni przed badaniem), wykazujący korzyści z leczenia
Porównywane interwencje	Sativex (2,7 mg THC i 2,5 CBD w każdym rozpyleniu), ilość rozpyleń ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta (do 120 mg THC/CBD dziennie) (n = 80); lub placebo (n = 80)	Sativex (2,7 mg THC i 2,5 CBD w każdym rozpyleniu), ilość rozpyleń ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta (n = 124); lub placebo (n = 65)	Sativex (2,7 mg THC i 2,5 CBD w każdym rozpyleniu), ilość rozpyleń ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta (n = 167); lub placebo (n = 170)	Sativex (2,7 mg THC i 2,5 CBD w każdym rozpyleniu), ilość rozpyleń ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta, maksymalnie 12 rozpyleń na dobę (n = 124); lub placebo (n = 65)	Sativex (2,7 mg THC i 2,5 CBD w każdym rozpyleniu), ilość rozpyleń zależna od potrzeb konkretnego pacjenta – aktualna skuteczna dawka (n = 18); lub placebo (n = 18)

* opisana faza B badania.

Sativex® w łagodzeniu objawów spastyczności u pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym

Badanie	Wade 2004	Collin 2007	Collin 2010	Novotna 2011*	Nutcutt 2012
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak (liczebność jedynie oszacowana, brak możliwości wykonania dokładnych obliczeń)
Udział sponsora	Opisany, GW Pharmaceuticals	Opisany, GW Pharmaceuticals	Opisany, GW Pharma Ltd.	Opisany, GW Pharma Ltd.	Opisany, GW Pharma
Analiza ITT	Tak Analiza skuteczności Analiza bezpieczeństwa: wszystcy randomizowani pacjenci	Tak Analiza skuteczności: pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku z zarejestrowanymi danymi dotyczącymi skuteczności (po rozpoczęciu badania) Analiza bezpieczeństwa: wszyscy randomizowani pacjenci	Tak Analiza skuteczności: pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku z zarejestrowanymi danymi dotyczącymi skuteczności (po rozpoczęciu badania) Analiza bezpieczeństwa: wszyscy randomizowani pacjenci	Tak Analiza skuteczności i analiza bezpieczeństwa: wszyscy pacjenci, którzy przeszli do fazy B badania	Tak Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: wszyscy randomizowani pacjenci
Hipoteza	H: superiority Wyzsza skuteczność preparatu Sativex® niż placebo	H: superiority Wyzsza skuteczność preparatu Sativex® niż placebo	H: superiority Wyzsza skuteczność preparatu Sativex® niż placebo	H: superiority Wyzsza skuteczność preparatu Sativex® niż placebo	H: superiority Wyzsza skuteczność preparatu Sativex® niż placebo

Aneks 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zasłepienie badaczy i badanych	Zasłepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólne ryzyko błędu systematycznego
Wade 2004	niskie	nieznane	niskie	niskie	Niskie	nieznane	nieznane
Collin 2007	nieznane	nieznane	niskie	niskie	Niskie	nieznane	nieznane
Collin 2010	nieznane	nieznane	niskie	nieznane	Niskie	nieznane	nieznane
Novotna 2011	nieznane	nieznane	niskie	niskie	Niskie	wysokie	wysokie
Notcutt 2012	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	Nieznane	wysokie	wysokie

Legenda:

- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznane ryzyko błędu
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu

* Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.

Sativex® w łagodzeniu objawów spastyczności u pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym

Aneks 10. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health

Tabela 112. Randomizowane badania kliniczne dotyczące Sativexu we wskazaniu łagodzenie spastyczności u pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym, zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Zidentyfikowane publikacje
NCT01868048	A Study of the Safety and Effectiveness of Nabiximols (Sativex), for the Relief of Symptoms of Spasticity in Subjects, From Part B, With Multiple Sclerosis.	Sativex	Placebo	Brak, wg informacji na stronie trwa zamknięty proces rekrutacyjny	Notcutt W, et al. 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). <i>Mult Scler.</i> 2012 Feb;18(2):219-28.
NCT00702468	Evaluate the Maintenance of Effect After Long-term Treatment With Sativex® in Subjects With Symptoms of Spasticity Due to Multiple Sclerosis	Sativex	Placebo	Tak	Novotna A, et al.; Sativex Spasticity Study Group. 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. <i>Eur J Neurol.</i> 2011 Sep;18(9):1122-31.
NCT00681538	A Study of the Safety and Effectiveness of Sativex®, for the Relief of Symptoms of Spasticity in Subjects, From Phase B, With Multiple Sclerosis (MS)	Sativex	Placebo	Tak	Collin C, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. <i>Neurol Res.</i> 2010 Jun;32(5):451-9.
NCT01599234	A Study to Evaluate the Efficacy of Sativex in Relieving Symptoms of Spasticity Due to Multiple Sclerosis	Sativex	Placebo	Tak	
NCT01538225	Neurophysiological Study of Sativex in Multiple Sclerosis (MS) Spasticity (NS-MSS)	Sativex	Placebo	Nie	Collin C et al.; Sativex Spasticity in MS Study Group. Randomized controlled
NCT00711646	A Study of Sativex® for Relief of Spasticity in Subjects With Multiple Sclerosis.	Sativex	Placebo	Tak	

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Zidentyfikowane publikacje
NCT01610700	An Investigation of Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD) in Multiple Sclerosis Patients	Sativex	Placebo	Tak	trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2007 Mar;14(3):290-6. Wade DT, et al. . 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. Mult Scler. 2004 Aug;10(4):434-41.
NCT00202423	Use of Cannabinoids in Patients With Multiple Sclerosis	Sativex	Placebo	Nie, badanie o nieznanym statusie	

Aneks 11. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	1.1.5 Epidemiologia	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	1.3 Komparatory	1.3.1 – uzasadnienie doboru komparatorów Analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych.
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych 4 Wyniki Aneksy 1, 2	Metodykę przeglądu opisano w rozdziale 3.1, strategię wyszukiwania umieszczono w Aneksie 1, natomiast włączone prace – w Aneksie 2
	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	a) charakterystyki badanej populacji,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
4	b) charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	Kryteria umieszczono w schemacie PICO, a także opisano szczegółowo w rozdziale dotyczącym metodyki
	c) parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
	d) metodyki badań?	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.2 Opracowania wtórne	
	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
6	a) zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	2, 3, 4	Tak
	b) zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	2, 3, 4	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	a) porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie	2 Cel pracy 5 Analiza	Tak, w opracowaniu uwzględniono

istnieje refundowana technologią opcjonalną,	wyników badań pierwotnych	placebo jako komparator ze względu na brak opcjonalnych technologii
b) wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	Aneks 2	Prace włączone do opracowania
c) opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	Aneks 1	Strategia przeszukiwania baz danych
d) opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4 Wyniki 4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych Aneks 3	W rozdziale 4 przedstawiono diagramy QUORUM przedstawiające liczbę i przyczyny wykluczenia prac na poszczególnych etapach, szczegółowe przyczyny wykluczenia prac podano w Aneksie 3
e) charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
i. opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:		Podsumowanie metodyki. Opis hipotezy – superiority/non-inferiority
- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,	Aneks 8	
- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,		
- wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
ii. kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	Aneks 4	W tabelach zawarto kryteria włączania i wykluczania pacjentów w poszczególnych badaniach
iii. opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,		
iv. charakterystyki grupy osób badanych,	Aneks 5	Wyjściowe dane demograficzne włączonych grup pacjentów
v. charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	Aneks 8	Porównywane interwencje
vi. wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	Aneks 7	Punkty końcowe
vii. informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	Aneks 6	Przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów wraz z liczbami i odsetkami

viii.	wskazanie źródeł finansowania badania,	Aneks 8	Udział sponsora badania
f)	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5 Analiza wyników badań pierwotnych 5.1 Skuteczność 5.2 Bezpieczeństwo	Tabelaryczne i graficzne przedstawienie wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa wraz z opisem
g)	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	6 Informacje dotyczące bezpieczeństwa	Dane pochodzące ze stron URPL, EMA, FDA, Lareb, Gezondheidsraad i in.
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	5 Analiza wyników badań pierwotnych	Porównanie z placebo
Ogólne adnotacje			
Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:			
9	a) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
	b) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego – wytyczne ogólne.....	30
Tabela 2. Schemat leczenia spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego.....	35
Tabela 3. Zestawienie rekomendacji agencji oceny technologii medycznych na świecie.....	38
Tabela 4. Ocena włączonych badań pierwotnych wg skali Jadad.....	59
Tabela 5. Zmiana oceny spastyczności w skali VAS/NRS.....	64
Tabela 6. Zmiana oceny spastyczności w skali VAS/NRS – metaanaliza przeprowadzona przez Wade i wsp. 2010.....	65
Tabela 7. Zmiana oceny spastyczności w skali Ashwortha/zmodyfikowanej skali Ashwortha.....	66
Tabela 8. Liczba (odsetek) pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% poprawę w zakresie spastyczności w skali NRS (NRS 30%) – ostateczne wyniki na koniec badania oraz wyniki po 6 tygodniach dla badania Collin 2010.....	67
Tabela 9. Liczba (odsetek) pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 50% poprawę w zakresie spastyczności w skali NRS (NRS 50%) – wyniki na koniec badania.....	68
Tabela 10. Zmiany w zakresie ruchomości – wskaźnik motoryki (Motricity Index).....	68
Tabela 11. Zmiany w zakresie ruchomości – czas przejścia 10 m.....	69
Tabela 12. Zmiany w zakresie ruchomości – ocena zręczności manualnej (Nine-Hole Peg Test).....	69
Tabela 13. Zmiany w zakresie funkcjonowania pacjenta – wskaźnik Barthel.....	70
Tabela 14. Zmiany w zakresie jakości życia – kwestionariusz EQ-5D.....	71
Tabela 15. Zmiany w zakresie jakości życia – kwestionariusz MSQoL-54.....	71
Tabela 16. Zmiany w zakresie jakości życia – kwestionariusz SF-36.....	72
Tabela 17. Całościowa ocena zmiany stanu zdrowia przez pacjenta – pacjenci określający swój stan jako „lepszy”.....	72
Tabela 18. Całościowa ocena zmiany stanu zdrowia przez pacjenta – pacjenci określający swój stan jako „bez zmian” oraz „gorszy lub dużo gorszy”.....	73
Tabela 19. Całościowa ocena zmiany stanu zdrowia przez pacjenta – badanie Novotna 2011.....	73
Tabela 20. Całościowa ocena zmiany stanu zdrowia przez pacjenta – metaanaliza z publikacji Wade i wsp. 2010.....	74
Tabela 21. Całościowa ocena zmiany stanu zdrowia przez opiekuna – opiekunowie określający stan swoich podopiecznych jako lepszy.....	74
Tabela 22. Całościowa ocena zmiany stanu zdrowia przez opiekuna – opiekunowie określający stan swoich podopiecznych jako pogarszający się.....	75
Tabela 23. Całościowa ocena zmiany stanu zdrowia przez opiekuna – badanie Novotna 2011.....	75
Tabela 24. Całościowa ocena zmiany przez lekarza – badanie Novotna 2011.....	76
Tabela 25. Całościowa ocena zmiany stanu zdrowia – 5 kluczowych objawów stwardnienia rozsianego.....	76
Tabela 26. Zmiany w zakresie bólu i skurczy – przedstawienie zbiorcze.....	77
Tabela 27. Zmiany w zakresie zaburzeń snu – przedstawienie zbiorcze.....	78

Tabela 28. Zmiany w zakresie funkcji poznawczych/psychicznych – przedstawienie zbiorcze.	79
Tabela 29. Skala niepełnosprawności neurologicznej Guy'a (Guy's Neurological Disability Scale)	80
Tabela 30. Czas do niepowodzenia leczenia (TTF) – badanie efektów odstawienia.	80
Tabela 31. Zdarzenia niepożądane ogółem – Sativex vs placebo.	81
Tabela 32. Poważne zdarzenia niepożądane – Sativex vs placebo.	82
Tabela 33. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – Sativex vs placebo.	82
Tabela 34. Zaburzenia układu nerwowego – Sativex vs placebo.	83
Tabela 35. Uczucie zawrotów głowy (<i>dizziness</i>) – Sativex vs placebo.	83
Tabela 36. Uczucie senności – Sativex vs placebo.	84
Tabela 37. Ból głowy – Sativex vs placebo.	85
Tabela 38. Spastyczność mięśni – Sativex vs placebo.	85
Tabela 39. Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania – Sativex vs placebo.	86
Tabela 40. Uczucie zmęczenia – Sativex vs placebo.	86
Tabela 41. Uczucie słabości (<i>asthenia</i>) – Sativex vs placebo.	87
Tabela 42. Zaburzenia pracy żołądka i jelit – Sativex vs placebo.	87
Tabela 43. Nudności – Sativex vs placebo.	88
Tabela 44. Uczucie suchości w ustach – Sativex vs placebo.	88
Tabela 45. Biegunka – Sativex vs placebo.	89
Tabela 46. Zaburzenia ucha i błędnika (zawroty głowy <i>vertigo</i>) – Sativex vs placebo.	89
Tabela 47. Infekcje (zakażenia i zarażenia pasożytnicze) – Sativex vs placebo.	90
Tabela 48. Infekcje dróg moczowych – Sativex vs placebo.	91
Tabela 49. Katar (<i>naso-pharyngitis</i>) – Sativex vs placebo.	91
Tabela 50. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej – Sativex vs placebo.	91
Tabela 51. Skurcze mięśni – Sativex vs placebo.	92
Tabela 52. Ból pleców – Sativex vs placebo.	92
Tabela 53. Zaburzenia psychiatryczne – Sativex vs placebo.	93
Tabela 54. Zdarzenia niepożądane ogółem – Sativex vs placebo – badanie Notcutt 2012.	93
Tabela 55. Poważne zdarzenia niepożądane – Sativex vs placebo.	94
Tabela 56. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – Sativex vs placebo.	94
Tabela 57. Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania – Sativex vs placebo.	94
Tabela 58. Zaburzenia układu nerwowego – Sativex vs placebo.	95
Tabela 59. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej – Sativex vs placebo.	95
Tabela 60. Infekcje (zakażenia i zarażenia pasożytnicze) – Sativex vs placebo.	96
Tabela 61. Zaburzenia pracy żołądka i jelit – Sativex vs placebo.	96
Tabela 62. Zaburzenia psychiatryczne – Sativex vs placebo.	96
Tabela 63. Zdarzenia niepożądane ogółem – Sativex vs placebo.	97
Tabela 64. Poważne zdarzenia niepożądane – Sativex vs placebo.	97
Tabela 65. Uczucie zawrotów głowy (<i>dizziness</i>) – Sativex vs placebo.	98
Tabela 66. Uczucie senności – Sativex vs placebo.	98
Tabela 67. Ból głowy – Sativex vs placebo.	99

Tabela 68. Reakcje w miejscu podania – Sativex vs placebo.....	100
Tabela 69. Uczucie zmęczenia – Sativex vs placebo.....	101
Tabela 70. Uczucie słabości – Sativex vs placebo.....	101
Tabela 71. Biegunka – Sativex vs placebo.....	102
Tabela 72. Nudności – Sativex vs placebo.....	103
Tabela 73. Zaparcia – Sativex vs placebo.	103
Tabela 74. Zawroty głowy (<i>vertigo</i>) – Sativex vs placebo.	104
Tabela 75. Zaburzenia równowagi – Sativex vs placebo.....	104
Tabela 76. Infekcje dróg moczowych – Sativex vs placebo.....	105
Tabela 77. Dezorientacja – Sativex vs placebo.....	105
Tabela 78. Ból w kończynie – Sativex vs placebo.....	106
Tabela 79. Zdarzenia niepożądane ogółem – Sativex vs placebo – badanie Notcutt 2012.....	106
Tabela 80. Poważne zdarzenia niepożądane – Sativex vs placebo.	106
Tabela 81. Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania – Sativex vs placebo.	107
Tabela 82. Zaburzenia układu nerwowego – Sativex vs placebo.	107
Tabela 83. Zaburzenia w tkankach mięśniowo-szkieletowej i łącznej – Sativex vs placebo.	108
Tabela 84. Infekcje (zakażenia i zarażenia pasożytnicze) – Sativex vs placebo.....	108
Tabela 85. Zaburzenia pracy żołądka i jelit – Sativex vs placebo.....	108
Tabela 86. Zaburzenia psychiatryczne – Sativex vs placebo.....	109
Tabela 87. Efekty psychopatologiczne i kognitywne stosowania terapeutycznego kanabinoidów w stwardnieniu rozsianym – badanie Aragona 2009.....	111
Tabela 88. Zdarzenia niepożądane raportowane w czasie trwania badania Aragona 2009.	112
Tabela 89. Zaburzenia psychiatryczne występujące w trakcie trwania leczenia (<i>treatment-emergent</i>) – Sativex vs placebo.....	113
Tabela 90. Zaburzenia psychiatryczne związane z zastosowanym leczeniem (<i>treatment-related</i>) – Sativex vs placebo.	114
Tabela 91. Zmiany w zakresie uczucia intoksykacji.	115
Tabela 92. Podstawowe informacje dotyczące poszczególnych badań (Wade 2006, Serpell 2013, Flachenecker 2014, Koehler 2014).....	117
Tabela 93. Zestawienie najważniejszych wyników badania Wade 2006 i Serpell 2013.....	120
Tabela 94. Liczba pacjentów z IR i CRR.....	122
Tabela 95. Spastyczność w skali NRS – pacjenci z kompletnymi wynikami we wszystkich 3 punktach pomiaru (wszystkie wyniki $p < 0,0001$).....	122
Tabela 96. Zaburzenia snu w skali NRS (wszystkie wyniki istotne statystycznie).....	123
Tabela 97. Ocena spastyczności w skali MAS (wszystkie wyniki istotne statystycznie).....	123
Tabela 98. Jakość życia mierzona w skali MSQoL-54	124
Tabela 99. Jakość życia mierzona w skali EQ-5D-3L.....	124
Tabela 100. Skuteczność leku Sativex – poprawa spastyczności w skali NRS.....	126
Tabela 101. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	126
Tabela 102. Rejestr brytyjski – skuteczność leczenia Sativexem.....	128
Tabela 103. Rejestr brytyjski – szczególnie istotne zdarzenia niepożądane.....	129
Tabela 104. Rejestr hiszpański – zdarzenia niepożądane po 6 miesiącach stosowania leku Sativex.....	130

Tabela 105. Zestawienie wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania Sativex vs placebo.....	135
Tabela 106. Strategia przeszukiwania wyszukiwania badań pierwotnych w bazie MEDLINE (PubMed) – data ostatniego przeszukiwania: 10 lipca 2014.....	141
Tabela 107. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library –data ostatniego przeszukiwania: 10 lipca 2014.....	141
Tabela 108. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie EMBASE – data ostatniego przeszukiwania: 10 lipca 2014.....	142
Tabela 109. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 10 lipca 2014.....	142
Tabela 110. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie Cochrane Library w dniu 10 lipca 2014.....	143
Tabela 111. Strategia wyszukiwania metaanaliz i przeglądów systematycznych w bazie EMBASE w dniu 10 lipca 2014.....	144
Tabela 112. Randomizowane badania kliniczne dotyczące Sativexu we wskazaniu łagodzenie spastyczności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.	157

Spis rycin

Rysunek 1. Szacowanie liczebności populacji na podstawie stanu klinicznego EDSS.....	20
Rysunek 2. Szacowanie liczebności populacji na podstawie epidemiologii spastyczności.....	21
Rysunek 3. Selekcja prac pierwotnych włączonych do opracowania.....	53
Rysunek 4. Selekcja prac wtórnych włączonych do opracowania.....	54
Rysunek 5. Zmiana oceny spastyczności w skali VAS/NRS – Sativex vs placebo – metaanaliza dla wersji a.....	64
Rysunek 6. Zmiana oceny spastyczności w skali VAS/NRS – Sativex vs placebo – metaanaliza dla wersji b.....	64
Rysunek 7. Liczba (odsetek) pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% poprawę w zakresie spastyczności w skali NRS (NRS 30%) – metaanaliza dla wersji oznaczonej ⁵	67
Rysunek 8. Liczba (odsetek) pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% poprawę w zakresie spastyczności w skali NRS (NRS 30%) – metaanaliza dla wersji oznaczonej [#]	67
Rysunek 9. Zmiana wartości wskaźnika Barthel – metaanaliza.....	70
Rysunek 10. Nasilenie skurczów w skali VAS/NRS – metaanaliza.....	77
Rysunek 11. Nasilenie bólu – metaanaliza dla wersji a.....	77
Rysunek 12. Nasilenie bólu – metaanaliza dla wersji b.....	78
Rysunek 13. Jakość snu – metaanaliza.....	79
Rysunek 14. Zdarzenia niepożądane ogółem – metaanaliza – Sativex vs placebo.....	81
Rysunek 15. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – metaanaliza – Sativex vs placebo.....	82
Rysunek 16. Zaburzenia układu nerwowego – metaanaliza – Sativex vs placebo.....	83
Rysunek 17. Uczucie zawrotów głowy – metaanaliza – Sativex vs placebo.....	84
Rysunek 18. Uczucie senności – metaanaliza – Sativex vs placebo.....	84
Rysunek 19. Spastyczność – metaanaliza – Sativex vs placebo.....	85
Rysunek 20. Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania – metaanaliza – Sativex vs placebo.....	86
Rysunek 21. Uczucie zmęczenia – metaanaliza – Sativex vs placebo.....	86
Rysunek 22. Zaburzenia pracy żołądka i jelit – metaanaliza – Sativex vs placebo.....	87
Rysunek 23. Nudności – metaanaliza – Sativex vs placebo.....	88
Rysunek 24. Uczucie suchości w ustach – metaanaliza – Sativex vs placebo.....	89
Rysunek 25. Zaburzenia ucha i błędnika – metaanaliza – Sativex vs placebo.....	90
Rysunek 26. Infekcje (zakażenia i zarażenia pasożytnicze) – metaanaliza – Sativex vs placebo.....	90
Rysunek 27. Infekcje dróg moczowych – metaanaliza – Sativex vs placebo.....	91
Rysunek 28. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej – metaanaliza – Sativex vs placebo.....	92
Rysunek 29. Zaburzenia psychiatryczne – metaanaliza – Sativex vs placebo.....	93
Rysunek 30. Uczucie zawrotów głowy (<i>dizziness</i>) – metaanaliza – Sativex vs placebo.....	98
Rysunek 31. Uczucie senności – metaanaliza – Sativex vs placebo.....	99
Rysunek 32. Ból głowy – metaanaliza – Sativex vs placebo.....	99
Rysunek 33. Reakcje w miejscu podania – metaanaliza – Sativex vs placebo.....	100

Rysunek 34. Uczucie zmęczenia – metaanaliza – Sativex vs placebo.	101
Rysunek 35. Uczucie słabości – metaanaliza – Sativex vs placebo.	102
Rysunek 36. Biegunka – metaanaliza – Sativex vs placebo.....	102
Rysunek 37. Nudności – metaanaliza – Sativex vs placebo.....	103
Rysunek 38. Zawroty głowy (<i>vertigo</i>) – metaanaliza – Sativex vs placebo.....	104
Rysunek 39. Dezorientacja – metaanaliza – Sativex vs placebo.....	105

Piśmiennictwo

- ¹ Bandi S, Ward AB.: Spasticity. International Encyclopedia of Rehabilitation. Center for International Rehabilitation Research Information and Exchange (CIRRIE). 2010.
- ² Olchowik B, Sowaniec W, Sołowiej E, Sobaniec P. Aspekty kliniczne zwalczania spastyczności. *Neurologia Dziecięca* 2009; 18(36):47-57.
- ³ Lance J.W.: Spasticity: disordered motor control. In: Feldman R.G., Young R.R., Koella W.P. (eds.) Symposium synopsis. Yearbook Medical 1980.
- ⁴ Pandyan A.D. et al.: Spasticity: Clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. *Disability and Rehabilitation* 2005; 27 (1/2): 2–6.
- ⁵ Gajewski P (red). *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych* 2013.
- ⁶ Henze T, Rieckmann P, Toyka KV.: Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur Neurol* 2006;56:78–105
- ⁷ Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines. Royal College of Physicians, 2009.
- ⁸ Mayer N.H.: Clinicophysilogic concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motoneuron lesion. *Muscle&Nerve* 1997 (suppl 6); 1–13.
- ⁹ Voerman G.E., Hermens H.J.: Neurophysiological methods for the assessment of spasticity-The Hoffmann reflex, the Tendon reflex and the Stretch reflex. *Disability and Rehabilitation* 2005; 1/2 (27): 33–68.
- ¹⁰ Spasticity Management in Multiple Sclerosis. Evidence-Based Management Strategies for Spasticity Treatment in Multiple Sclerosis. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. *The Journal of Spinal Cord Medicine* 2005; 28(2):168-199.
- ¹¹ Sławek J. Spastyczność. Od patofizjologii do leczenia. Gdańsk 2007.
- ¹² Haselkorn J.K., Loomis S.: Multiple sclerosis and spasticity. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2005 May; 16(2): 467–481.
- ¹³ Arroyo R, Massana M, Vila C. Correlation between Spasticity and Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis: the CANDLE Study. *Int J Neurosci.* 2013 Dec;123(12):850-8.
- ¹⁴ Collongues N, Vermersch P. Multiple sclerosis spasticity: 'state-of-the-art' questionnaire survey of specialized healthcare professionals. *Expert Rev. Neurother.* 2013; 13(3 Suppl. 1): 21–25.

- ¹⁵ Wilczewska L, Sławek J, Skrzypek-Czerko M. Problemy pielęgnacyjne w opiece nad chorym ze spastycznością. *Problemy Pielęgniarstwa* 2010; 18 (3): 363–367.
- ¹⁶ Kavia RB, De Ridder D, Constantinescu CS, Stott CG, Fowler CJ. Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010 Nov;16(11):1349-59
- ¹⁷ Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce – ocena neurologiczna. *Aktualności Neurologiczne* 2009; 2, 91-97.
- ¹⁸ Uchman D, Kochanowski J, Baranowska B, Stwardnienie rozsiane – terażniejszość i przyszłość – sukcesy i porażki. *Postępy Nauk Medycznych* s3/2012, s. 22-26
- ¹⁹ http://home.agh.edu.pl/~rejsm/pdf/epidemiologia_sm.pdf
- ²⁰ Tsang BK-T, Macdonell. Multiple sclerosis. Diagnosis, management and prognosis. *Australian family physician* 2011 Dec; 40(12).
- ²¹ <http://www.stwardnienierozsiane.net/2013/10/11/polski-rejestr-chorych-na-sm-poczatek-dlugiej-drogi/>
- ²² <http://home.agh.edu.pl/~rejsm/>
- ²³ Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie stwardnienia rozsianego” Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport nr AOTM-OT-431-9/2011; AOTM-OT-430-7/2011 AOTM, Warszawa, wrzesień 2011 http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-85-2011-stwardnienie_rozsiane/OT-431_TPZ_leczenie_SM.pdf
- ²⁴ Henze T, Flachenecker P, Zettl UK. [Importance and treatment of spasticity in multiple sclerosis : results of the MOVE 1 study]. *Nervenarzt.* 2013 Feb;84(2):214-22.
- ²⁵ Kister I, Bacon TE, Chamot E, Salter AR, Cutter GR, Kalina JT, Herbert J. Natural History of Multiple Sclerosis Symptoms. *Int J MS Care.* 2013;15:146–158.
- ²⁶ Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis* 2004; 10:589-595.
- ²⁷ Zettl UK(1), Henze T, Essner U, Flachenecker P. Burden of disease in multiple sclerosis patient with spasticity in Germany: mobility improvement study (Move I). *Eur J Health Econ.* 2013 Dec 1. [Epub ahead of print]
- ²⁸ Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, Mitosek-Szewczyk K, Drozdowski W, Stelmasiak Z. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland - a multicentre pilot study. *Neurol Neurochir Pol.* 2010 Sep-Oct;44(5):443-52.

²⁹ Vermersch P. MObility ImproVEment with spasticity in multiple sclerosis in Europe: the MOVE 1 EU study. *Neurodegener Dis Manag.* 2014 Dec;4(6):407-15.

³⁰ Oreja-Guevara C, Montalban X, de Andrés C, Casanova-Estruch B, Muñoz-García D, García I, Fernández Ó. Documento de consenso sobre la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2013; 57 (8): 359-373

³¹ Haas J. Pathophysiology, assessment and management of multiple sclerosis spasticity: an update. *Expert Rev Neurother.* 2011 Apr;11(4 Suppl):3-8.

³² Ashworth B.: Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *Practitioner* 1964; 192 (0031-6518): 540-542.

33

<http://www.kinezis.eu/artykuly/dlaFizjo/SKALE%20I%20TESTY%20STOSOWANE%20W%20PASTYCZYNOS%CC%81CI.pdf>

³⁴ Bohannon R.W., Smith M.B.: Interrater of a modified Ashworth Scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1986; 67: 206-207.

³⁵ <http://www.mp.pl/bol/bol/ostry/show.html?id=72858>

³⁶ Farrar JT, Troxel AB, Stott C, Duncombe P, Jensen MP. Validity, reliability, and clinical importance of change in a 0-10 numeric rating scale measure of spasticity: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 2008;30(5):974-85.

37

http://www.scireproject.com/sites/default/files/clin_sum_penn_spasm_frequency_scale_pdfs.pdf

³⁸ Broła W, Czernicki J, Węgrzyn W. Ocena porównawcza wskaźnika Barthel przez lekarza i fizjoterapeutę u pacjentów po udarze mózgu. *Postępy Rehabilitacji.* 1997,5,29-36.

³⁹ http://mamsm.pl/skala_edss

⁴⁰ Wewers M.E. & Lowe N.K. (1990) A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Research in Nursing and Health* 13, 227±236.

⁴¹ <http://www.euroqol.org/about-eq-5d/how-to-use-eq-5d.html>

⁴² <http://www.nationalmssociety.org/ms-clinical-care-network/researchers/clinical-study-measures/msqol-54/index.aspx>

- ⁴³ Yadav V, Bever C, Bowen J, Bowling A, Weinstock-Guttman B, Cameron M et. Summary of evidence-based guideline: Complementary and alternative medicine in multiple sclerosis Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*® 2014;82:1083–1092
- ⁴⁴ Gold R, Oreja-Guevara C. Advances in the management of multiple sclerosis spasticity: multiple sclerosis spasticity guidelines. *Expert Rev. Neurother.* 13(12s), 55–59 (2013)
- ⁴⁵ Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Kompetenznetz Multiple Sklerose, DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. 09.08.2012
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050L_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2012-08.pdf
- ⁴⁶ Croatian Society for Neurovascular Disorders of Croatian Medical Association, Croatian Society of Neurology of Croatian Medical Association, Referral Center for Demyelinating Diseases of the CNS. Recommendations for diagnosis and management of multiple sclerosis. *Acta Clin Croat* 2012; 51:117-135
- ⁴⁷ Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommendations de bonne pratique. Traitements médicamenteux de la spasticité. Czerwiec 2009, weryfikacja styczeń 2011.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9771c86bf98d7af854c30b202846ab35.pdf
- ⁴⁸ MS Australia Practice for Health Professionals. Spasticity and sclerosis (MS). <http://www.msociety.org.au/documents/MS-Practice/spasticity.pdf>
- ⁴⁹ NICE. Multiple Sclerosis. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care (Nov 2003). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10930/29199/29199.pdf>
- ⁵⁰ Członkowska A, Zaborski J. Postępowanie w SM (część 1). Zalecenia II Kliniki Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. *Nadzieja* 39 (1/2000).
- ⁵¹ Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 81/2011 z dnia 19 września 2011r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Wszczepienie pompy baklofenowej w leczeniu spastyczności opornej na leczenie farmakologiczne” jako świadczenia gwarantowanego.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-81-2011-pompa_baklofenowa/Stanowisko_RK_AOTM_81_2011_pompa_baklofenowa_spastycznosc.pdf
- ⁵² Rekomendacja nr 66/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 września 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej

„wszczepienie pompy baklofenowej w leczeniu spastyczności odpornej na leczenie farmakologiczne” jako świadczenia gwarantowanego.

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-81-2011-pompa_baklofenowa/R_66_2011_pompa_baklofenowa_AW.pdf

⁵³ <http://guidance.nice.org.uk/TAG/368>

⁵⁴ <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=13595>

⁵⁵ <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/sativex-gw-1000-for-multiple-sclerosis-spasticity/>

⁵⁶ [http://www.nyrdtc.nhs.uk/GMMMG/Groups/Publications/IPNTS_docs/IPNTS_recom_2/IPNTS%20Sativex.pdf#search="sativex"](http://www.nyrdtc.nhs.uk/GMMMG/Groups/Publications/IPNTS_docs/IPNTS_recom_2/IPNTS%20Sativex.pdf#search=)

⁵⁷ <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/644>

⁵⁸ http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/cannabinoid_Sativex_NON-SUBMISSION_FINAL_MARCH_2011_for_website.pdf

⁵⁹ <https://www.cvz.nl/pakket/lopende+dossiers/geneesmiddelen/beoordeling-delta-9-tetrahydrocannabinol-cannabidiol-sativex.html>

⁶⁰ <http://sundhedsstyrelsen.dk/en/news/2011/review-concluded-regarding-general-reimbursement-for-sativex>

⁶¹ https://www.iqwig.de/download/A12-01_Extract-from-Cannabis-sativa_Extract-of-dossier-assessment.pdf

⁶² <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-07/first-time-not-to-recommend>

⁶³ <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/nabiximols>

⁶⁴ Charakterystyka Produktu Leczniczego Sativex®. [stan na 18/02/2014].