



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego
Sativex (delta-9-tetrahydrokannabinol + kannabidiol)
w ramach programu lekowego
**„Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu
stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-39/2014

Data ukończenia: 10 luty 2015 rok

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy GW Pharma Ltd.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem GW Pharma Ltd o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: GW Pharma Ltd.

„Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

AAN – (ang. <i>American Academy of Neurology</i>)
AIAT – (ang. <i>Alanine Aminotransferase</i>) - aminotransferaza alaninowa
AMIPB – (ang. <i>Adult Memory and Information Processing Battery Test of Attention</i>)
AOTM/AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych/Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AS – Ashworth Scale
AspAT – (ang. <i>Aspartate Aminotransferase</i>) - aminotransferaza asparaginianowa
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
AWTCC – (ang. <i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>)
CBD – kannabidiol
CD – cena detaliczna
CGIC – (ang. <i>Caregiver's Global Impression of Change</i>)
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – (ang. <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności
CREAE – (ang. <i>Chronic Relapsing Experimental Allergic Encephalitis</i>) - przewlekłe nawracające eksperymentalne autoimmunologiczne zapalenie mózgu i rdzenia
CSNCMA – (ang. <i>Croatian Society Of Neurology Of Croatian Medical Association</i>)
CSNDCM – (ang. <i>Croatian Society For Neurovascular Disorders Of Croatian Medical Association</i>)
CUA – (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>) – analiza kosztów-użyteczności
DGL – Departament Gospodarki Lekami
DŚ – dopłata świadczeniobiorcy
DSOZ – Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej
EAN – (ang. <i>European Article Number</i>) – Europejski Kod Towarowy
ECS – (ang. <i>Endocannabinoid System</i>) - układu endokannabinoidowy
EDSS – (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>) - Skala Uszkodzeń Układu Nerwowego Kurtzkiego
EMA – (ang. <i>European Medicines Agency</i>) – Europejska Agencja ds. Leków
EQ-5D – (ang. <i>European Quality of Life 5-Dimensions</i>)
ERG – (ang. <i>Evidence Review Group</i>)
EUR – waluta (euro)
FDA – (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) – amerykańska agencja ds. żywności i leków
GABA – (ang. <i>Gamma-aminobutyric Acid</i>) - kwas γ -aminomasłowy
GQH – (ang. <i>General Health Questionnaire</i>)
HAS – (fr. <i>Haute Autorite de Santé</i>) - francuska agencja HTA
HR – (ang. <i>Hazard Ratio</i>) - hazard względny
HTA – (ang. <i>Health Technology Assessment</i>) - ocena technologii medycznych
ICD-10 – (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR – (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>) – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
INAHTA – (ang. <i>The International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
ITT – (ang. <i>Intention-To-Treat</i>) – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
Limit – limit finansowania
MAS – (ang. <i>Modified Ashworth Scale</i>) - zmodyfikowana skala Ashworth'a
MD – (ang. <i>Mean Difference</i>) – różnica średnich
MR/IRM – (ang. <i>Magnetic resonance imaging</i>) - badanie rezonansu magnetycznego
MS/SM – (ang. <i>Multiple Sclerosis/tac. Sclerosis Multiplex</i>) – stwardnienie rozsiane
MSC – (ang. <i>Multiple Sclerosis Council</i>)
MSQoL-54 – (ang. <i>Multiple Sclerosis Quality of Life-54</i>)
MSTCG – (ang. <i>Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group of the German</i>)
MZ – Ministerstwo Zdrowia
N – liczba pacjentów w grupie
n – liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE – (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NRS – (ang. <i>Numeric Rating Scale</i>)
Obwieszczenie MZ – Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
OR – (ang. <i>Odds Ratio</i>) – iloraz szans
OUN – ośrodkowy układ nerwowy
p – (ang. <i>p-value</i>) – współczynnik istotności statystycznej
PBAC – (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PGCI – (ang. <i>Physician Global Impression of Change</i>)
PICO – (ang. <i>Population-Intervention-Comparison-Outcome</i>) - schemat populacja-interwencja-komparator-punkt końcowy
PKB – Produkt Krajowy Brutto
PO – poziom odpłatności
PP – (ang. <i>Per Protocol</i>)
QALY – (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>) - zyskane lata życia skorygowane jakością
RCDD – (ang. <i>Referral Center For Demyelinating Diseases</i>)
RCT – (ang. <i>Randomized Control Trial</i>) – randomizowane badanie z grupą kontrolną
RK – Rada Konsultacyjna
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które

nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RP – Rada Przejrzystości

RSS – (ang. *Risk Sharing Scheme*) - instrument dzielenia ryzyka

SAEs – (ang. *Serious Advert Events*) - poważne zdarzenia niepożądane

SD – (ang. *Standard Deviation*) – odchylenie standardowe

SE – (ang. *Standard Error*) – błąd standardowy

SF-36 – (ang. *Short Form 36 Health Survey*)

SGIC – (ang. *Subject's Global Impression of Change*)

SMC – ang. *Scottish Medicines Consortium*

SOC – (ang. *Standard of Care*) – terapia standardowa

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

THC – delta-9-tetrahydrokannabinol

UCZ – urzędowa cena zbytu

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

VAS – (ang. *Visual Analog Scale*)

VBA – (ang. *Visual Basic for Applications*)

WHO – (ang. *World Health Organization*) – Światowa Organizacja Zdrowia

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	8
2.4. Problem zdrowotny.....	8
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	12
2.5.2. Status rejestracyjny	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3. Ocena analizy klinicznej	14
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	14
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	14
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	23
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	23
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	24
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	24
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	24
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	24
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	35
3.3.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
3.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
3.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	50
4. Ocena analizy ekonomicznej	51
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	51
National Institute for Health Research, PenCLAHRS.....	52
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	53
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	58
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	59
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	59
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	61
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	62
4.5.5. Wyniki analizy progowej w obliczeniach Agencji.....	63
4.5.6. Wyniki analizy wrażliwości w obliczeniach Agencji	63
5. Ocena analizy wpływu na budżet	67

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	70
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	70
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	72
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	73
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	73
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	74
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	75
9.1. Rekomendacje kliniczne	75
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	76
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	78
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	79
11. Opinie ekspertów.....	80
12. Kluczowe informacje i wnioski	82
13. Źródła.....	90
14. Załączniki	92

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 27.11.2014 r.
MZ-PLA-4610-161(9)/KKU/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Sativex (9-delta-tetrahydrokannabinol + kannabidiol), aerozol do stosowania w jamie ustnej, 3 pojemniki po 10 ml, EAN: 5909991029166;

W ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)
bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:
GW Pharma Ltd.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:
GW Pharma Ltd.
Porton Down Science Park, Salisbury, Wiltshire, SP4 0JQ,
Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:
Nie dotyczy.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:
Nie dotyczy.

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 27 listopada 2014 r., znak MZ-PLA-4610-161(9)/KKU/14 dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego:

- Sativex (9-delta-tetrahydrokannabinol + kannabidiol), aerozol do stosowania w jamie ustnej, 3 pojemniki po 10 ml, EAN: 5909991029166;
we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozlanego (ICD-10: G35)”.

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym poinformowano Ministra Zdrowia pismem z dnia 18 grudnia 2014 r., znak: AOTM-OT-4351-39(14)/KB/2014. Następnie pismem z dnia 18 grudnia 2014 r., znak MZ-PLR-4610-723(1)/MS/14, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do Wnioskodawcy z prośbą o przedłożenie stosownych uzupełnień. W dniu 20 stycznia 2015 r. (pismo z dnia 20 stycznia 2015 r.), pismem znak MZ-PLR-4610-723(2)/MS14, Ministerstwo Zdrowia przekazało do Agencji uzupełnienia względem uwag do analiz załączonych do wniosku.

Ostatecznie ocenione przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- [REDAKTOWANE] Analiza efektywności klinicznej „Sativex (THC + CBD) w łagodzeniu objawów spastyczności o przebiegu ciężkim u pacjentów ze stwardnieniem rozlanym”, HealthQuest, Warszawa, Lipiec 2014;
- [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna „Sativex (THC + CBD) w łagodzeniu objawów spastyczności o przebiegu ciężkim u pacjentów ze stwardnieniem rozlanym”, HealthQuest, Warszawa, Lipiec 2014;
- [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na budżet „Sativex (THC + CBD) w łagodzeniu objawów spastyczności o przebiegu ciężkim u pacjentów ze stwardnieniem rozlanym”, HealthQuest, Warszawa, Lipiec 2014;
- [REDAKTOWANE] Analiza racjonalizacyjna „Sativex (THC + CBD) w łagodzeniu objawów spastyczności o przebiegu ciężkim u pacjentów ze stwardnieniem rozlanym”, HealthQuest, Warszawa, Lipiec 2014.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia nie był wcześniejszym przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Brak.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: G35 – Stwardnienie rozlane

Stwardnienie rozlane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozszanych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna) w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

Powszechnie uważa się, że SM jest chorobą demielinizacyjną o charakterze autoimmunologicznym, gdzie mielina stanowi pierwotny cel agresji nieprawidłowo funkcjonującego układu immunologicznego gospodarza. Na początku choroby najczęstsza jest postać z rzutami i remisjami, która przechodzi w postać wtórnie postępującą. Ponieważ choroba ma charakter przewlekły i postępujący oraz dotyczy młodych ludzi, powodowana nią niesprawność stanowi duży problem społeczny.

Opieka nad chorym na SM jest złożona i często wymaga współpracy neurologa z innymi specjalistami. Nie jest znane leczenie przyczynowe. Terapia obejmuje:

- leczenie objawowe, łagodzące objawy choroby;
- leczenie rzutów choroby, łagodzące ich następstwa;
- leczenie modyfikujące naturalny przebieg choroby.

W przypadku rozpoznanego stwardnienia rozsianego, wyróżnia się cztery najbardziej charakterystyczne postacie choroby (szczegóły zostały opisane poniżej – w części *Klasyfikacja*). Kryterium dla tego podziału stanowi charakter występujących objawów klinicznych i przebieg narastania deficytu neurologicznego.

Źródło: Raport AOTM-OT-4351-30/2014, Szczeklik 2013

Epidemiologia

Populacja chorych w Polsce wynosi 40-60 tys. osób. (roczna zapadalność na stwardnienie rozsiane oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 000 osób). U kobiet częstość występowania SM jest od 1,5 do 3,7 razy wyższa niż u mężczyzn. Częstość występowania SM w Europie wynosi 83 na 100 tys. os. zaś średni współczynnik zapadalności równy jest ok. 4,3 nowych przypadków na 100 tys. mieszkańców rocznie. Choroba ujawnia się najczęściej w wieku 20-30 lat, ale może wystąpić również w młodszym i starszym wieku. Ze względu na różnice w metodach diagnostycznych oraz konieczność stosowania w dużych populacjach subiektywnych klinicznych kryteriów rozpoznania SM, całkowita liczba przypadków choroby na danym terenie nie jest dokładna.

Źródło: Pierzchała 2009, Raport AOTM-OT-4351-30/2014

Tabela 1. Informacje o epidemiologii pozyskane od ekspertów

Ekspert	Dane epidemiologiczne
<p>Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii</p>	<p>W Polsce populacja chorych ze stwardnieniem rozsianym szacunkowo obejmuje 40 tys. chorych, w tym ok. 16-20 tys. pacjentów może mieć nasilenie objawów klinicznych powyżej 6.0 pkt w skali EDSS. <u>Zapadalność:</u> nie określono. <u>Chorobowość:</u> nie określono. <u>Liczba/odsetek osób stosujących Sativex:</u> 40% chorych z os. ze stwardnieniem rozsianym (czyli około 4 – 5 tys. osób). Biorąc pod uwagę przeciwwskazania oraz objawy niepożądane, można szacować, że docelowa grupa chorych leczonych stanowiłaby ok. 3 tys. pacjentów.</p>
<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p><u>Zapadalność:</u> 1,5-3/100 000 os./rok (ok. 1200-2000 nowych przypadków rocznie). <u>Chorobowość:</u> 45-95/100 000 os. <u>Liczba/odsetek osób stosujących Sativex:</u> „wg danych opublikowanych przez Rizzo i wsp., spastyczność w stwardnieniu rozsianym stwierdza się u 84,3% chorych, ale tylko u 34% nasilenie tej spastyczności można określić jako średnie lub nasilone. Prawdopodobnie liczba nowych chorych z nasiloną spastycznością rocznie w Polsce wynosi 340-570 (szacowania własne). Należy zauważyć, że nie wszystkie z powyższych osób będą miały kryteria włączenia do programu (np. EDSS lub brak poprawy po dotychczasowej terapii lekami doustnymi obniżającymi napięcie mięśniowe). Z drugiej strony, trudna do określenia część chorych nie będzie mogła być włączona do programu z powodu kryteriów wyłączenia. Nie wszyscy chorzy włączeni do 4 tygodniowej fazy programu będą mogli ją kontynuować. Zgodnie z dotychczasowymi wynikami badań oczekiwana poprawa kliniczna stwierdzana będzie u tylko połowy chorych po 4 tyg. leczenia – a tylko taka poprawa umożliwi choremu kontynuację w programie. Wszystko to spowoduje, że szacowana przeze mnie liczba chorych kontynuujących terapię w ciągu pierwszego roku programu to 200-400 osób”.</p>

Etiologia i patogenez

Istotę choroby stanowi przewlekły proces zapalno-demielinizacyjny ośrodkowego układu nerwowego prowadzący do powstawania ognisk demielinizacyjnych (inaczej zwanych blaszkami lub plakami). Przypuszczalnie przyczynami rozwoju SM są przetrwałe infekcje powolnymi lub utajonymi wirusami, które przy istnieniu genetycznie uwarunkowanej lub nabytej względnej niewydolności immunologicznej, prowadzić mogą do wyzwolenia autoantygenów, wpływających na rozwój autoimmunologicznego procesu chorobowego. Komórkowa odpowiedź limfocytów T (CD4+ następnie CD8+), limfocytów B oraz makrofagów objawia się destrukcją komórek oligodendroglu i okołonaczyniowymi zmianami zapalnymi zlokalizowanymi głównie w substancji białej rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych. Uszkodzenia w postaci zmiennie rozrzuconych ognisk w śródmózgowiu, moście i mózdku doprowadzają do zróżnicowanych zespołów objawów klinicznych.

Źródło: Raport AOTM-OT-4351-30/2014, Szczeklik 2013

Klasyfikacja

Wyróżnia się następujące postacie SM:

1. Postać z rzutami i remisjami.

Pod pojęciem rzutu rozumie się stwierdzenie wystąpienia nowych objawów neurologicznych, które trwają powyżej 24 godz., gdy jednocześnie nie stwierdza się innych przyczyn chorobowych mogących być przyczyną ich wystąpienia (najczęściej należy wykluczyć przypadki, gdy pogorszenie nastąpiło w przebiegu gorączki spowodowanej infekcją albo mogące powstać w wyniku ostrego przegrzania

organizmu przy gwałtownym przemęczeniu, po gorącej kąpieli, a także w wyniku urazu czy stresu). W tej postaci, po okresie utrzymywania się przez pewien czas objawów deficytu, następuje poprawa i wycofywanie się objawów chorobowych. Jest to najczęstsza postać choroby.

2. Postać pierwotnie postępującą.

W tej postaci proces chorobowy przebiega od początku bez rzutów, ale ze stałym pogarszaniem się stanu klinicznego. Tempo narastania deficytu neurologicznego jest indywidualne dla każdego chorego. W takich przypadkach badania laboratoryjne i radiologiczne nie wykazują dużej aktywności chorobowej.

3. Postać wtórnie postępującą, będącą wypadkową dwóch wyżej wymienionych. W tym przypadku po okresie trwania postaci z rzutami następuje powolne, stałe pogłębianie deficytu neurologicznego.

4. Postać pierwotnie postępującą z rzutami.

Obejmuje przypadki, gdy następuje powolne narastanie objawów chorobowych, a okresy pogorszenia spełniające kryteria rzutu występują sporadycznie.

Oprócz 4 głównych postaci mogą występować jeszcze inne, zazwyczaj będące ich szczególną wypadkową.

Źródło: Palasik 2007

Obraz kliniczny

Cechą charakterystyczną jest lokalizacyjne i czasowe rozsianie objawów (uszkodzenie różnych obszarów OUN w różnym czasie). U poszczególnych chorych objawy mogą występować w różnych połączeniach i z różnym nasileniem. Najczęstsze objawy początkowe to m.in.: zaburzenia czucia w obrębie ≥ 1 kończyny, zaburzenie równowagi i chodu, utrata wzroku w jednym oku, podwójne widzenie, postępujące osłabienie, ostre zapalenie rdzenia kręgowego, objawy Lhermitte'a, zaburzenia czucia w obrębie twarzy, dolegliwości bólowe o różnym umiejscowieniu.

1) Zaburzenia widzenia – ostre pozagalkowe zapalenie nerwu wzrokowego; zaburzenie czynności mięśni okoruchowych,

2) Objawy piramidowe – niedowład kończyn; wzmożone napięcie mięśni typu spastycznego (u ok. 50% chorych); wygórowane odruchy ścięgniste; dodatni objaw Babińskiego. Objawy piramidowe częściej dotyczą kończyn dolnych (spastyczny niedowład poprzeczny); często powodują sztywność i ból,

3) Objawy mózdkowe – zaburzenia chodu wskutek ataksji kończyn dolnych i tułowia; drżenie głowy i dyzartria; nieukładowe zawroty głowy; oczopląs,

4) Zaburzenia czucia – parestezje; objaw Lhermitte'a,

5) Ból spowodowany – zaburzeniami przewodzenia w drogach czuciowych; spastycznością mięśni lub wtórnymi uszkodzeniami narządu ruchu,

6) Zaburzenia czynności poznawczych – znaczne pogorszenie zdolności zapamiętywania, skupienia uwagi i spowolnienie operacji myślowych; zaburzenia językowe lub wzrokowo-przestrzenne; otępienie upośledzające funkcjonowanie,

7) Zaburzenia psychiczne – śmiech lub płacz nieadekwatne do sytuacji; epizod dużej depresji,

8) Zmęczenie,

9) Zaburzenia oddawania moczu spowodowane zaburzeniami czynności pęcherza moczowego wskutek nadmiernego lub niedostatecznego działania mięśni wypieracza, zwieracza wewnętrznego lub zwieracza zewnętrznego oraz zaburzenia oddawania stolca – najczęściej: zaparcia.

Źródło: Szczeklik 2014

Diagnostyka

Diagnozowanie SM jest procesem kompleksowym. Rzut SM definiuje się, jako wystąpienie nowego objawu lub nasilenie już istniejącego, trwające ≥ 24 h, które powoduje pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 1 punkt w skali EDSS. Objaw lub objawy, które pojawiły się w czasie rzutu, mogą ustąpić całkowicie, często jednak poprawa jest tylko częściowa i pozostaje zwykle pewien ubytek neurologiczny. Kolejne rzuty prowadzą zwykle do narastania niesprawności.

W diagnostyce SM w celu wykazania rozproszenia ognisk uszkodzenia w przestrzeni i w czasie stosuje się:

- badanie neurologiczne – badanie fizykalne, które sprawdza jaki wpływ choroba ma na ruch, odruchy i umiejętności sensoryczne,
- badanie MRI (ang. *Magnetic Resonance Imaging*),
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego drogą punkcji lędźwiowej (badanie na obecność prążków oligoklonalnych),
- badania potencjałów wywołanych – ang. *Evoked Potentials* (wzrokowe, pniowe, somatosensoryczne).

Do diagnostyki stwardnienia rozsianego stosuje się obecnie kryteria McDonald'a z 2010 r., opracowane pod kierunkiem Amerykańskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego oraz Międzynarodowej Federacji Towarzystw SM. Kryteria diagnostyczne McDonald'a z 2010 r. przedstawiono w tabeli poniżej. Jeżeli wymienione kryteria są spełnione, a stwierdzanych u pacjentów objawów klinicznych nie można bardziej przekonująco wyjaśnić w inny sposób, należy rozpoznać „stwardnienie rozsiane”. U pacjenta z podejrzeniem

stwardnienia rozsianego, który tylko częściowo spełnia przedstawione kryteria, należy rozpoznać „możliwe stwardnienie rozsiane”.

Tabela 2. Kryteria McDonald'a z 2010 r.

Cechy kliniczne	Dodatkowe warunki, które muszą być spełnione, aby ustalić rozpoznanie stwardnienia rozsianego
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 rzuty • ≥ 2 ogniska potwierdzone obiektywnie w badaniu neurologicznym 	Nie są wymagane.
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 rzuty • 1 ognisko potwierdzone obiektywnie w badaniu neurologicznym 	Lokalizacyjne rozszanie zmian: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 ognisk hiperintensywnych na obrazach T_2-zależnych MR w ≥ 2 z 4 obszarów OUN typowych dla stwardnienia rozsianego (okołokomorowe, przylegające do kory mózgowej, podnamiotowe, w rdzeniu kręgowym), lub • oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny z zajęciem innego obszaru OUN.
<ul style="list-style-type: none"> • 1 rzut • ≥ 2 ognisk potwierdzonych obiektywnie w badaniu neurologicznym 	Czasowe rozszanie zmian: <ul style="list-style-type: none"> • równoczesne występowanie bezobjawowych ognisk ze wzmocnieniem i bez wzmocnienia kontrastowego na obrazach MR, lub • nowe ognisko (lub ogniska) widoczne na obrazach T_2-zależnych i/lub wykazujące wzmocnienie kontrastowe w kolejnym badaniu MR (bez względu na czas od wykonania początkowego badania MR), lub • oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny.
<ul style="list-style-type: none"> • 1 rzut • 1 ognisko potwierdzone obiektywnie w badaniu neurologicznym (odosobniony zespół kliniczny) 	Lokalizacyjne i czasowe rozszanie zmian. <ul style="list-style-type: none"> • Lokalizacyjne rozszanie zmian: <ul style="list-style-type: none"> ✓ ≥ 1 ognisk hiperintensywnych na obrazach T_2-zależnych MR w ≥ 2 z 4 obszarów OUN typowych dla stwardnienia rozsianego (okołokomorowe, przylegające do kory mózgowej, podnamiotowe, w rdzeniu kręgowym), lub ✓ oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny z zajęciem innego obszaru OUN. • Czasowe rozszanie zmian: <ul style="list-style-type: none"> ✓ równoczesne występowanie bezobjawowych ognisk ze wzmocnieniem i bez wzmocnienia kontrastowego na obrazach MR, lub ✓ nowe ognisko (lub ogniska) widoczne na obrazach T_2-zależnych i/lub wykazujące wzmocnienie kontrastowe w kolejnym badaniu MR (bez względu na czas od wykonania początkowego badania MR), lub ✓ oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny.

Źródło: *Diagnoza, wstęp do stwardnienia rozsianego 2008, Raport AOTM-OT-4351-30/2014, Szczeklik 2014*

Leczenie i cele leczenia

Opieka nad chorym na SM jest złożona i często wymaga współpracy neurologia z innymi specjalistami. Nie jest znane leczenie przyczynowe, nie jest więc możliwe wyleczenie choroby. Terapia obejmuje zatem:

- 1) leczenie objawowe (łagodzące objawy choroby),
- 2) leczenie rzutu choroby (łagodzące jego następstwa),
- 3) leczenie modyfikujące naturalny przebieg choroby (zmniejszające roczną liczbę rzutów i opóźniające rozwój niepełnosprawności).

Poniżej opisano leczenie objawu jakim jest spastyczność.

Leczenie spastyczności ma na celu poprawę funkcjonowania chorego, zmniejszenie dolegliwości bólowych, ułatwienie pielęgnacji oraz zapobieganie powstawaniu odleżyn. Równocześnie z leczeniem farmakologicznym zawsze należy prowadzić rehabilitację ruchową. Leczenie spastyczności jest przeciwwskazane u chorych z dużym osłabieniem mięśni, ponieważ zmniejszenie napięcia mięśniowego może uniemożliwić chodzenie:

1) Leczenie farmakologiczne:

- baklofen *p.o.*,
- tizanidyna *p.o.*,
- diazepam *p.o.*,
- klonazepam *p.o.*,
- dantrolen *p.o.*,
- toksyna botulinowa *i.m.*,
- kanabinoidy – obecnie nie są zalecane w leczeniu rutynowym.

2) Leczenie inwazyjne ciężkiej spastyczności:

- dokanałowe podanie baklofenu za pomocą pompy,
- dokanałowe podanie fenolu,
- przecięcie korzeni przednich rdzenia kręgowego,
- blokada fenolowa lub alkoholowa nerwów obwodowych.

Źródło: *Szczeklik 2014*

Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg stwardnienia rozsianego jest bardzo zmienny i trudny do przewidzenia. U ok. 25% chorych postępuje ono stosunkowo łagodnie. Pod względem przebiegu naturalnego można wyróżnić 4 podstawowe postacie SM. Rzutem stwardnienia rozsianego nazywa się wystąpienie nowego objawu lub nasilenie już istniejącego, które trwa ≥ 24 godziny oraz powoduje pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 1 pkt w skali EDSS. Objawy te mogą ustąpić całkowicie, jednak często jest tak, że poprawa jest tylko częściowa i pozostaje pewien ubytek neurologiczny. Kolejne rzuty prowadzą zwykle do narastania niepełnosprawności. Początkowo SM zwykle przybiera postać nawracająco-zwalniającą (u ok. 85% chorych), u 20-30% chorych występują tylko rzuty, natomiast u pozostałych osób rozwija się postać wtórnie postępująca. U 10% pacjentów, choroba ma postać pierwotnie postępującą.

Ze względu na dużą zmienność przebiegu SM rokowanie jest trudne do określenia i często niepewne.

Źródło: Szczeklik 2014

2.5. Wnioskowana technologia medyczna**2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej****Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego**

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Sativex (delta-9-tetrahydrokannabinol+kannabidiol), aerozol do stosowania w jamie ustnej, 3 pojemn ki po 10 ml, kod EAN: 5909991029166
Substancja czynna	810 mg delta-9-tetrahydrokannabinolu + 750 mg kannabidiolu
Droga podania	Do podawania na śluzówkę jamy ustnej
Mechanizm działania	Będące częścią układu endokannabinoidowego u człowieka (ang. <i>endocannabinoid system</i> – 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 neuroprzebieżników (np. zmniejszenie działania neuroprzebieżników 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. 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.

2.5.2. Status rejestracyjny**Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

Procedura rejestracyjna	Procedura wzajemnego uznania
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	17.05.2010 r. Wielka Brytania 12.12.2012 r. Polska
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Sativex jest wskazany w łagodzeniu objawów spastyczności o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (ang. <i>multiple sclerosis</i> – MS), u których brak jest odpowiedzi na inne produkty lecznicze łagodzące spastyczność, a którzy wykazują klinicznie znamienne poprawę objawów związanych ze spastycznością we wstępnym etapie terapii. Komentarz analityków Agencji Wnioskowane wskazanie obejmuje węższą populację pacjentów niż wskazanie zarejestrowane - wnioskowane wskazania to program lekowy „Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”.
Dawka i schemat dawkowania według ChPL	<u>Dawkowanie i sposób podawania produktu leczniczego Sativex u osób dorosłych.</u> <u>Okres ustalania dawki:</u> Wymagany jest w celu osiągnięcia dawki optymalnej. Liczba i czas rozpylenia aerozolu różnią się u poszczególnych pacjentów. Liczba rozpyleń powinna być zwiększana codziennie, zgodnie ze schematem podanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dawki popołudniowe/wieczorne należy przyjmować w dowolnym okresie pomiędzy 16.00, a udaniem się na spoczynek. Po wprowadzeniu dawki porannej, należy stosować ją 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.

	<p>Okres przyjmowania dawki:</p> <p>Po okresie ustalenia dawki, pacjentom zaleca się stosowanie osiągniętej dawki optymalnej. Mediana dawki u pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane w badaniach klinicznych wynosi 8 rozpyleń aerozolu na dobę. Po osiągnięciu dawki optymalnej, pacjenci mogą rozłożyć dawki w ciągu całego dnia zgodnie z indywidualną odpowiedzią na lek i jego tolerancję. Powtórny okres ustalania dawki z jej zwiększeniem lub zmniejszeniem może być właściwy, jeśli wystąpiły jakiegokolwiek zmiany ciężkości stanu pacjenta, zmiany obecnie równocześnie stosowanych produktów leczniczych lub jeśli wystąpią dokuczliwe działania niepożądane. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 12 rozpyleń aerozolu na dobę.</p>
Przeciwwskazania	<p>„Sativex jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z nadwrażliwością na kannabinoidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, • w przypadku występowania w wywiadzie pacjenta lub najbliższej rodziny schizofrenii, innych psychoz, ciężkich zaburzeń osobowości czy innych znamienych schorzeń psychiatrycznych innych niż depresja związana z obecnym stanem pacjenta, • u pacjentek karmiących piersią (ze względu na prawdopodobieństwo obecności znacznych stężeń kannabinoidów w mleku matki oraz potencjalnie niepożądany wpływ na rozwój niemowląt)”.
Lek sierocy (TAK/NIE)	Nie

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego.
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Utworzenie nowej grupy limitowej.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	<p>Komentarz analityków Agencji</p> <p>Należy zauważyć, iż zapisy dotyczące propozycji instrumentu dzielenia ryzyka odnoszą się do programu lekowego „Leczenie umiarkowanej lub ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego produktu leczniczego Sativex (ICD-10: G35)”, natomiast uzgodniony projekt programu lekowego przekazany do oceny Agencji to „Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”.</p>

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 6. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)
Kryteria włączenia do programu	<p>Do programu kwalifikuje się pacjentów spełniających łącznie następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat, • potwierdzone rozpoznanie stwardnienia rozsianego zgodnie z kryteriami McDonalda z 2010 r., • stan kliniczny oceniany w skali EDSS od 6.0, • potwierdzona, trwająca od co najmniej 3 miesięcy spastyczność w stopniu wyższym (wyniki w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS > 2) w co najmniej trzech grupach mięśniowych, • nasilenie spastyczności w skali NRS > 4, • nieskuteczność trwającego minimum 3 miesiące leczenia przeciw spastycznemu baklofenem o tyzaniidyną w maksymalnych tolerowanych dawkach w terapii skojarzonej (lub w monoterapii w przypadku nietolerancji baklofenu lub tyzazydyny), • odczucie bólowe, którego największe nasilenie w przebiegu spastyczności wynosiło co najmniej 3 w ocenie VAS.
Kryteria wyłączenia z programu	<ul style="list-style-type: none"> • Brak odpowiedzi na leczenie po 4-tygodniowym okresie terapii zdefiniowanej jako brak redukcji spastyczności ocenianej w skali MAS o 1 punkt lub więcej oraz w skali NRS o 2 punkty lub więcej w stosunku do wartości wyjściowej, • nadwrażliwość na kannabinoidy lub na którykolwiek ze składników leku, • podejrzenie lub rozpoznanie schizofrenii lub innych zaburzeń psychiatrycznych u pacjenta lub w najbliższej rodzinie chorego, • poważne zaburzenia osobowości lub inne poważne schorzenia psychiatryczne inne niż depresja związana ze stwardnieniem rozsianym,

	<ul style="list-style-type: none">uzależnienie od alkoholu lub substancji psychoaktywnych,ciężka choroba układu sercowo-naczyniowegociąża lub karmienie piersią.
Dawkowanie i sposób podawania	<p><u>Dawkowanie</u> Produkt złożony z delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC) oraz kannabidiolu (CBD) podaje się na śluzówkę jamy ustnej. Schemat dawkowania jest indywidualnie dostosowany do pacjenta. Po 2 tygodniach wstępnego dostosowywania dawki, lek należy stosować w dawce optymalnej tj. pozwalającej na jak najlepszy efekt terapeutyczny przy jak najmniejszych objawach niepożądanych leczenia. We wstępnym okresie dostosowywania dawki, zaleca się całkowitą dawkę dobową podawać w dwóch dawkach podzielonych – rannej (do południa) i wieczornej (po 16:00). W przypadku stosowania większej liczby rozpyleń, kolejne dawki leku należy podawać z zachowaniem co najmniej 15 minutowej przerwy pomiędzy podaniami. Maksymalna liczba dobowych podań nie może przekraczać 12.</p> <p><u>Podawanie leku w ramach programu:</u></p> <ul style="list-style-type: none">leczenie w programie obejmuje maksymalnie do 1 opakowania na miesiąc,liczba podań leku ustalana jest przez lekarza i zależy od uzyskanej przez pacjenta odpowiedzi na leczenie, która będzie weryfikowana podczas wizyt kontrolnych,w przypadku wystąpienia zmian chorobowych w obrębie jamy ustnej należy zaprzestać podawania produktu leczniczego aż do całkowitego ustąpienia objawów.
Monitorowanie leczenia	<p>Wizyty kontrolne odbywają się w 4 tygodniu od rozpoczęcia leczenia, a następnie co 3 miesiące. Podczas wizyt kontrolnych, przed wydaniem pacjentowi kolejnego opakowania leku wykonuje się:</p> <ul style="list-style-type: none">ocenę spastyczności w skali MAS,ocenę spastyczności w skali NRS,ocenę tolerancji leczeniabadanie parametrów biochemicznych krwi:<ul style="list-style-type: none">✓ oznaczenie stężenia kreatyniny,✓ oznaczenie aktywności AIAT,✓ oznaczenie aktywności AspAT✓ oznaczenie stężenia bilirubiny.
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie prowadzone jest do czasu spełnienia przez pacjenta któregokolwiek z kryteriów wyłączenia.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniach 13 i 14.01.2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych odnoszących się do postępowania w leczeniu spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego w bazach informacji medycznych, na stronach internetowych polskich i zagranicznych towarzystw naukowych oraz na stronach zagranicznych agencji HTA. Uwzględniono też wytyczne wymienione w przekazanych opiniach eksperckich oraz w analizie klinicznej wnioskodawcy. Postanowiono włączyć najbardziej aktualne dla danego kraju wytyczne, opublikowane po 2000 r., w języku polskim lub angielskim.

Ostatecznie włączono do analizy 9 rekomendacji klinicznych różnych organizacji:

- brytyjskie *National Institute for Health and Care* z 2014 r. (*NICE 2014*),
- 2 wytyczne amerykańskie *American Academy of Neurology* z 2014 r. (*AAN 2014*) i *Multiple Sclerosis Council* z 2005 r. (*MSC 2005*),
- polskie wytyczne z 2013 r. (*Zalecenia Ekspertów 2013*),
- południowoafrykańskie *Multiple Sclerosis Society of South Africa* z 2013 r. (*Giampaolo 2013*),
- hiszpańskie *Sociedad Espanola de Neurologia* z 2013 r. (*Gold 2013*),
- wspólne wytyczne 3 chorwackich towarzystw naukowych: *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* z 2013 r. (*CSNDCM CSNCMA RCDD 2012*),
- australijskie *Multiple Sclerosis Australia* z 2009 r. (*MS 2009*),
- austriacko-niemiecko-szwajcarskie wytyczne *Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group of the German Multiple Sclerosis Society* z 2006 r. (*MSTCG 2006*).

Nie wszystkie włączone wytyczne dzielą dostępne sposoby leczenia na poszczególne linie. Większość wytycznych zaleca przede wszystkim fizjoterapię lub fizjoterapię wspomaganą przez leczenie farmakologiczne (*NICE 2014*, *MSC 2005*, *Zalecenia Ekspertów 2013*, *Giampaolo 2013*, *Gold 2013*, *CSNDCM CSNCMA RCDD 2012*, *MS 2009*, *MSTCG 2006*). Jeden z odnalezionych dokumentów nie wymienia fizjoterapii (*AAN 2014*), prawdopodobnie dlatego, że dotyczy środków o charakterze

alternatywnym lub uzupełniającym w stosunku do standardowych terapii. Wszystkie odnalezione wytyczne odnoszą się do leczenia spastyczności ogólnie, tj. bez podziału na stopnie ciężkości.

Wśród 4 rekomendacji, które dzielą dostępne sposoby leczenia na linie, w drugiej linii leczenia spastyczności lub po niepowodzeniu terapii baklofenem i tyzanidyną lub po niepowodzeniu jakiejkolwiek terapii lekowej zastosowanej jako pierwsza w przebiegu stwardnienia rozsianego, wytyczne wskazują na możliwość użycia:

- tyzanidyny lub dantrolenu jako drugiej linii terapii lub też terapii łączonej baklofen + gabapentyna w przypadkach, kiedy stosowane leki nie zapewniają prawidłowej kontroli objawów lub występujące efekty uboczne przy podawaniu większych dawek leków uniemożliwiają zwiększenie dawkowania (NICE 2014),
- podanie baklofenu dokanałowo u pacjentów, którzy nie tolerują leków doustnych w maksymalnych dawkach lub wskazana jest większa redukcja spastyczności (Giampaolo 2013),
- leku Sativex jako druga linii leczenia, u pacjentów nieodpowiadających właściwie na terapię baklofenem lub tyzanidyną w monoterapii, jako terapia dodatkowa lub terapia skojarzona z baklofenem i tyzanidyną (Gold 2013),
- benzodiazepiny i dantrolen jako drugiej linii terapii lub kannabinoidów - ale tylko w pojedynczych przypadkach odpornej na leczenie spastyczności, kiedy terapia jest prowadzona przez doświadczonego lekarza (MSTCG 2006).

Jedynie dostępne rekomendacje kliniczne oparte o przegląd systematyczny to rekomendacje NICE 2014 i MSTCG 2006. Wytyczne NICE 2014 nie rekomendują stosowania leku Sativex w leczeniu spastyczności, gdyż nie jest to terapia efektywna kosztowo. Nie dotyczy to chorych, którzy już rozpoczęli leczenie lekiem Sativex i mogą je kontynuować do czasu, kiedy ich lekarz prowadzący zadecyduje inaczej. Wytyczne MSTCG 2006 nie rekomendują stosowania kannabinoidów z wyjątkiem pojedynczych opornych na leczenie przypadków spastyczności jako druga linia terapii kiedy leczenie jest prowadzone przez doświadczonego lekarza.

W pozostałych rekomendacjach nie podano metodyki ich wydania lub są oparte na panelu eksperckim, opiniach ekspertów i przeglądzie, w którym nie podano metodyki (są zatem niższej jakości).

Wytyczne kliniczne niższej jakości, które rekomendują stosowanie leku Sativex lub innych kannabinoidów to:

- wytyczne amerykańskie AAN 2014, w których Sativex zaleca się pacjentom w leczeniu objawów spastyczności, bólu i nietrzymania moczu, natomiast nie zaleca się jego stosowania w leczeniu drgawek. Należy podkreślić, iż pomimo wydania pozytywnej rekomendacji dotyczącej leku Sativex, jego zastosowanie na terenie Stanów Zjednoczonych ze względu na obowiązujące regulacje prawne jest ograniczone, gdyż Sativex nie posiada rejestracji na terenie Stanów Zjednoczonych, a jedynymi zarejestrowanymi lekami zawierającymi kannabinoidy na terenie Stanów Zjednoczonych są leki z syntetycznie pozyskiwanymi substancjami czynnymi,
- polskie Zalecenia Ekspertów 2013, w których podkreślono korzyści ze stosowania leku Sativex w zakresie leczenia objawów spastyczności, bólu i objawów ze strony dolnych dróg moczowych,
- wytyczne hiszpańskie Gold 2013, które rekomendują stosowanie leku Sativex u pacjentów nieodpowiadających właściwie na terapię baklofenem lub tyzanidyną w monoterapii, jako terapia dodatkowa lub terapia skojarzona baklofenem i tyzanidyną,
- wytyczne chorwackie CSNDCM CSNCMA RCDD 2012, w których wymieniono jedynie możliwość zastosowania leku Sativex, jednakże podkreślono brak rejestracji w Chorwacji w 2012 r.

Trzy włączone wytyczne kliniczne nie odnoszą się do możliwości zastosowania produktu Sativex lub innych kannabinoidów w leczeniu spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego – wytyczne amerykańskie MSC 2005, południowoafrykańskie Giampaolo 2013 i australijskie MS 2009. Należy jednak zaznaczyć, iż nie jest pewne czy produkt leczniczy Sativex był dostępny w tych krajach w momencie tworzenia wytycznych.

W otrzymanych opiniach ekspertów wskazano, iż obecnie w Polsce w leczeniu spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego:

- nie ma alternatywnych sposobów leczenia po niepowodzeniu leczenia baklofenem i tyzanidyną, zatem tacy chorzy nie otrzymują aktywnego leczenia (prof. dr hab. Danuta Ryglewicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii),
- do zmniejszenia objawów spastyczności w SM „stosuje się najczęściej baklofen, tizanidynę, benzodiazepiny, tolperizon, gabapentynę. W nasilonej spastyczności ogniskowej można zastosować iniekcje toksyny botulinowej a przy spastyczności segmentarnej lub uogólnionej pompy baklofenowe, które podają lek do przestrzeni podpajęczynówkowej rdzenia kręgowego. Brak danych dotyczących częstości stosowania powyższych terapii w Polsce”. ([REDACTED]).

[REDACTED] wskazała także, że stosowane są uszkodzenia nerwów i korzeni fenolem lub alkoholem, jednak wykonywane są sporadycznie.

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania 2014 rok	National Institute for Health and Care Excellence NICE 2014	<p>Wytyczne dotyczą m.in. postępowania w spastyczności w stwardnieniu rozsianym. Wytyczne dzielą możliwe opcje terapeutyczne na 3 linie leczenia. Wytyczne podkreślają także istotność fizjoterapii w objawowym leczeniu spastyczności, zmęczenia i zwiększania mobilności pacjenta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorym na stwardnienie rozsiane należy zaproponować ocenę i terapię/poprawę czynników, które mogą pogarszać spastyczność, takich jak: zaparcia, zakażenia układu moczowego i inne zakażenia, niewłaściwie dopasowane przyrządy umożliwiające poruszanie się, odleżyny, postawa ciała i ból. • Należy uświadamiać chorych na stwardnienie rozsiane jak postępować ze spastycznością poprzez edukację na temat dopasowania dawek leków w ramach ustalonych limitów dawkowania. • Należy upewnić się, że osoby ze stwardnieniem rozsianym: otrzymują leki w optymalnych dawkach lub maksymalnej tolerowanej dawce, przestają przyjmować leki, jeżeli nie wykazują żadnej korzyści z jego przyjmowania w maksymalnej tolerowanej dawce, ich terapia jest monitorowana przynajmniej raz w roku w przypadku osiągnięcia optymalnej dawki leku. • Należy rozważyć podanie baklofenu lub tyzanidyny jako pierwszej linii leczenia spastyczności w zależności od przeciwwskazań, chorób współistniejących i preferencji. W przypadku nietolerancji jednego leku, należy rozważyć podanie innego. • Należy rozważyć terapię łączoną baklofenu i gabapentyny w przypadkach, kiedy stosowane leki nie zapewniają prawidłowej kontroli objawów lub występujące efekty boczne przy podawaniu większych dawek leków uniemożliwiają zwiększenie dawkowania. • Należy rozważyć podanie tyzanidyny lub dantrolenu jako drugiej linii terapii leczenia spastyczności. • Należy rozważyć benzodiazepiny jako 3 linię leczenia spastyczności i mieć na uwadze ich potencjalną skuteczność w leczeniu nocnych skurczów mięśni. • Nie należy oferować pacjentom leku Sativex w leczeniu spastyczności u chorych na stwardnienie rozsiane ze względu na fakt, że nie jest to terapia efektywna kosztowo. Nie dotyczy to chorych, którzy już rozpoczęli leczenie lekiem Sativex i mogą je kontynuować do czasu, kiedy ich lekarz prowadzący zadecyduje inaczej. • Kiedy zastosowana terapia farmakologiczna nie pozwala na kontrolę spastyczności, należy skierować chorego do specjalistycznych ośrodków. <p>Uwagi analityków Agencji: metodyka wydania wytycznych to przegląd systematyczny i konsensus grupy ekspertów, wytyczne poddane do publicznych konsultacji. Nie podano źródeł finansowania.</p>
Stany Zjednoczone 2014 rok	American Academy of Neurology AAN 2014 AAN 2014 (2)	<p>Wytyczne dotyczą środków o charakterze alternatywnym lub uzupełniającym w stosunku do standardowych terapii leczenia spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinicyści mogą zaproponować doustnie kannabinoide w objawach spastyczności i bólu (z wyłączeniem bólu neuropatycznego) – poziom rekomendacji: A. • Klinicyści mogą zaproponować THC w objawach spastyczności i bólu (z wyłączeniem bólu neuropatycznego) – poziom rekomendacji: B. • Klinicysta powinien poinformować pacjenta, że ww. substancje są prawdopodobnie nieefektywne w redukcji spastyczności/drgawek mierzonych obiektywnymi skalami w krótkim czasie leczenia (poziom rekomendacji: B) i prawdopodobnie efektywne w redukcji spastyczności i bólu w długim czasie leczenia (poziom rekomendacji: C). • Klinicyści mogą oferować Sativex pacjentom w leczeniu objawów spastyczności, bólu i nietrzymania moczu (poziom rekomendacji: B). • Klinicysta powinien poinformować pacjenta, że ww. substancje są prawdopodobnie nieefektywne w redukcji spastyczności/nietrzymania moczu mierzonych obiektywnymi skalami (poziom rekomendacji: B). • Klinicysta może nie proponować pacjentom Sativexu w celu leczenia drgawek (poziom rekomendacji: C). • Kannabinoide mogą powodować skutki uboczne. Klinicysta powinien poważnie rozważyć podanie standaryzowanego lub niestandaryzowanego (syntetycznego lub naturalnego/pozyskanego z roślin) wyciągu kannabinoidów biorąc pod uwagę jakość medycyny uzupełniającej/alternatywnej oraz brak regulacji prawnych. <p>Uwagi analityków Agencji: metodyka wydania rekomendacji: przegląd (nie podano danych na temat metodyki przeglądu). Autorzy przeglądu podkreślili jego ograniczenia np. ograniczenie wyszukiwania tyko do osób ze stwardnieniem rozsianym, przez co w opinii autorów przeglądu mogły zostać pominięte badania uwzględniające istotne efekty uboczne terapii występujące u osób przyjmujących lek w innym wskazaniu. Źródła finansowania: AAN, zadeklarowano brak innych źródeł finansowania. Poziomy rekomendacji: A – przyjęty za efektywny lub nieefektywny; B – prawdopodobnie efektywny lub nieefektywny; C – być może efektywny lub nieefektywny.</p> <p>Zdaniem analityków Agencji należy podkreślić, iż pomimo wydania pozytywnej rekomendacji dotyczącej leku Sativex, jego zastosowanie na terenie Stanów</p>


Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>Zjednoczonych ze względu na obowiązujące regulacje prawne jest ograniczone, gdyż Sativex nie posiada rejestracji na terenie Stanów Zjednoczonych, a jedyne zarejestrowane leki zawierające kannabinoide na terenie Stanów Zjednoczonych są leki z syntetycznie pozyskiwanymi substancjami czynnymi (m.in. produkty Marinol i Cesamet). Leki oparte na kannabinoidach pozyskiwanych jako ekstrakty roślinne (Sativex) nie mają rejestracji.</p> <p>Źródło: http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm421168.htm (dostęp: 15.01.2015 r.)</p>
Polska 2013 rok	Zalecenia Ekspertów 2013	<p>Zalecenia dotyczą leczenia objawowego spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego. Nie wymieniono możliwych opcji leczenia z podziałem na linie.</p> <p>Kompleksowe leczenie chorych cierpiących na spastyczność w przebiegu stwardnienia rozsianego powinno uwzględniać fizjoterapię jako równorzędny element leczenia objawowego, obok farmakoterapii.</p> <p>W objawowym leczeniu spastyczności stosuje się głównie leki modulujące kanały jonowe oraz receptory kwasu γ-aminomasłowego (GABA). Do nowych leków należą modulatory receptorów kannabinoidowych. W leczeniu spastyczności miejscowej stosowana też bywa toksyna botulinowa.</p> <p>Wymieniono m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baklofen to lek spazmolityczny stosowany w leczeniu spastyczności pochodna GABA. Zmniejsza napięcie mięśni szkieletowych, hamując odruchy mono- i polisynaptyczne na poziomie rdzenia kręgowego, w którym znajduje się punkt uchwytu leku. Baklofen w formie doustnej wykazuje szereg bardzo często występujących działań niepożądanych zależnych od dawki, które pojawiają się u 63% pacjentów. Znacząco mniej działań niepożądanych występuje podczas podawania dokanałowego leku, jednak w Polsce procedura ta jest rzadko stosowana. Skuteczność leczenia objawów stwardnienia rozsianego baklofenem (w monoterapii) jest umiarkowana, a właściwe dobranie dawki nie jest łatwe. • Tizanidynę - hamuje postsynaptyczne impulsy nerwowe na poziomie rdzenia kręgowego. Hamuje również interneurony rdzeniowe, które pośredniczą w przekazywaniu bodźców. W efekcie powoduje zwiótczenie mięśni szkieletowych. Tizanidyna nasila działanie leków uspokajających, etanolu i innych leków obniżających napięcie mięśni. Wykazuje umiarkowane działanie przeciwbólowe. • Tolperyzon – jego skuteczność w monoterapii spastyczności jest niewielka. Nie działa on też na inne składowe zależne od spastyczności (ból, zaburzenia dolnych dróg moczowych, zaburzenia snu). • Preparaty z grupy benzodiazepin silnie i wybiórczo zwiótczają mięśnie szkieletowe. Wykazują też działanie uspokajające, przeciwlękowe i przeciwdrgawkowe, jednakże słabiej wyrażone. Ich zastosowanie ogranicza wysoki potencjał uzależniający oraz działania uboczne (senność). • Gabapentyna jest lekiem przeciwdrgawkowy, bywa stosowana w leczeniu spastyczności, jednak brak jest dobrych badań klinicznych potwierdzających jej skuteczność w tej jednostce chorobowej. • Kannabinoide charakteryzują się bardzo dużą skutecznością działania, ponad 50% leczonych pacjentów osiąga więcej niż 30% poprawę w zakresie spastyczności, bólu i objawów ze strony dolnych dróg moczowych (dane dla preparatu Sativex). Powodują modulacje odpowiedzi immunologicznej oraz wykazują działanie przeciwbólowe i przeciwskurczowe, odgrywają też rolę w procesie gromadzenia i oddawania moczu (koordynacja mikcji), mają wpływ na większość objawów w stwardnieniu rozsianym (tj. spastyczność, ból, zaburzenia snu, zaburzenia mikcji). Do częstszych działań niepożądanych kannabinoidów należą: zawroty głowy, senność, nudności, zaburzenia koncentracji, zaburzenia emocjonalne, zmęczenie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Niestandardyzowane preparaty konopi powodują znaczne nasilenie tych objawów, dlatego zalecane jest stosowanie standaryzowanych preparatów zawierających THC i CBD. <p>Uwagi analityków Agencji: metodyka opracowania wytycznych – konsensus ekspertów. Nie podano źródła finansowania wytycznych.</p>
Południowa Afryka 2013 rok	Multiple Sclerosis Society of South Africa Giampaolo 2013	<p>Wytyczne dotyczą m.in. leczenia spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego. Wytyczne dzielą możliwe opcje leczenia na linie, jednak nie dzielą farmakoterapii na kolejne linie leczenia.</p> <p>Pierwszym krokiem jest redukcja lub (jeśli to możliwe) eliminacja czynnika nasilającego spastyczność (ból, zaparcia, zakażenia pęcherza moczowego, niepokoju, strachu).</p> <p>Pierwszą linią leczenia jest systematyczna fizjoterapia.</p> <p>W przypadku rozważania włączenia farmakoterapii spastyczności należy wyodrębnić spastyczność ogólną i wykluczyć spastyczność ogniskową.</p> <p>W przypadku spastyczności ogniskowej można rozważyć podanie toksyny botulinowej, co pozwoli uniknąć ogólnoustrojowych efektów ubocznych innych leków.</p> <p>Druga linia leczenia obejmuje podanie baklofenu i benzodiazepin. Benzodiazepiny (wymieniono diazepam) są zazwyczaj przydatne w leczeniu bólu lub nocnych kurczów mięśni, które zakłócają sen. W przypadku ich użycia może wystąpić konieczność zwiększania dawki. Benzodiazepiny stosowane w czasie dnia mogą powodować sedację i zwiększać zmęczenie, jednakże w przypadku pacjentów z bezsennością, niepokojem i nocnymi skurczami mogą być przydatne. Bardziej przydatny w redukcji spastyczności w czasie dnia jest baklofen, jest on jednak przeciwwskazany u padaczkę i ostrej niewydolności nerek. U pacjentów, którzy nie tolerują leków doustnych w maksymalnych dawkach lub wskazana jest większa redukcja spastyczności, należy rozważyć podanie</p>

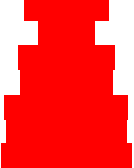
Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>baklofenu dokanałowo. Wytyczne wymieniają ponadto dantrolen, gabapentynę i pregabalinę jako opcje redukcji spastyczności u pacjentów z bólem neuropatycznym.</p> <p>Uwagi analityków Agencji: nie podano metodyki przygotowania wytycznych. Nie podano również informacji na temat źródła finansowania. Nie wymieniono kannabinoidów jako potencjalnej opcji terapeutycznej.</p>
<p>Hiszpania 2013 rok</p>	<p><i>Sociedad Espanola de Neurologia</i> (ang. <i>Spanish Society of Neurology</i>)</p> <p>Gold 2013</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego. Wytyczne dzielą farmakoterapię na poszczególne linie leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W pierwszej kolejności należy usunąć czynniki sprawcze lub inne wyzwalające czynniki zewnętrzne i rozpocząć fizjoterapię. • Kiedy wymagane jest leczenie farmakologiczne, typ spastyczności (uogólniona lub ogniskowa/miejscowa) decyduje o wyborze metody postępowania. • Baklofen lub tyzanidyna są lekami pierwszej linii leczenia farmakologicznego uogólnionej spastyczności (Poziom rekomendacji: B). • Diazepam jest efektywnym lekiem w leczeniu uogólnionej spastyczności (Poziom rekomendacji: B), ale działania uboczne w postaci sedacji ograniczają jego stosowanie. • U pacjentów nieodpowiadających właściwie na terapię baklofenem lub tyzanidyną w monoterapii, drugą linię leczenia stanowi Sativex (Poziom rekomendacji: A) jako terapia dodatkowa, lub terapia skojarzona baklofenem+tyzanidyną. U osób nieodpowiadających na leczenie można zastosować terapię alternatywną. • Pacjenci rozpoczynający leczenie lekiem Sativex powinni zostać poddani ocenie po 4 tygodniach leczenia – jeżeli spastyczność nie uległa redukcji o przynajmniej 20% od wartości wyjściowej mierzonej w skali NRS, leczenie powinno zostać przerwane. • Jeżeli wszystkie opcje leczenia zawiodły można rozważyć zastosowanie połączenia leków anty-spastycznych i dokanałowo podawanego baklofenu (Poziom rekomendacji: B) • Metody leczenia ogniskowej lub miejscowej spastyczności zależą od rodzajów przykurczów. Dynamiczne przykurcze najlepiej leczyć toksyną botulinową (Poziom rekomendacji: B) i fizjoterapią, zaś stałe przykurcze wymagają zastosowania ortez. • W przypadku braku odpowiedzi na leczenie, ostatnia opcja pozostaje operacja ortopedyczna. <p>Uwagi analityków Agencji: metodyka wytycznych – panel ekspercki, źródło finansowania: autorzy publikacji zadeklarowali wsparcie finansowe od różnych firm farmaceutycznych. Poziomy rekomendacji: A – dowód oparty na przynajmniej jednej metaanalizie, przeglądzie systematycznym lub RCT ocenionym jako 1++ i skierowany do populacji docelowej lub oparty na badaniach ocenionych jako 1+ i skierowanych do populacji docelowej ze spójnymi wnioskami; B – dowód oparty na badaniach ocenionych jako 2++, skierowanych do populacji docelowej ze spójnymi wnioskami lub dowód oparty na ekstrapolacji badań ocenionych jako 1++ lub 1+.</p>
<p>Chorwacja 2012 rok</p>	<p>CSNDCM, CSNCMA, RCDD 2012</p>	<p>Wspólne wytyczne 3 chorwackich towarzystw naukowych: <i>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.</i></p> <p>Wytyczne dotyczą m.in. objawowego leczenia spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego. Wytyczne nie dzielą możliwych opcji leczenia na linie.</p> <p>Wytyczne dzielą możliwości leczenia objawowego spastyczności w stwardnieniu rozsianym na leczenie niefarmakologiczne (fizjoterapia, leczenie istniejących zakażeń) i farmakologiczne. Wśród metod farmakologicznych wymienione są: baklofen, tizanidyna, diazepam, gabapentyna, Sativex (podkreślono brak rejestracji w Chorwacji w 2012 r.), toksyna botulinowa, dokanałowe podania kortykosterydów i baklofenu przez pompę.</p> <p>Uwagi analityków Agencji: metodyka wytycznych – nie podano. Źródła finansowania – nie podano.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Australia 2009 rok	Multiple Sclerosis Australia MS 2009	<p>Wytyczne dotyczą leczenia spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego. Nie wymieniono możliwych opcji leczenia z podziałem na linie. Nie sformułowano rekomendacji odnośnie kannabinoidów, a jedynie podkreślono ich potencjalną korzyść w leczeniu spastyczności.</p> <p>Pierwszym krokiem w leczeniu spastyczności powinno być usunięcie, o ile to możliwe, czynników mogących ją powodować – wśród nich mogą być antydepresanty i leki immunomodulujące.</p> <p>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 działanie, dostosowane do potrzeb konkretnego pacjenta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie medyczne powinno rozpoczynać się, gdy fizjoterapia nie daje pożądanego efektów. • Wśród możliwych leków wymieniono baklofen, diazepam, dantrolen 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 kannabinoidach. Podkreślono, że nie wykazano, aby leczenie kannabinoidami przynosiło efekt w redukcji spastyczności ocenianej za pomocą skali Ashwortha. • Wytyczne zalecają stosowanie pompy baklofenowej w przebiegu ciężkiej spastyczności w przypadku braku adekwatnej odpowiedzi po wcześniej 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 wcześniej wymienionych środkach spastycznością, są zabiegi chirurgiczne. <p>Uwagi analityków Agencji: metodyka wytycznych – wytyczne opracowane na podstawie artykułu wydanego pod afiliacją <i>National Health and Medical Research Council</i>. Nie podano źródeł finansowania. Nie wymieniono nazwy handlowej produktu Sativex.</p>
Niemcy/ Szwajcaria/ Austria 2006 rok	Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group of the German Multiple Sclerosis Society MSTCG 2006	<p>Wytyczne dotyczą leczenia różnych objawów stwardnienia rozsianego m.in. spastyczności. Wytyczne dzielą możliwe opcje leczenia na linie.</p> <p>Główne cele leczenia spastyczności to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eliminacja lub unikanie czynników wyzwalających lub inicjujących wystąpienie spastyczności takich jak zakażenia układu moczowego, zaparcia, ból, gorączka lub odleżyny oraz edukacja i ćwiczenia dotyczące pozycji/postawy ciała, • poprawa funkcji motorycznych, • redukcja bólu, • ułatwienie pielęgnacji, • unikanie wystąpienia pow. kłasn: odleżyny, złamania. <p>Rekomendacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy dążyć do wyeliminowania lub złagodzenia czynników wywołujących lub nasilających spastyczność (zakażenia układu moczowego, ból, gorączka), • głównym środkiem w walce ze spastycznością jest regularna i intensywna fizjoterapia (opinia eksperta) • jeżeli metody fizjoterapeutyczne nie pozwalają na właściwą kontrolę spastyczności, należy podać baklofen lub tyzanidynę. Dawki dzienne powinny być stopniowo zwiększane a dawka podtrzymująca dopasowana do indywidualnego pacjenta i ciężkości spastyczności podczas dnia (poziom rekomendacji: A), • gabapentyna także może być skuteczną opcją terapii (poziom rekomendacji: A), • inne doustne leki antyastyczne takie jak benzodiazepiny i dantrolen powinny być stosowane tylko jako druga linia terapii i przez krótki czas ze względu na ich efekty uboczne, • w ciężkiej spastyczności mięśni przywodzicieli, pomocne jest leczenie toksyną botulinową (poziom rekomendacji: A). Ciągłe podanie dokanałowe baklofenu powinno być stosowane tylko w przypadkach ciężkiej i niedającej się kontrolować innymi metodami spastyczności rdzeniowej (poziom rekomendacji: A), • podanie doustnych kannabinoidów lub dokanałowo triamcynolonu poza badaniami klinicznymi powinno być ograniczone do specjalnych ośrodków (opinia eksperta). <p>W odniesieniu do kannabinoidów zaznaczono, że nie wykazano znaczącej redukcji spastyczności mierzonej skalą Ashwortha. Jednakże efekt terapeutyczny odnoszący się do mobilności pacjentów i subiektywnie odczuwanej redukcji bólu wskazuje na potencjalną skuteczność tych substancji. Bazując na dostępnych dowodach użycie kannabinoidów nie może być rekomendowane, z wyjątkiem pojedynczych opornych na leczenie przypadków</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>spastyczności jako druga linia terapii kiedy leczenie jest prowadzone przez doświadczonego lekarza z doświadczeniem.</p> <p>Uwagi analityków Agencji: metodyka wytycznych – przegląd systematyczny i opinie ekspertów. Źródła finansowania: nie podano. Nie wymieniono nazwy handlowej produktu Sativex.</p> <p>*Poziom rekomendacji A – interwencja przyjęta/uznana za efektywną lub nieefektywną lub szkodliwą w danej chorobie i populacji</p> <p>*Źródło: http://www.neurology.org/content/suppl/2002/02/01/58.2.169.DC3/DATLONG.pdf (dostęp: 16.01.2015 r.)</p>
Ameryka Północna 2005 rok	Multiple Sclerosis Council MSC 2005	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego.</p> <p>Wytyczne zalecają wyleczenie współistniejących czynników i ocenę innych zmian i upośledzenia ruchowego – jeśli występują lub spastyczność nie ustąpiła, należy spastyczność scharakteryzować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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; • w przypadku spastyczności lokalnej stosuje się blokadę nerwowo-mięśniową i/lub rehabilitację. <p>Doustne leczenie spastyczności, która trwa przez większą część dnia najczęściej powinno rozpoczynać się od baklofenu lub tyzanidyny, w przypadku braku efektów można zastosować terapię łączoną.</p> <p>Wśród innych leków wymienione są dantrolen, diazepam oraz gabapentyna, przy czym podkreślona jest ich nieco mniejsza skuteczność. Omówiono także zastosowanie kannabinoidów, choć nie podano żadnej rekomendacji.</p> <p>Uwagi analityków Agencji: metodyka wydania rekomendacji: przegląd (nie podano danych na temat metodyki przeglądu) oraz konsensus ekspertów.</p> <p>Źródła finansowania: organizacja <i>Paralyzed Veterans of America</i> oraz <i>Consortium of MS Centers</i>. Nie podano rekomendacji dla kannabinoidów (prawdopodobnie ze względu na brak rejestracji w analizowanym wskazaniu w 2005 r.).</p>

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	„Zgodnie z przedstawionym Programem Lekowym [Sativex] ma być stosowany u pacjentów nie reagujących na leczenie baklofenem i tyzanidyną, co oznacza, że nie ma alternatywnych sposobów leczenia , gdyż w tej sytuacji pompa baklofenowa nie może być stosowana. Tak więc w odniesieniu do tej grupy chorych mamy do czynienia z brakiem możliwości stosowania aktywnego leczenia.”	„Nie ma takiej technologii.”	„Nie ma takiej technologii.”	„Uwzględniając warunki programu nie ma takiej technologii.”	„Wg mojej wiedzy w Polsce nie ma opublikowanych wytycznych postępowania klinicznego w odniesieniu do tej konkretnej grupy chorych.” Uwagi analityków Agencji: polskie wytyczne Zalecenia ekspertów 2013 opisano w tabeli powyżej.
	„Leki stosowane w leczeniu spastyczności w SM w Polsce są wymienione w opublikowanych niedawno (2013 rok) zaleceniach	„W nasilonej spastyczności ogniskowej można zastosować iniekcje domięśniowe toksyny botulinowej lub uszkodzenie	Trzy najtańsze leki obniżające napięcie mięśniowe w spastyczności w SM stosowane w Polsce to: baklofen, tizanidyna, tolperizon .	„W leczeniu nasilonej spastyczności w SM stosuje się domięśniowe iniekcje toksyny botulinowej , (bardzo rzadko fenolu lub	„Zalecenia dotyczące leczenia spastyczności w SM opublikowane w 2004 roku przez angielską agencję NICE (<i>National Institute for Health</i>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>polskich ekspertów w zakresie SM pt. „Standardy postępowania w nowoczesnym leczeniu objawowym w stwardnieniu rozsianym” Medical Guidelines. W wyżej wymienionym opracowaniu, ani żadnym innym nie ma informacji o odsetku pacjentów stosujących te leki w Polsce.</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia spastyczności w SM opublikowane przez NICE (National Institute for Health and Care Excellence) w dokumencie „Multiple sclerosis: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care” z 2004 a następnie uzupełnionym w październiku 2014 wskazują na stosowanie następujących leków: baklofen, gabapentin, tizanidyna, diazepam, klonazepam, dantrolen, a w razie nasilonej spastyczności pompy z baklofenowej, iniekcji z fenolu lub toksyny botulinowej.</p> <p>W zależności od nasilenia spastyczności oraz innych objawów SM indywidualnie wybierana jest monoterapia (jednym z powyższych leków) lub politerapia, którą stosuje się u 34,6-45,9%.</p> <p>Wg raportu opublikowanego na podstawie rejestru 21 000 chorych z SM leczonych w USA w leczeniu spastyczności o średnim i dużym nasileniu najczęściej stosowany jest baklofen u 42-53% chorych, tizanidyna (20-28%), gabapentyna (19-22%), diazepam (12-17%), klonazepam (11-12%), karbamazepina (7%).</p> <p>Do zmniejszania objawów spastyczności w SM w Polsce stosuje się najczęściej baklofen,</p>	<p>nerwów i korzeni np. fenolem lub alkoholem. Te ostatnio wymienione procedury uszkadzające struktury nerwowe wykonuje się jednak sporadycznie. W spastyczności segmentalnej lub uogólnionej zastosowanie mają pompy baklofenowe, które dystrybuują lek do przestrzeni podpajęczynówkowej rdzenia kręgowego. Powyższe procedury leczenia nasilonej spastyczności są kosztowne, wymagają szczególnych i drogich preparatów oraz odpowiedniej aparatury w celu ich zaaplikowania. Toksyna botulinowa jest lekiem stosowanym i zarejestrowanym do leczenia spastyczności kończyny górnej. W Europie jest w fazie rejestracji do leczenia spastyczności kończyny dolnej. W leczeniu spastyczności stosowane są dawki do 4 ampułek leku, które muszą być co 3-4 miesiące powtarzane, aby utrzymać uzyskany efekt terapeutyczny. Skuteczność stosowania pomp baklofenowych została udokumentowana w wielu badaniach chorych z SM. W jednym z badań porównywano skuteczność zastosowania pompy baklofenowej u 198 chorych z spastycznością w SM vs leczenie grupy 315 chorych przyjmujących leki doustne. Znamienne statystycznie większą poprawę uzyskano w grupie leczzonej baklofenem w zakresie spastyczności, skali jakości życia (SF-36) zmniejszenia bólu, skurczy i męczliwości.</p> <p>W chwili obecnej brak badań porównawczych skuteczności leczenia nasilonej spastyczności w przebiegu SM Sativexem vs toksyna botulinowa lub pompa baklofenowa.</p>	<p>Terapię wybiera się indywidualnie w zależności od nasilenia spastyczności i tolerancji leku. Powyższe leki stosować można w politerapii lub monoterapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Baklofen stosowany jest w dawce 20-100 mg na dobę a tinazydyna w dawce 4-24 mg na dobę. Baklofen jako agonista receptorów GABA B powoduje wiele objawów niepożądanych, takich jak senność zawroty głowy, zaburzenia świadomości, osłabienie siły mięśniowej, nudności, hipotonia. Objawy te występują u 63% chorych. •Tizanidyna jest agonistą receptora alfa-2-adrenergicznego i powoduje niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia rytmu serca, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej. •Tolperizon (Mydocalm) w dawce 150-450 mg jest to lek o słabszym działaniu i o wielu objawach niepożądanych (m.in. zaburzenia snu, niedociśnienie)." 	<p>alkoholu w okolicy nerwu), a przy spastyczności segmentalnej lub uogólnionej pompy baklofenowe, które podają lek do przestrzeni podpajęczynówkowej rdzenia kręgowego.</p> <p>Wskazania do pompy baklofenowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciężka spastyczność (Skala Ashwortha ≥ 3) pochodzenia rdzeniowego lub mózgowego • Spastyczność oporna na leczenie doustnym baklofenem lub objawy nietolerancji leku przy skutecznych dawkach • Brak utrwalonych przykurczów • Wiek >4 lat • Dobry efekt po podaniu bolusu baklofenowego • Brak iniekcji w okresie implantacji pompy • Brak uczulenia na baklofen • Współpraca i motywacja w dalszej rehabilitacji. <p>Pompy baklofenowe stosowane są jedynie u 1% chorych leczonych lekami przeciwspastycznymi.</p> <p>W leczeniu nasilonej spastyczności stosować też można uszkadzające metody chirurgiczne, takie jak neurotomia (np. nerwu kulszowego, zasłonowego i łonowego), miotomie, tenotomie, przecięcie strefy wejścia korzeni grzbietowych (DREZ-tonia) i rizotomia grzbietowa oraz operacja rdzenia kręgowego (mielotomia). Metody powyższe są stosowane u chorych z spastycznością w przebiegu SM bardzo rzadko."</p>	<p>and Care Excellence) w dokumencie "Multiple sclerosis: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care; clinical guideline" 2004 i uzupełnione w październiku 2014 wymieniają następujące leki o udokumentowanej skuteczności w leczeniu spastyczności: baklofen, gabapentyna, tizanidyna, diazepam, klonazepam, dantrolen. W przypadku nasilonej spastyczności raport NICE dodatkowo wymienia: pompy z baklofenem, miejscowe iniekcje z fenolu toksynę botulinową.</p> <p>Wg powyższych zaleceń Sativex może zostać przepisany przez specjalistę jeśli chory tego wymaga na warunkach finansowania terapii przez chorego (<i>individual funding request, IFR</i>).</p> <p>Uwagi analityków Agencji: Zaktualizowane wytyczne NICE z 2014 r. nie zalecają stosowania leku Sativex w leczeniu spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego ze względu na fakt, że nie jest to terapia efektywna kosztowo.]</p> <p>W zalecenia polskich ekspertów pt. „Standardy postępowania w nowoczesnym leczeniu objawowym w stwardnieniu rozsianym”, opublikowanym w Medical Guidelines w 2013 szeroko omówiono zalety i bezpieczeństwo stosowania Sativexu w leczeniu, jak również dokonano porównania tej terapii z innymi."</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	tizanidynę, benzodwuzepiny, tolperizon, gabapentynę. W nasilonej spastyczności ogniskowej można zastosować iniekcje toksyny botulinowej a przy spastyczności segmentarnej lub uogólnionej pompy baklofenowe , które podają lek do przestrzeni podpajęczynówkowej rdzenia kręgowego. Brak danych dotyczących częstości stosowania powyższych terapii w Polsce.”	Niemniej jednak wszystkie wymienione wyżej technologie są zarejestrowane do leczenia nasilonej spastyczności. W porównaniu z powyższymi Sativex jest technologią medyczną nieinwazyjną, bezpieczną względem obserwowanych objawów ubocznych jak również tańszą. Wg danych hiszpańskich roczne koszty leczenia jednego pacjenta z nasiloną spastycznością w przebiegu SM, nie reagującej na standardowe leczenie wynoszą 15 405 EURO.”			

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w leczeniu spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ*	CD*	Limit*	Wskazania objęte refundacją	PO*	DŚ*
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę										
Tizanidinum	Sirdalud MR, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 6 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990671410	144.0, Leki działające rozkurczowo na mięśnie szkieletowe - tizanidyna	44,24	54,14	43,56	Stwardnienie rozsiane	30%	23,65
	Tizanor, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990784486		21,98	29,04	29,04	Stwardnienie rozsiane	30%	8,71

*UCZ – urzędowa cena zbytu; CD – cena detaliczna; Limit – limit finansowania; PO – poziom odpłatności; DŚ – dopłata świadczeniobiorcy

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca ocenił, że najbardziej odpowiednim komparatorem dla wnioskowanego produktu leczniczego będzie standardowe postępowanie. Wykluczył zastosowanie, jako komparatora:

- rehabilitacji (ze względu na fakt, że zarejestrowanym wskazaniem produktu leczniczego Sativex jest użycie go jako uzupełnienia stosowanych u pacjenta leków przeciwspastycznych, po wcześniejszym potwierdzeniu braku ich skuteczności),
- farmakoterapii doustnej (ze względu na fakt, że produkt leczniczy Sativex jest stosowany jako uzupełnienie terapii przeciwspastycznej, która okazała się nieskuteczna),
- leczenia donaułowego (najczęściej stosowana jest pompa dooponowa, z baklofenem; zalecana w przypadku zaawansowanej spastyczności odpornej na inne formy terapii. Powodem dla którego wnioskodawca wykluczył zastosowanie jako komparatora baklofenowej pompy dokanałowej jest niska ilość pacjentów korzystających z tej formy terapii), oraz
- leczenia miejscowego (ze względu na fakt, że produkt leczniczy Sativex jest stosowany w spastyczności uogólnionej).

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Standardowe postępowanie. Sativex jest stosowany jako terapia dodatkowa do obecnie stosowanych u pacjentów leków przeciwspastycznych, po wcześniejszym potwierdzeniu braku ich skuteczności.	Wnioskodawca stwierdził, że nie jest możliwy dobór odpowiedniego komparatora. Z tego względu zdecydowano się na opisanie wszystkich dostępnych dowodów klinicznych pochodzących z badań kontrolowanych.	Wybór zasadny.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę w dniu 10.07.2014 r., odnaleziono przegląd systematyczny *Koppel 2014*, w którym jednym z punktów była ocena skuteczności leczenia kannabinoidami osób ze spastycznością w przebiegu stwardnienia rozsianego.

W wyniku przeszukiwania kontrolnego przeprowadzonego przez Agencję w dniach 09 oraz 11.12.2014 r., nie odnaleziono innych publikacji, które mogłyby zostać włączone do niniejszego opracowania.

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną kannabinoidów (w tym m.in. produktu leczniczego Sativex) w zmniejszaniu objawów spastyczności u osób ze stwardnieniem rozsianym

Badanie	Koppel 2014 ; Źródła finansowania: American Academy of Neurology
Metodyka	Cel: Ocena skuteczności medycznej marihuany w kilku neurologicznych jednostkach chorobowych (osoby ze stwardnieniem rozsianym, padaczką oraz zaburzeniami układu ruchowego). Uwaga analityków Agencji: w niniejszym opisie przeglądu systematycznego skupiono się na populacji osób ze stwardnieniem rozsianym oraz spastycznością leczonych produktem leczniczym Sativex (ang. <i>nabiximol</i>). Synteza wyników: jakościowa. Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: przeszukano bazy Medline, EMBASE, PsycINFO, Web of Science oraz Scopus (1948 r. – styczeń 2013 r.)
Kryteria selekcji	Populacja: osoby ze spastycznością w przebiegu stwardnienia rozsianego; Interwencja: produkt leczniczy Sativex (ang. <i>nabiximol</i>); Komparatory: nie określono; Punkty końcowe: redukcja spastyczności
Wyniki i wnioski	Włączone badania: 4 badania RCT (<i>Collin 2007</i> , <i>Collin 2010</i> , <i>Notcutt 2012</i> , <i>Wade 2004</i>), 1 badanie nierandomizowane (<i>Centone 2009</i>) oraz 1 badanie będące otwartą kontynuacją badania RCT (<i>Serpell 2013</i>). Kluczowe wyniki/wnioski autorów przeglądu: Produkt leczniczy Sativex jest prawdopodobnie skuteczny w redukcji objawów spastyczności ocenianych subiektywnie przez pacjentów w 6 tyg. leczenia oraz są prawdopodobnie nieskuteczne w redukcji objawów spastyczności ocenianych obiektywnie za pomocą służących do tego testów oraz skal. Wyniki zamieszczone w opisywanym przeglądzie opisano poniżej: <ul style="list-style-type: none"> • badanie <i>Wade 2004</i> oceniono jako badanie I klasy (w klasyfikacji AAN). Opisano, że nie wykazano różnic istotnych statystycznie, w subiektywnej ocenie najbardziej uciążliwych objawów SM (spastyczność, skurcz, problemy z pęcherzem moczowym, drżenia, ból) mierzonej w skali VAS, w 6 tygodniu obserwacji. Porównywano grupę przyjmującą lek oparty na naturalnych ekstraktach z kannabinoidów oraz grupę kontrolną (przyjmująca placebo) – wynik -5,93 [95% CI: -13,52; 1,65] p=0,124, • badanie <i>Collin 2007</i> opisano jako badanie II klasy (w klasyfikacji AAN). W badaniu odnotowano poprawę stanu spastyczności mierzoną w skali NRS, w grupie przyjmującej Sativex w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (różnica 0,52 punktu [95% CI: -1,029; -0,004], p=0,048), • badanie <i>Collin 2010</i> opisano jako badanie II klasy (w klasyfikacji ANN). W badaniu tym nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ilości osób, w poszczególnych grupach (naturalne ekstrakty z kannabinoidów vs placebo), które osiągnęły ≥ 30% poprawę odczuwania objawów spastyczności, mierzonych w skali NRS (0,23 punktu [b.d. na temat przedziału ufności] p=0,219), • badanie <i>Notcutt 2012</i> opisano jako badanie II klasy (w klasyfikacji AAN). W badaniu tym wykazano, że ryzyko względne (HR) przerwania leczenia było wyższe w grupie przyjmującej placebo w porównaniu do grupy otrzymującej Sativex – HR=0,335 [95% CI: 0,162; 0,691]. • badanie <i>Centone 2009</i> opisano jako badanie III klasy (w klasyfikacji ANN). W badaniu nie wykazano skuteczności, • badanie <i>Serpell 2013</i> opisano jako badanie III klasy (w klasyfikacji ANN). W badaniu nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników. Po wprowadzeniu poprawki Bonferroniego, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w analizie post-hoc.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia dowodów naukowych skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania terapii produktem leczniczym Sativex (badań pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz), wnioskodawca dokonał przeszukania następujących baz danych (data ostatniej aktualizacji wskazana w analizie wnioskodawcy: 10.07.2014 r.):

- Medline,
- EMBASE, oraz
- The Cochrane Library.

W celu odnalezienia raportów oceny technologii medycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz przeszukano:

- Center for Reviews and Dissemination, oraz
- Strony internetowe rządowych agencji zrzeszonych w INAHTA (ang. *The International Network of Agencies for Health Technology Assessment*).

Wnioskodawca wymienia również: referencje odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarki internetowe oraz rejestr badań klinicznych w systemach baz danych (www.clinicaltrials.gov). Dodatkowo przeszukano bibliografię prac poglądowych i oryginalnych pod kątem kontrolowanych badań klinicznych.

Analizy Agencji w przeszukaniu dnia 09.12.2014 r., nie odnaleźli innych publikacji, które powinny być włączone do analizy wnioskodawcy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci ze spastycznością o przebiegu ciężkim, wynikająca ze stwardnienia rozsianego, u których brak jest wystarczającej odpowiedzi na inne produkty lecznicze łagodzące spastyczność. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania na zdrowych ochotnikach lub w populacji pacjentów z innym wskazaniem, • 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. 	Brak uwag.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Produkt leczniczy Sativex. 	-	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Standardowe postępowanie. 	-	Brak uwag.
Punkty końcowe	Skuteczność w zakresie punktów końcowych oceniających wpływ interwencji na: <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, • ocena częstości, nasilenia skurczów oraz bólu, • ocena występowania zaburzeń snu oraz jego jakości, • ocena wpływu terapii na funkcje poznawcze/psychiczne, • ocena czasu do niepowodzenia 	-	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	leczenia, • ocena niepełnosprawności neurologicznej. Bezpieczeństwo leczenia: • poważne działania niepożądane, • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, • zdarzenia niepożądane ogółem, • poszczególne działania niepożądane.		
Typ badań	• Prospektywne, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (aktywną lub placebo).	• Badania bez randomizacji, • badania bez grupy kontrolnej, • badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu (dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny, a bo gdy wyn ki opublikowano jedynie na stronie clinicaltrials.gov).	Brak uwag.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 5 pierwotnych badań z randomizacją:

- *Notcutt 2012*: badanie dotyczące osób ze stwardnieniem rozsianym, którzy przyjmowali lek Sativex (z powodu spastyczności związanej ze stwardnieniem rozsianym), od minimum 12 tygodni. Porównywano skuteczność oraz bezpieczeństwo leku Sativex w grupie przyjmującej interwencję eksperymentalną z grupą kontrolną przyjmująca placebo (osoby te odstawiły aktywne leczenia na czas trwania badania),
- *Novotna 2011*: badanie oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo leku Sativex (w porównaniu do placebo), zastosowanego u osób ze stwardnieniem rozsianym oraz spastycznością w jego przebiegu, która nie jest dostatecznie kontrolowana przez dotychczasowe leczenie przeciwspastyczne,
- *Collin 2010*: badanie oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo leku – naturalnego ekstraktu z kannabinoidów (skład leku tożsamy z zawartością produktu leczniczego Sativex), w porównaniu do placebo. Interwencje zastosowane są u osób ze stwardnieniem rozsianym oraz spastycznością w jego przebiegu, która nie jest dostatecznie kontrolowana przez dotychczasowe leczenie przeciwspastyczne,
- *Collin 2007*: badanie oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo leku Sativex (w porównaniu do placebo), zastosowanego u osób ze stwardnieniem rozsianym oraz spastycznością w jego przebiegu, która nie jest dostatecznie kontrolowana przez dotychczasowe leczenie przeciwspastyczne ,
- *Wade 2004*: badanie oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo leku Sativex (w porównaniu do placebo), zastosowanego u osób ze stwardnieniem rozsianym oraz spastycznością w jego przebiegu.

W analizie wnioskodawcy korzystano również z badania *Wade 2010*. Jest to metaanaliza wykorzystująca wyniki trzech badań klinicznych (*Wade 2004*, *Collin 2007* oraz *Collin 2010*), dotycząca skuteczności oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Sativex stosowanego u osób ze spastycznością w przebiegu stwardnienia rozsianego. Wszystkie te badania zostały włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Jako źródła dowodów skuteczności praktycznej wskazano badania: *Flachenecker 2014*, *Koehler 2014*, *Serpell 2013*, *Garcia-Merino 2013* oraz *Wade 2006*. Opis tych badań znajduje się w analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziale 7. Efektywność praktyczna (str. 116-130).

W opracowaniu wnioskodawcy opisano również badanie *Aragona 2009*, jako badanie dotyczące efektów psychopatologicznych oraz kognitywnych stosowania terapeutycznego kannabinoidów w stwardnieniu rozsianym (przy opisie tej problematyki korzystano również częściowo z danych pochodzących z badań: *Wade 2004*, *Collin 2007*, *Novotna 2011*, *Notcutt 2012*). Badanie *Aragona 2009* to 8-tygodniowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie, przeprowadzone na 17 pacjentach wcześniej nieleczonych kannabinoidami (po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwspastycznej). Porównywano bezpieczeństwo w zakresie psychopatologicznym i kognitywnym w grupie przyjmującej Sativex w porównaniu do osób z grupy kontrolnej przyjmującej placebo.

Poniżej w tabeli znajduje się charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Notcutt 2012 Źródło finansowania: GW Pharma Ltd	<p>Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, zaślepienie.</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja blokowa.</p> <p>Zaślepienie: brak opisu.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: diagram.</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: 5 ośrodków w Wielkiej Brytanii.</p> <p>Okres obserwacji: 5 tygodni.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: brak informacji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> gr. 1: Sativex (2,7 mg delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC) + 2,5 mg kannabidiolu (CBD), w jednej rozpylonej dawce leku): kontynuacja leczenia sprzed włączenia do badania, gr. 2: placebo. <p>Dawkowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> opisano jako zgodne z wcześniejszym dawkowaniem leku przez pacjentów. <p>Okres trwania badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 tydzień: okres wprowadzający, 2-5 tygodni: okres interwencji (Sativex vs przerwanie leczenia produktem leczniczym Sativex). 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> osoby ze stwardnieniem rozsianym oraz spastycznością, przyjmujące Sativex \geq 12 tygodni przed włączeniem do badania (tolerujące ten lek oraz opisujące korzyści względem spastyczności z jego przyjmowania), jeżeli były przyjmowane inne leki przeciwspastyczne, musiało to być leczenie takie samo od \geq 3 miesięcy oraz podczas trwania badania. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> schorzenia przebiegające z objawami podobnymi do spastyczności lub o przebiegu, który może mieć wpływ na poziom spastyczności chorego, chory nie jest w stanie ocenić nasilenia objawów spastyczności lub nie może ich rozróżnić od innych objawów stwardnienia rozsianego, przyjmowanie toksyny botulinowej lub rimonabantu w okresie $<$ 3 miesięcy przed włączeniem do badania, osoby ze znaczącymi zaburzeniami działania nerek, wątroby oraz schorzeniami układu sercowo-naczyniowego. choroby przebiegające z drgawkami, znane z wywiadu (lub podejrzenie) uzależnienie od a alkoholu lub innych substancji. <p>Liczebność grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> gr.1 (eksperymentalna) – n=18, gr.2 (kontrolna) – n=18. 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> czas do niepowodzenia leczenia – definiowany jako: <ul style="list-style-type: none"> ✓ przerwanie leczenia przed 3 wizytą, lub ✓ pogorszenie objawów spastyczności (definiowane jako wzrost średniej wartości oceny spastyczności w skali NRS w ostatnich 7 dniach leczenia o co najmniej o 20 % i co najmniej o 1 punkt w stosunku do wartości wyjściowej), lub ✓ istotne klinicznie zwiększenie dawek innych leków przeciwspastycznych lub leków modyfikujących przebieg choroby (lub dodanie któregośkolwiek z nich do leczenia podczas trwania badania). <p>Drugorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Subject Global Impression of Change (SGIC), codzienna, subiektywna ocena stopnia nasilenia spastyczności w skali NRS, codzienna ocena zaburzeń snu w skali NRS, zmodyfikowana skala Ashworth'a, wskaźnik motoryki (ang. <i>Motricity Index</i>). <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane z podziałem na zdarzenia.
Novotna 2011 Źródło finansowania: GW Pharma Ltd	<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, podzielone na dwie fazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Faza A: 4 tyg., pojedyncze zaślepienie, Faza B: 12 tyg., podwójne zaślepienie. <p>Opis metody randomizacji: brak opisu randomizacji.</p> <p>Zaślepienie: brak opisu zaślepienia.</p>	<p>Faza A (4 tyg.)</p> <ul style="list-style-type: none"> Sativex (2,7 mg delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC) + 2,5 mg kannabidiolu (CBD), w jednej rozpylonej dawce leku): identyfikacja osób odpowiadających na leczenie. Dla osób mających brać udział w fazie B badania: redukcja w subiektywnym odczuwaniu spastyczności, w skali NRS, o \geq 20% - porównanie oceny sprzed oraz po 4 tyg. przyjmowania leku. 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> każdy typ stwardnienia rozsianego trwający \geq 6 miesięcy (ze spastycznością powiązaną z SM w wywiadzie od \geq 3 miesięcy), leczenie przeciwspastyczne oraz przyjmowanie leków modyfikujących przebieg choroby – niezmiennione od co najmniej 30 dni oraz przez okres badania, subiektywne odczuwanie spastyczności w skali 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> nasilenie spastyczności mierzone w skali NRS (ocenił na podstawie dzienników prowadzonych przez uczestników badania) – zmiana subiektywna nasilenia spastyczności po zakończeniu badania, w porównaniu ze stanem wyjściowym. <p>Drugorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> określono jako mnogie, drugorzędowe oceniane w badaniu punkty końcowe, nie

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Opis utraty chorych z badania: diagram.</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: 18 w Wielkiej Brytanii, 11 w Hiszpanii, 10 w Polsce, 8 w Czechach oraz 5 we Włoszech.</p> <p>Okres obserwacji: 19 tygodni.</p> <p>Podjęcie testowania hipotezy: do superiority.</p>	<p>Faza B (12 tyg. – wizyty co 4 tyg.):</p> <ul style="list-style-type: none"> gr. 1 (eksperymentalna): Sativex, gr. 2 (kontrolna): placebo. <p>Faza obserwacji (2 tyg. po zakończeniu leczenia)</p> <p>Dawkowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> maksymalnie 12 rozpyleń na dobę, pacjenci sami dochodzili do swojej optymalnej dobowej dawki leku, biorąc pod uwagę skuteczność oraz tolerancję. 	<p>NRS \geq 4/10 (w dniu wizyty kwalifikującej do udziału w badaniu),</p> <ul style="list-style-type: none"> dla osób mających brać udział w fazie B badania: redukcja w subiektywnym odczuwaniu spastyczności, w skali NRS, \geq 20% - porównanie oceny sprzed oraz po 4 tyg. przyjmowania leku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> schorzenia przebiegające z objawami podobnymi do spastyczności lub o przebiegu, który może mieć wpływ na poziom spastyczności chorego, używanie naturalnych wyciągów z kannabinoidów lub leków opartych na kannabinoidach - 30 dni przed włączeniem do badania, osoby z znaczącymi zaburzeniami psychiatrycznymi, osoby ze znaczącymi zaburzeniami działania nerek, wątroby oraz schorzeniami układu sercowo-naczyniowego. choroby przebiegające z drgawkami, znane z wywiadu (lub podejrzenie) uzależnienie od alkoholu lub innych substancji. <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>Faza A:</p> <ul style="list-style-type: none"> n=572. <p>Faza B:</p> <ul style="list-style-type: none"> gr. 1 (eksperymentalna): n=124, gr. 2 (kontrolna): n=117. 	<p>wymieniono jednak jakie.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane z podziałem na zdarzenia, skala depresji Becka – do wykrycia zmian nastrojów (w tygodniach: 0, 4 oraz 16).
<p>Collin 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GW Pharma Ltd</p>	<p>Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, zaślepienie.</p> <p>Opis metody randomizacji: brak opisu randomizacji.</p> <p>Zaślepienie: pojedyncze (uczestnicy) – brak opisu podwójnego zaślepienia.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: diagram.</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</p>	<ul style="list-style-type: none"> gr. 1 (eksperymentalna): Sativex (2,7 mg delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC) + 2,5 mg kannabidiolu (CBD) , gr. 2 (kontrolna): placebo. <p>Dawkowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> maksymalna dawka na godzinę: 3 rozpylenia, maksymalna dawka do doby: 24 rozpylenia, uczestnicy samo dochodzi do swojej optymalnej dobowej dawki, biorąc pod uwagę efekty, tolerancję na lek oraz maksymalną dozwoloną dawkę. <p>Okres trwania badania:</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> każdy typ stwardnienia rozsianego trwający \geq 6 miesięcy (ze spastycznością w wywiadzie od \geq 3 miesięcy, z takim samym leczeniem przeciw spastycznym od co najmniej 30 dni przed włączeniem do badania), niepowodzenie wcześniejszej terapii przeciwspastycznej, ocena spastyczności w skali NRS po 1 tygodniu interwencji (okresie wprowadzającym): min. 4/10 - spastyczność o średnim nasileniu). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> NRS użyty do subiektywnej oceny spastyczności – subiektywna zmiana nasilenia spastyczności: średni wynik z ostatnich 14 dni leczenia (lub z ostatnich 7 dni leczenia, jeżeli uczestnik zrezygnował z badania przed 50 dniem interwencji), w porównaniu ze stanem wyjściowym mierzonym na początku interwencji. <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> NRS 30% - przekroczenie progu 30% poprawy w

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>15 ośrodków w Wielkiej Brytanii oraz 8 w Czechach.</p> <p>Okres obserwacji: 15 tygodni.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: superiority.</p>	<ul style="list-style-type: none"> 1 tydzień – okres wprowadzający, 2-15 tydzień badania – okres leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> spastyczność niepowiązana ze stwardnieniem rozsianym, osoby z znaczącymi zaburzeniami psychiatrycznymi, osoby ze znaczącymi zaburzeniami działania nerek, wątroby oraz schorzeniami układu sercowo-naczyniowego. choroby przebiegające z drgawkami. <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> gr. 1 (eksperymentalna) – n=167, gr. 2 (kontrolna) – n=170. 	<p>subiektywnej ocenie spastyczności za pomocą skali NRS było określone jako odpowiedź na leczenie,</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena funkcjonowania: test przejścia 10 metrów, skala oceniająca ogólne funkcjonowanie – skala Barthel, CGIC (ang. <i>caregiver's global impression of change</i>) – subiektywna ocena opiekunów, ocena ciężkości badanych objawów (w tym spastyczności) zmodyfikowana skala Ashwortha, jakość życia mierzona za pomocą kwestionariuszy: EQ-5D oraz MSQoL-54. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane z podziałem na zdarzenia.
<p>Collin 2007</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GW Pharma Ltd</p>	<p>Badanie kliniczne III fazy, wieloośrodkowe, randomizowane, zaślepienie. Włączenie uczestników trwało od 04.2002 do 03.2004 r.</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja w schemacie 2:1.</p> <p>Zaślepienie: pojedyncze (uczestnicy) – brak opisu podwójnego zaślepienia.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: diagram.</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: 8 ośrodków w Wielkiej Brytanii.</p> <p>Okres obserwacji: 6 tygodni.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: superiority.</p>	<ul style="list-style-type: none"> gr. 1 (eksperymentalna): Sativex (2,7 mg delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC) + 2,5 mg kannabidiolu (CBD)), w jednej dawce rozpylonej leku), gr. 2 (kontrolna): placebo. <p>Dawkowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> maksymalna dawka na dobę: 48 rozpyleń. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek > 18 lat, udokumentowane rozpoznanie stwardnienia rozsianego, o stabilnym przebiegu przez ostatnie 3 miesiące, znacząca spastyczność w ≥ 2 grupach mięśniowych, w skali Ashwortha. niepowodzenie wcześniejszego leczenia przeciw spastycznemu, brak zmian w leczeniu w przeciągu 30 ostatnich dni przed włączeniem do badania oraz podczas jego trwania, używanie efektywnej antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> użycie leków tj. naturalnych wyciągów zawierających kannabinoidy i kannabinoidów syntetycznych (np. Marinol, nabilony) - podczas badania oraz przez 7 dni przed jego rozpoczęciem, psychozy lub poważne zaburzenia psychiatryczne (inne niż depresja), uzależnienie od alkoholu a bo innych substancji, poważne schorzenia układu sercowo-naczyniowego (włączając to słabo kontrolowane 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nasilenie spastyczności mierzone w skali NRS (oceniane na podstawie dzienników prowadzonych przez uczestników badania) – zmiana subiektywna nasilenia spastyczności po zakończeniu badania, w porównaniu ze stanem wyjściowym. <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> skala Ashworth'a, wskaźnik motoryki (ang. <i>Motricity Index</i>). <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. <p>Wizyty oraz ocena pacjentów odbywały się w 2., 4. oraz 6. tyg. badania.</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			nadciśnienie tętnicze krwi), <ul style="list-style-type: none"> • drgawki w wywiadzie, • ciąża, • nadwrażliwość na substancje zawarte w leku, • planowany wyjazd za granice kraju podczas trwania badania. <u>Liczebność grup:</u> <ul style="list-style-type: none"> • gr. 1 (eksperymentalna) – n=124, • gr. 2 (kontrolna) – n=65. 	
<p>Wade 2004</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GW Pharma Ltd</p>	<p>Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, zaślepienie.</p> <p>Opis metody randomizacji: permutacja blokowa.</p> <p>Zaślepienie: pojedyncze (uczestnicy) – brak opisu podwójnego zaślepienia.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: diagram.</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: 3 ośrodki w Wielkiej Brytanii.</p> <p>Okres obserwacji: 10 tygodni</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: brak informacji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • gr. 1 (eksperymentalna): Sativex (2,7 mg delta-9-tetrahydrokannabinolu (THC) + 2,5 mg kannabidiolu (CBD), w jednej dawce rozpylonej leku), • gr. 2 (kontrolna): placebo. <p>Dawkowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • maksymalna dzienna dawka leku: 120 mg (THC) oraz 120 mg (CBD) – nie więcej niż 20 mg w przeciągu każdego 3 godzin (tzn. nie więcej niż 44 rozpylenia na dobę oraz nie więcej niż 7 rozpyleń na każde 3 godziny), • pacjenci byli pouczani o przebiegu samodzielnego ustalania dawki optymalnej leku. <p>Okres trwania badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 tygodnie fazy z podwójnym zaślepieniem, • 4 tygodnie fazy jedynie aktywnego leczenia: zaproponowane również osobom z grupy przyjmującej placebo. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • klinicznie potwierdzone stwardnienie rozsiane, stabilne przez ostatnie 4 tyg. (bez nawrotów) oraz bez zmian w leczeniu przez ostatnie 4 tyg., • z głoszenie jednego z pięciu objawów docelowych, na odpowiednim poziomie nasilenia (spastyczność, skurcz, problemy z pęcherzem moczowym, drżenie, ból). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocenienie nasilenia jednego z pięciu objawów docelowych, mierzonych za pomocą skali analogowej VAS na mniej niż 50% maksymalnego nasilenia, • aktualne uzależnienie od a alkoholu (lub jego w przeszłości), • znaczące zaburzenia psychiczne (inne niż depresja związane z przebiegiem stwardnienia rozsianego), • poważne schorzenia układu sercowo-naczyniowego, • znacząca niewydolność nerek lub wątroby, • padaczka, • planowany wyjazd za granice kraju podczas trwania badania, • wzmożona ostrożność jest zalecana u pacjentów przyjmujących leki metabolizowane przez cytochrom P450 (tj. trójpierścieniowe leki antydepresyjne). <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gr. 1 (eksperymentalna) – n=80, • gr. 2 (kontrolna) – n=80. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiany w nasileniu objawu docelowego (mierzone w skali VAS). <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość spazmów, • ocena kluczowych objawów w skali VAS (spastyczność, skurcze, ból, funkcjonowanie pęcherza moczowego drżenie), • zmodyfikowana skala Ashworth'a, • skala Barthel, • zaburzenia snu (w skali VAS), • czas przejścia 10 metrów, • wskaźnik mobilności Rivermead. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane z podziałem na zdarzenia.

Poniżej w tabeli opisano skale oraz kwestionariusze użyte w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy oraz opisane w analizie klinicznej.

Tabela 14. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
<p>MSQoL-54</p> <p>Źródło: Opara 2006</p>	<p>Jest jedną z najczęściej używanych skal specyficznych służących do oceny jakości życia w stwardnieniu rozsianym (MSQoL – ang. <i>Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument</i>). Skala ta jest modyfikacją kwestionariusza SF-36. Dodano do niego 18 pytań specyficznych dla przebiegu stwardnienia rozsianego. Narzędzie składa się z 52 pozycji, zgrupowanych w 12 podskalach, oraz z 2 odrębnych pytań. Są to: wpływ choroby, ogólna satysfakcja z jakości życia, funkcje poznawcze, energia, ból, funkcje seksualne i sytuacja socjalna.</p>
<p>SF-36</p> <p>Źródło: Tylka 2009</p>	<p>Kwestionariusz SF-36 (ang. <i>Short Form Health Survey</i>), jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 elementów, tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, vitalność, funkcjonowanie socjalne, funkcjonowanie emocjonalne i zdrowie psychiczne. Wskaźnik jakości życia jest sumą punktów oceny wszystkich 8 skal jakości życia i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Różnice społeczne, kulturowe i pojęciowe są ogromne i dlatego należy dążyć do przystosowania narzędzia obcojęzycznego do specyfiki pojęć funkcjonujących w kraju, w którym ma być użyty.</p>
<p>Skala Barthel (ang. The Barthel activity of daily living index)</p> <p>Źródło: Załącznik nr 1 do Rozporządzenia MZ z dnia 23.12.2010 r.</p>	<p>Skala Barthel służy ocenie zdolności do samoobsługi 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. Wskaźnik ten jest powszechnie stosowany do oceny funkcjonalnej chorych po udarze mózgu, gdyż pozwala na ocenę zmiany w stanie funkcjonalnym, jest zwarty, prosty w konstrukcji i łatwy w użyciu.</p> <p>Poszczególne kryteria oceny przedstawiono poniżej (nazwy czynności i wartości punktowe):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spożywanie posiłków <ul style="list-style-type: none"> 0 = nie jest w stanie samodzielnie jeść 5 = potrzebuje pomocy w krojeniu, smarowaniu masłem itp. 10 = samodzielny, niezależny 2. Przemieszczanie się /z łóżka na krzesło i z powrotem/ siadanie <ul style="list-style-type: none"> 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 3. Utrzymanie higieny osobistej <ul style="list-style-type: none"> 0 = potrzebuje pomocy przy czynnościach osobistych 5 = niezależny przy myciu twarzy, czesaniu się, myciu zębów, goleniu się/z zapewnionymi pomocami/ 4. Korzystanie z toalety (WC) <ul style="list-style-type: none"> 0 = zależny 5 = potrzebuje trochę pomocy, ale może coś zrobić sam 10 = niezależny /zdejmowanie, zakładanie, ubieranie się, podcieranie się/ 5. Mycie, kąpiel całego ciała <ul style="list-style-type: none"> 0 = zależny 5 = niezależny /lub pod prysznicem/ 6. Poruszanie się /po powierzchniach płaskich/ <ul style="list-style-type: none"> 0 = nie porusza się lub < 50m. 5 = niezależny na wózku wliczając zakręty > 50 10 = spaceruje z pomocą /słowną lub fizyczną/ jednej osoby > 50 15 = niezależny /ale może potrzebować pomocy np. laski/ > 50 7. Wchodzenie i schodzenie po schodach <ul style="list-style-type: none"> 0 = nie jest w stanie 5 = potrzebuje pomocy /słownej, fizycznej, przenoszenia 10 = samodzielny 8. Ubieranie się / i rozbieranie/ <ul style="list-style-type: none"> 0 = zależny 5 = potrzebuje pomocy, ale może wykonywać część czynności bez pomocy 10 = niezależny / w zapinaniu guzików, zamka, sznurowadeł/ 9. Kontrolowanie stolca / zwieracza odbytu <ul style="list-style-type: none"> 0 = nie panuje nad oddawaniem stolca /lub potrzebuje lewatywy 5 = czasami popuszcza /zdarzenia przypadkowe/ 10 = panuje /utrzymuje stolec 10. Kontrolowanie moczu / zwieracza pęcherza moczowego <ul style="list-style-type: none"> 0 = nie panuje nad oddawaniem moczu lub cewnikowany i przez to niesamodzielny 5 = czasami popuszcza /zdarzenia przypadkowe 10 = panuje /utrzymuje moczu <p>Ogółem 0-100 punktów.</p>

Nazwa skali/kwestionariusza (skrótowo używane w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
Skala NRS Źródło: Farrar 2008	Skala NRS jest skalą numeryczną, stosowaną do oceny zjawisk narastających, np. bólu, spastyczności. Zaleca się stosowanie 11-stopniowej skali, w której wartość 0 stanowi zjawisko normalne, zaś 10 – najgorsze wyobrażalne nasilenie objawu. Skala ta jest skalą subiektywną
Skala Uszkodzeń Układu Nerwowego Kurtzkego (Skala EDSS – ang. Expanded Disability Status Scale) Źródło: Opara 2005, Kurtzke 1983	Skala EDSS służy do oceny stanu klinicznego chorego, opierając się na obecności objawów w typowym badaniu neurologicznym (obserwacje w każdym układzie czynnościowym). Zakres skali obejmuje 10 punktów opisujących sprawność pacjenta przy czym stopień niepełnosprawności pacjenta wzrasta wraz ze stopniem skali. 0 – norma 1 – całkowita wydolność ruchowa 1,5 – pełna wydolność przy obecnych minimalnych objawach neurologicznych 2 – dyskretna niewydolność ruchowa 2,5 – nieznaczna niewydolność ruchowa 3 – średniego stopnia niewydolność 3,5 – umiarkowana niewydolność ruchowa 4 – względnie duża 4,5 – średnio ciężka niewydolność ruchowa 5 – dość duża niewydolność, samodzielna lokomocja do 200 m 5,5 – ciężka niewydolność ruchowa, lokomocja do 100 m 6 – duża niewydolność, poruszający się o jednej kuli 6,5 – poruszający się o dwóch kulach 7 – bardzo duża niewydolność, poruszający się na wózku inwalidzkim, zdolny do samodzielnego przesiadania się 7,5 – niezdolny do samodzielnego przesiadania się 8 – prawie całkowita niezdolność, leżący, zdolny do samoobsługi 8,5 – leżący, częściowo zdolny do samoobsługi 9 – całkowita niezdolność, wymaga opieki 9,5 – niezdolny do połykania i mówienia 10 - zgon
Skala VAS Źródło: Waltz C.F., Strickland O.L., Lenz E.R., Measurement in Nursing and health research, Springer Publishing Company, 2010, str. 319-321	Skala VAS (ang. <i>Visual Analog Scale</i>) to wizualna skala analogowa, która służy do pomiaru intensywności, odczuwanej subiektywnie przez pacjenta. Najczęściej używaną formą jest 100 mm podziałka, gdzie 0 – oznacza brak mierzzonego objawu (np. bólu, spastyczności), a 100 - największe możliwe do wyobrażenia nasilenie objawu.
Wskaźnik motoryki (ang. Motricity Index) Źródło: Collin 1990	Wskaźnik sprawności motorycznej stosuje się do pomiaru siły w górnych i dolnych kończynach po udarze. Ważony wynik opiera się na 6-punktowej skali porządkowej <i>Medical Research Council</i> i służy do pomiaru maksymalnej izometrycznej siły mięśni. 0 oznacza brak ruchu, a 5 – normalny ruch.
Zmodyfikowana skala Ashworth'a Źródło: Bohannon 1986	Zmodyfikowana przez Bohannona i Smitha skala Ashwortha składa się z następujących sześciu stopni oceny napięcia mięśniowego: 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

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Włączone do analizy wnioskodawcy badania, były badaniami randomizowanymi, z podwójnie ślepą próbą (*Novotna 2001, Collin, 2010, Collin 2007, Wade 2004*) lub pojedynczo zaślepienie (*Notcutt 2012*). Wnioskodawca ocenił metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań przy użyciu skali Jadad oraz zgodnie z kryteriami *Cochrane* pod względem ryzyka popełnienia błędu systematycznego.

W ocenie jakości włączonych do opracowania badań RCT, przy pomocy skali Jadad, wnioskodawca uzyskał następujące wyniki:

- badanie *Notcutt 2012*: 2/5 (utrata trzech punktów wynikała z: braku opisu randomizacji, braku podwójnego zaślepienia próby oraz z braku opisu zaślepienia),
- badanie *Novotna 2011*: 3/5 (utrata dwóch punktów wynikała z: braku opisu randomizacji oraz braku opisu zaślepienia),
- badanie *Collin 2010*: 4/5 (utrata jednego punktu wynikała z braku opisu randomizacji),
- badanie *Collin 2007*: 4/5 (utrata jednego punktu wynikała z braku opisu randomizacji),
- badanie *Wade 2004*: 4/5 (utrata jednego punktu wynikała z braku opisu randomizacji).

W trzech badaniach testowano hipotezę superiority (*Novotna 2011, Collin 2010, Collin 2007*), natomiast w dwóch badaniach nie podano takiej informacji (*Notcutt 2012, Wade 2004*). Jedno z badań (*Novotna 2011*) było przeprowadzone częściowo na populacji polskiej. W trzech badaniach (*Novotna 2011, Collin 2010, Collin 2007*) wykonano analizę w populacji ITT (ang. *Intent-To-Treat population*). Dodatkowo, w badaniu *Collin 2010* wykonano również analizę na populacji PP (ang. *Per Protocol*). W pozostałych dwóch publikacjach (*Notcutt 2012, Wade 2004*) nie podano takiej informacji.

Jedno badanie kliniczne włączone do przeglądu systematycznego, zostało opisane jako badanie III fazy (*Collin 2007*). W przypadku pozostałych badań, w publikacjach źródłowych nie znaleziono takiej informacji.

Ocena jakości badań w ocenie analityków Agencji wyniosła:

- badanie *Notcutt 2012*: 3/5 (utrata dwóch punktów wynikała z: braku opisu randomizacji oraz z braku opisu zaślepienia),
- badanie *Novotna 2011*: 3/5 (utrata dwóch punktów wynikała z: braku podwójnego zaślepienia próby oraz z braku opisu zaślepienia),
- badanie *Collin 2010*: 3/5 (utrata dwóch punktów wynikała z: braku podwójnego zaślepienia próby oraz z braku opisu zaślepienia),
- badanie *Collin 2007*: 4/5 (utrata jednego punktu wynikała z braku opisu zaślepienia),
- badanie *Wade 2004*: 4/5 (utrata jednego punktu wynikała z braku opisu zaślepienia).

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- „stosunkowo niską jakość włączonych do analizy badań (ocenianych wg kryteriów *Cochrane*)”,
- „brak opracowań wtórnych zawierających pogłębioną analizę leku Sativex w niniejszym wskazaniu – niewielkie możliwości porównania wyników uzyskanych w niniejszej analizie z innymi opublikowanymi wynikami”,
- „dużą heterogeniczność włączonych badań, przede wszystkim pod względem konstrukcji badania (badanie *Novotna 2011* zakładało wstępną selekcję pacjentów, badanie *Notcutt 2012* skupione było na analizie efektów przerwania stosowania leku Sativex) oraz ocenianych punktów końcowych (duża różnorodność ocenianych punktów końcowych, konieczność przeliczania skali VAS na NRS, wyniki zbierane od pacjentów po różnym czasie w różnych badaniach), co uniemożliwiało przeprowadzenie szerokiej metaanalizy”,
- „problemy z interpretacją niektórych wyników, dość ubogi ich opis w publikacjach oraz różnice pomiędzy opublikowanymi wartościami a tymi otrzymanymi w niniejszej analizie”,
- „brak opublikowanych wartości parametrów statystycznych dla danych w poszczególnych grupach (Sativex, placebo)”,
- „maksymalne dawkowanie (ilość rozpyleń) zgodne z ChPL jedynie w przypadku badania *Novotna 2011* (maksymalnie 12 rozpyleń na dobę), w pozostałych badaniach maksymalna liczba rozpyleń była wyższa (*Collin 2007*: 48, *Collin 2010*: 24, *Wade 2004*: maks. 120 mg THC i 120 mg CBD, *Notcutt 2012*: brak informacji). Z drugiej jednak strony średnia liczba rozpyleń leku Sativex mieściła się w granicach wyznaczonych przez ChPL: w badaniu *Collin 2007*: Sativex – średnio 9,4 (SD=6,4); placebo – 14,7 (SD= 8,4); w badaniu *Collin 2010*: Sativex – średnio 8,5 (zakres 1-22), placebo 15,4 (zakres 2-23); w badaniu *Notcutt 2012*: średnio na początku badania 8,25, potem Sativex: 7,33, placebo: 9,17, co pozwoliło włączyć te prace do przeglądu. W przypadku badania *Wade 2004* średnia liczba rozpyleń leku Sativex przekraczała 12, lecz z wcześniej opisanych powodów badanie to również zostało włączone do analizy”.

Ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:

- Badanie *Wade 2004* zostało włączone do analizy wnioskodawcy, pomimo iż nie spełnia ono przyjętych kryteriów selekcji (niepowodzenie wcześniejszej terapii nie jest wymienione wśród kryteriów włączenia pacjentów do tego badania). Wnioskodawca wyjaśnił, że badanie włączono do przeglądu systematycznego w celu poszerzenia materiału dowodowego, ze względu na małą ilość dostępnych badań.
- Żadne, z włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy badań, nie odpowiadało w pełni założeniom ocenianego programu lekowego, w zakresie kryteriów włączania pacjentów oraz dawkowania leku. W tabeli poniżej przedstawiono w jakim zakresie oraz stopniu poszczególne badania są zgodne z tymi założeniami.

Tabela 15. Zakres zgodności włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy badań z założeniami wnioskowanego programu lekowego

Kryteria programu lekowego	Badanie				
	Wade 2004	Collin 2007	Collin 2010	Novotna 2011	Notcutt 2012
Kryteria włączenia					
Wiek ≥ 18 r.ż.	Nie określono	Tak	Nie określono	Nie określono	Nie określono
Potwierdzone rozpoznanie stwardnienia rozsianego wg kryteriów McDonalada z 2010 r.	Nie (kryteria włączenia: zdiagnozowane stwardnienie rozsiane - nie opisano wg jakich kryteriów)	Nie (kryteria włączenia: zdiagnozowane stwardnienie rozsiane - nie opisano wg jakich kryteriów)	Nie (kryteria włączenia: zdiagnozowane stwardnienie rozsiane - nie opisano wg jakich kryteriów)	Nie (kryteria włączenia: zdiagnozowane stwardnienie rozsiane - nie opisano wg jakich kryteriów)	Nie (kryteria włączenia: zdiagnozowane stwardnienie rozsiane - nie opisano wg jakich kryteriów)
Stan kliniczny oceniany w skali EDSS od 6.0.	Nie	Nie	Nie (charakterystyka wyjściowa pacjentów: średni wyn k dla skali EDSS w momencie rozpoczęcia badania, wynosił wśród uczestników średnio 6.0)	Nie (charakterystyka wyjściowa pacjentów: średni wynik dla skali EDSS w momencie rozpoczęcia badania, wynosił wśród uczestników średnio 6.0)	Nie (charakterystyka wyjściowa pacjentów: średni wynik dla skali EDSS w momencie rozpoczęcia badania, wynosił wśród uczestników średnio 7.0)
Potwierdzona, trwająca ≥ 3 m-ce spastyczność (MAS > 2 w zmodyfikowanej skali Ashworth'a), w co najmniej 3 grupach mięśniowych.	Nie	Nie (kryteria włączenia: znacząca spastyczność, ≥ 2 w skali Ashworth'a, w ≥ 2 gr. mięśniowych)	Nie (kryteria włączenia: spastyczność trwająca ≥ 3 m-cy)	Nie (kryteria włączenia: spastyczność trwająca ≥ 3 m-cy)	Nie
Nasilenie spastyczności w skali NRS > 4	Nie (kryteria włączenia: ≥ 50% max. nasilenia objawu kluczowego w skali VAS – do woboru m.in. spastyczność)	Nie	Nie (kryteria włączenia: NRS ≥ 4)	Nie (kryteria włączenia: NRS ≥ 4)	Nie
Nieskuteczność trwającego ≥ 3 miesiące leczenia przeciwspastycznego, w max. tolerowanych dawkach w terapii skojarzonej (lub monoterapii w przypadku nietolerancji baklofenu lub tyzanidyny).	Nie (niepowodzenie wcześniejszej terapii nie jest wymienione wśród kryteriów włączenia pacjentów do badania)	Nie (kryteria włączenia: po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciwspastycznego – bez zmian w dawkowaniu czy przyjmowanych lekach przez 30 dni przed włączeniem oraz w trakcie trwania badania)	Nie (kryteria włączenia: po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciwspastycznego - bez zmian w dawkowaniu czy przyjmowanych lekach przez 30 dni przed włączeniem oraz w trakcie trwania badania; charakterystyka wyjściowa pacjentów: po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciwspastycznego, m.in. baklofenem oraz tyzanidyną)	Nie (kryteria włączenia: po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciwspastycznego – bez zmian w dawkowaniu czy przyjmowanych lekach przez 30 dni przed włączeniem oraz w trakcie trwania badania; charakterystyka wyjściowa pacjentów: po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciwspastycznego, m.in. baklofenem oraz tyzanidyną)	Nie (kryteria włączenia: spastyczność leczona ≥ 12 tyg. produktem leczniczym Sativex – osoby, które przyjmowały dodatkowo inne leki przeciwspastyczne (61% osób biorących udział w badaniu), m.in. baklofen lub tyzanidyna – bez zmian w dawkowaniu czy przyjmowanych lekach przez 3 miesiące przed włączeniem oraz w trakcie trwania badania)
Odczucie bólowe, którego największe nasilenie w przebiegu spastyczności wynosiło ≥ 3 w skali VAS.	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Dawkowanie					
Maksymalna dobową dawkę leku: 12 rozpyleń.	Nie (średnia uzyskana podczas badania: dokładna wartość niemożliwa do odczytania – dane przedstawione na wykresie wskazują, że średnia liczba rozpyleń/dzień leku Sativex przekraczała 12)	Nie (średnia uzyskana podczas badania: 9,4)	Nie (średnia uzyskana podczas badania: 8,5)	Tak (średnia uzyskana podczas badania: 8,3)	Nie określono (średnia uzyskana podczas badania: 8,25)

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie skuteczności, w przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (OR – ang. *Odds Ratio*) oraz wartości p. Przyjęto 95% przedział ufności (95% CI). Syntezę ilościową wyników wykonano przy użyciu stałego modeli danych (ang. *fixed effects model*), a w przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$, $p > 0,1$), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonane przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effects model*). Dane ciągłe przedstawiano w formie: średniej, średniej różnicy (MD – ang. *Mean Difference*, przy pojedynczym przedstawieniu badań), bądź średniej ważonej różnicy (WMD – ang. *Weighted Mean Difference* – jako wynik metaanalizy) oraz wartości p. W przypadku, gdy w publikacji wartość p określona była jako $< 0,05$, MD wyliczano dla $p = 0,049$. Do wykonania analizy wnioskodawcy użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2 oraz arkusza Excel 2010.

Wnioskodawca zaznaczył, że:

- badania *Wade 2004*, *Collin 2007* i *Collin 2010* charakteryzowała stosunkowo podobna konstrukcja (choć także i istotne różnice, przede wszystkim w przypadku badania *Wade 2004*, w którym pacjenci włączeni do badania nie musieli być po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, zaś istnienie spastyczności było tylko jednym z 5 analizowanych objawów stwardnienia rozsianego – większość pacjentów (87,5%) zgłosiła jednak spastyczność). Zdecydowano o przeprowadzeniu metaanalizy na wynikach tylko z tych publikacji (w zakresie pokrywających się punktów końcowych),
- wyniki w skali Ashwortha/zmodyfikowanej skali Ashwortha nie zostały objęte metaanalizą, gdyż w każdym z badań były inne założenia oceny: w badaniu *Wade 2004* oceniano 8 grup mięśniowych w zmodyfikowanej skali Ashwortha, w badaniu *Collin 2007* oceniano w skali Ashwortha jedynie grupy mięśniowe, które w momencie rozpoczęcia badania charakteryzowały się wynikiem powyżej 2, zaś w badaniu *Collin 2010* analizowano 20 grup mięśniowych w zmodyfikowanej skali Ashwortha,
- publikacją uzupełniającą jest metaanaliza *Wade 2010*, wykonana na oryginalnych danych, z której także czerpano informacje i ekstrahowano wyniki.

Przyjęte przez wnioskodawcę założenia przy wykonywaniu metaanaliz:

- w przypadku badania *Collin 2010*, w którym wyniki z oryginalnej publikacji dotyczą 14 tygodnia leczenia, dla porównania odsetka pacjentów osiągających odpowiedź w skali NRS powyżej 30% wykorzystano także dane z publikacji *Wade 2010*, w której podano wyniki uzyskane przez pacjentów po 6 tygodniach leczenia,
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź w skali NRS powyżej 30% w badaniu *Wade 2004* został opublikowany w metaanalizie z 2010 r.,
- wyniki z badania *Wade 2004* podane w skali VAS przeliczono na skalę NRS poprzez przekształcenie liniowe dzieląc wyniki przez 10,
- przyjęto założenie, że w badaniu *Wade 2004* wszyscy pacjenci cierpieli na spastyczność.

Uwagi analityków Agencji

Dla metaanaliz wnioskodawcy w odniesieniu do punktu końcowego: zmiana oceny spastyczności w skali VAS/NRS, zmiany w zakresie funkcjonowania pacjenta - skala Barthel, zmiany w zakresie bólu i skurczy oraz zmiany w zakresie zaburzeń snu, nie opisano metodyki wyznaczenia wartości SE, w związku z czym nie było możliwe zweryfikowanie poprawności oszacowań dla tego parametru, a co za tym idzie poprawności oszacowań wyników metaanaliz. W związku z powyższym dla ww. punktów końcowych nie przedstawiono wyników metaanaliz wnioskodawcy.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności, zaczerpnięte z badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (*Wade 2004*, *Collin 2007*, *Collin 2010*, *Novotna 2011*, *Notcutt 2012*) oraz z metaanalizy *Wade 2010*, dla poszczególnych punktów końcowych w ocenianych obszarach: spastyczność, ocena motoryki i mobilności, funkcjonowanie, jakość życia, ocena zmiany stanu zdrowia (z punktu widzenia pacjenta, opiekuna, lekarza oraz ocenianego za pomocą skali VAS/NRS), skurcze/ból, zaburzenia snu, funkcje poznawcze/psychiczne oraz inne.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Spastyczność

Ocena „spastyczności” została przedstawiona za pomocą:

- zmiany oceny spastyczności w skali NRS (lub skali VAS przekształconej liniowo przez podzielenie wartości przez 10) – w badaniach: *Wade 2004* (wyniki po 6 tyg. leczenia oraz wyniki pomiędzy dwoma pierwszymi i dwoma ostatnimi tygodniami leczenia), *Collin 2007*, *Collin 2010*, *Wade 2010*, *Novotna 2011*, *Notcutt 2012*,
- zmiany oceny spastyczności w zmodyfikowanej skali Ashwortha – w badaniach: *Wade 2004*, *Collin 2007*, *Collin 2010*, *Novotna 2011*, *Notcutt 2012*,
- liczby (odsetka) pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% poprawę w zakresie spastyczności w skali NRS (NRS 30%) – w badaniach: *Wade 2004*, *Collin 2007*, *Collin 2010*, *Novotna 2011*, oraz
- liczby (odsetka) pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 50% poprawę w zakresie spastyczności w skali NRS (NRS 50%) – w badaniu *Novotna 2011*.

Istotnie statystycznie wyniki, wskazujące na większą skuteczność produktu leczniczego Sativex względem placebo, wykazano dla:

- zmiany oceny spastyczności w skali VAS/NRS, w badaniach: *Wade 2004* (wynik po 6 tyg.: MD=-2,28; wyniki pomiędzy dwoma pierwszymi i dwoma ostatnimi tygodniami leczenia: MD=-1,84), *Collin 2007* (MD=-0,55), *Novotna 2011* (MD=-0,83),
- zmiany oceny spastyczności w skali VAS/NRS: w metaanalizie 3 badań (*Wade 2004*, *Collin 2007*, *Collin 2010*) wykonanej w badaniu *Wade 2010* (wynik po 6 tyg.: MD=-0,32; wynik uzyskany na koniec badania: MD=-0,33),
- liczby (odsetka) pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% poprawę (zmiana istotna klinicznie) w zakresie spastyczności w skali NRS – w badaniach: *Collin 2007* (OR=2,38 [95%CI: 1,19; 4,78]), *Novotna 2011* (OR=2,73 [95%CI: 1,59; 4,69]) oraz w obu metaanalizach przeprowadzonych przez wnioskodawcę na podstawie badań *Wade 2004*, *Collin 2007* oraz *Collin 2010* (z opcją badania *Collin 2010* - wyniki uzyskane z danych zebranych na koniec badania OR=1,62 [95%CI: 1,15; 2,28]; z opcją badania *Collin 2010* – wyniki z 6 tyg.: OR=1,57 [95%CI: 1,11; 2,23]).

Komentarz analityków Agencji – ocena spastyczności

Zgodnie z zapisami ocenianego projektu programu lekowego, odpowiedź na leczenie zdefiniowana jest jako redukcja spastyczności ocenianej w skali MAS o 1 punkt lub więcej oraz w skali NRS o 2 punkty lub więcej w stosunku do wartości wyjściowej, po 4-tygodniowym okresie terapii.

Należy zaznaczyć, iż żadne z włączonych do przeglądu systematycznego badań nie odpowiadało w pełni ocenianemu projektowi programu lekowego. Analizując dane z poszczególnych badań przedstawionych w poniższej tabeli (*Wade 2004*, *Collin 2007*, *Collin 2010*, *Novotna 2011*, *Notcutt 2012*) dla grupy pacjentów otrzymujących Sativex, w odniesieniu do oceny spastyczności w skali VAS/NRS, tylko w jednym badaniu *Wade 2004* (wynik po 6 tyg.; skala VAS przeliczona na NRS) uzyskano redukcję wyniku o więcej niż 2 punkty, tj. średnia redukcja wyniosła 3,12 punkty, przy czym należy zwrócić uwagę na niewielką liczbę pacjentów, dla których oceniano ten punkt końcowy oraz fakt, iż niepowodzenie wcześniejszej terapii nie zostało wymienione wśród kryteriów włączenia pacjentów do tego badania. Również w fazie A badania *Novotna 2011*, dla której wyników nie przedstawiono w tabeli poniżej, średnia punktacja w skali NRS po 4 tygodniach leczenia preparatem Sativex zmniejszyła się o 3,01 punktu, co wskazują na poprawę spastyczności. W jednym badaniu *Notcutt 2012* odnotowano wzrost punktacji w skali NRS średnio o 1 punkt w grupie pacjentów stosujących Sativex, oraz średnio o 1,21 punktu w grupie placebo, przy czym wynik ten uzyskano również dla niewielkiej liczby pacjentów – wzrost punktacji sugeruje pogorszenie spastyczności w obu badanych grupach, należy przy tym zauważyć, iż konstrukcja tego badania skupia się na ocenie efektów przerwania stosowania leku Sativex (do badania włączano osoby ze stwardnieniem rozsianym oraz spastycznością, przyjmujące Sativex \geq 12 tygodni przed włączeniem do badania).

W odniesieniu do wyników uzyskanych w skali Ashwortha/zmodyfikowanej skali Ashwortha, redukcję powyżej 1 punktu uzyskano dla jednego badania *Collin 2010* tj. średnia redukcja punktacji wyniosła 2,17 pkt. w grupie pacjentów przyjmujących Sativex. W badaniu *Novotna 2011* oraz *Notcutt 2012* odnotowano wzrost średniej punktacji zarówno w grupie stosującej Sativex jak i w grupie placebo, co sugeruje pogorszenie stanu pacjentów w obu grupach – należy przy tym zauważyć, iż w badaniu *Novotna 2011* selekcjonowano pacjentów pod względem wstępnej odpowiedzi na leczenie, zaś w badaniu *Notcutt 2012* skupiono się na ocenie efektów odstawienia.

Powyższe wnioskowanie obarczone jest niepewnością ze względu na różny czas pomiaru ww. parametrów we włączonych do analizy wnioskodawcy badaniach (projekt programu lekowego zakłada pomiar punktacji w skali MAS oraz NRS po 4 tygodniach terapii), a także ze względu na ich różną metodykę. W badaniu *Wade 2004* oraz *Collin 2007* – podano wyniki po 6 tyg. trwania interwencji, w badaniu *Collin 2010* – podano wyniki po 14 tyg. trwania interwencji, w badaniu *Novotna 2011* – podano wyniki po 12 tygodniach trwania

badania (faza B badania (12 tyg.), która nastąpiła po fazie A badania (4 tyg. przyjmowania preparatu Sativex) – za wyjściową wartość oceny spastyczności w skali NRS przyjęto średni wynik uzyskany przez danego uczestnika w ostatnim tygodniu trwania fazy A), natomiast w badaniu *Notcutt 2012* podano wyniki po 4 tyg. leczenia (należy zaznaczyć, że w tym badaniu badano wpływ odstawienia produktu leczniczego Sativex na pacjentów, który przyjmowali go od co najmniej 12 tyg., przed włączeniem do badania).

Tabela 16. Zmiany w punkcie końcowym „spastyczność” – porównanie Sativex vs placebo (skala VAS/NRS oraz skala Ashwortha/zmodyfikowana skala Ashwortha)

Badanie	Sativex		Placebo		MD	Wartość p #
	N	Średnia	N	Średnia		
Zmiana oceny spastyczności w skali VAS/NRS						
<i>Wade 2004^d</i>	19	-3,12	18	-0,84	-2,28^a	0,001
<i>Wade 2004^b</i>	19	-1,70	18	0,142	-1,84^b	0,009
<i>Collin 2007</i>	120	-1,18	64	-0,63	-0,55^e	0,048
<i>Collin 2010</i>	166	-1,05	169	-0,82	-0,23 [#]	0,219
<i>Novotna 2011</i>	124	-0,19	117	0,64	-0,83[#]	0,0002
<i>Notcutt 2012</i>	18	1,00	18	1,21	-0,21 [#]	0,720
<i>Wade 2010* (metaanaliza)</i>	356	-1,30	296	-0,97	-0,33^e	0,026
<i>Wade 2010* (metaanaliza)</i>	356	-1,27	296	-0,95	-0,32^e	0,026
Zmiana oceny spastyczności w skali Ashwortha/zmodyfikowanej skali Ashwortha						
<i>Wade 2004</i>	73	-0,37	70	-0,59	0,22	0,548
<i>Collin 2007^c</i>	120	-0,64	64	-0,53	-0,11	0,218
<i>Collin 2010^d</i>	166	-2,17	169	-2,01	-0,16 [#]	0,857
<i>Novotna 2011</i>	124	0,08	117	1,83	-1,75 [#]	0,094
<i>Notcutt 2012^d</i>	18	1,11	18	1,64	-0,53 [#]	0,862

^a wynik po 6 tyg., odpowiedzi udzielane w szpitalu (*Wade 2004*) (skala VAS przeliczona na NRS poprzez przekształcenie liniowe (podzielenie wyników na 10); dane z publikacji: MD=-22,80, [95%CI: -35,52; -10,07]; p=0,001); ^b wyniki pomiędzy dwoma pierwszymi i dwoma ostatnimi tygodniami leczenia (*Wade 2004*) (skala VAS przeliczona na NRS poprzez przekształcenie liniowe - podzielenie wyników na 10); dane z publikacji: MD=-18,40, [95%CI: -31,81; -5,01], p=0,009); ^c wyniki w skali Ashworth; ^d wyniki jako suma wartości uzyskanych na poszczególnych mięśniach (w badaniu *Notcutt 2012* brak szczegółowego opisu); ^e Wartość MD oszacowane przez wnioskodawcę różni się od tej podanej w publikacji: *Collin 2007* MD=-0,52, [95%CI: -1,029; -0,004]; *Wade 2010* dane uzyskane na koniec badania MD=-0,32, [95%CI: -0,61; 0,04], p=0,026; *Wade 2010* dane uzyskane w 6 tygodniu badania MD=-0,31, [95%CI: -0,59, -0,04], p=0,026); # dane uzyskane z publikacji źródłowej; * dane uzyskane na koniec badania; ** dane uzyskane w 6 tygodniu badania;

Tabela 17. Zmiany w punkcie końcowym „spastyczność” – porównanie Sativex vs placebo (NRS 30% oraz NRS 50%)

Badanie	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n(%)	N	n(%)		
Liczba (odsetek) pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% poprawę w zakresie spastyczności w skali NRS						
<i>Wade 2004</i>	70	31 (44,3)	63	21 (33,3)	1,59 [0,79; 3,22]	0,1974
<i>Collin 2007</i>	120	48 (40,0)	64	14 (21,9)	2,38 [1,19; 4,78]	0,0146
<i>Collin 2010^a</i>	166	51 (30,7)	169	42 (24,9)	1,34 [0,83; 2,17]	0,2309
<i>Collin 2010^b</i>	166	44 (26,5)	169	38 (22,5)	1,24 [0,75; 2,05]	0,3925
		Metaanaliza ^a			1,62 [1,15; 2,28]	0,006
		Metaanaliza ^b			1,57 [1,11; 2,23]	0,01
<i>Novotna 2011^c</i>	124	92 (74,2)	117	60 (51,3)	2,73 [1,59; 4,69]	0,0003
Liczba (odsetek) pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 50% poprawę w zakresie spastyczności w skali NRS						
<i>Novotna 2011^d</i>	124	56 (45,2)	117	39 (33,3)	1,65 [0,98; 2,78]	0,06

^a wyniki uzyskane z danych zebranych na koniec badania/ metaanaliza dla opcji a; ^b wyniki dla danych z 6 tygodnia/metaanaliza dla opcji b; ^c wyliczone z procentów; ^d wyniki na koniec badania.

Ocena motoryki i mobilności

„Ocena motoryki oraz mobilności” została zaprezentowana za pomocą następujących punktów końcowych:

- wskaźnika motoryki (ang. *Motricity Index*) – w badaniach: *Collin 2007*, *Novotna 2011*,
- czasu przejścia 10 metrów – w badaniach: *Wade 2004*, *Collin 2010*, *Novotna 2011*, *Notcutt 2012*,
- oceny zręczności manualnej – testu 9 otworów i 9 kołków – w badaniu *Wade 2004*.

Dla żadnego z ww. punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami. Przy czym należy zwrócić uwagę na fakt, iż w odniesieniu do punktu końcowego:

- wskaźnik motoryki: w przypadku badania *Novotna 2011*, zaprezentowane w publikacji źródłowej wyniki sugerują pogorszenie się motoryki w obu badanych grupach (należy przy tym zauważyć, iż w badaniu *Novotna 2011* selekcionowano pacjentów pod względem wstępnej odpowiedzi na leczenie), natomiast w przypadku badania *Collin 2007* wyniki sugerują poprawę tego parametru w oby badanych grupach, przy czym lepszy wynik uzyskano dla grupy Sativex względem placebo.

- czas przejścia 10 metrów: w badaniu *Notcutt 2012* uzyskano pogorszenie wyników w stosunku do wartości wyjściowej zarówno w grupie pacjentów otrzymujących Sativex jak i w grupie pacjentów przyjmujących

placebo (przy tym zauważyć, iż w badaniu *Notcutt 2012* skupiono się na ocenie efektów odstawienia). W pozostałych 2 badaniach (*Wade 2004*, *Collin 2010*) wynik uległ poprawie zarówno w grupie pacjentów otrzymujących Sativex jak i placebo, natomiast w 1 badaniu (*Novotna 2011*) wynik uległ poprawie jedynie w grupie pacjentów otrzymujących Sativex.

- ocena zręczności manualnej (test 9 otworów i 9 kołków): według badania *Wade 2004*, wynik uległ poprawie jedynie w grupie pacjentów otrzymujących Sativex.

Tabela 18. Zmiany w zakresie ruchomości – porównanie Sativex vs placebo

Badanie	Sativex		Placebo		MD #	Wartość p #
	N	Średnia	N	Średnia		
Wskaźnik motoryki (ang. Motricity Index)						
<i>Collin 2007 (ramiona)^a</i>	120	3,91	64	2,61	1,30	0,766
<i>Collin 2007 (nogi)^a</i>	120	5,71	64	1,85	3,86	0,054
<i>Novotna 2011 (ramiona)</i>	124	-10,5	117	-8,58	-1,92	0,630
<i>Novotna 2011 (nogi)</i>	124	-3,24	117	-4,21	0,97	0,439
Czas przejścia 10 metrów [sekundy]						
<i>Wade 2004</i>	38	-2,78	47	-0,74	-2,04 [†]	0,070
<i>Collin 2010^{c,d}</i>	166	-1,0	169	-0,5	0,0	0,624
<i>Novotna 2011^d</i>	124	-0,13	117	3,22	-3,35 [†]	0,069
<i>Notcutt 2012</i>	18	3,46	18	5,24	-1,78	0,808
Ocena zręczności manualnej – test 9 otworów i 9 kołków [sekundy]						
<i>Wade 2004</i>	66	-0,47	65	0,38	-0,85 [†]	0,162

^a wyniki dla mięśni objętych spastycznością (6 grup mięśniowych); ^b dane uzyskane z publikacji źródłowej różnią się od obliczeń wnioskodawcy (czas przejścia 10 metrów: *Wade 2004*: MD=-2,35; *Novotna 2011* MD=-3,34; ocena zręczności manualnej: *Wade 2004*: MD=-0,52); ^c wyniki podane jako mediana; ^d nie podano jednostki czasu; # dane uzyskane z publikacji źródłowej chyba, że wskazano inaczej.

Funkcjonowanie

Ocena „funkcjonowania” została zaprezentowana za pomocą skali Barthel w badaniach *Wade 2004*, *Collin 2010* oraz *Novotna 2011*.

Według autorów badania *Novotna 2011* wykazano istotną statystycznie przewagę produktu leczniczego Sativex względem placebo w odniesieniu do oceny wg skali Barthel (MD= 2,04, p=0,0067). Należy przy tym zauważyć, iż interpretacja wyniku z tego badania *Novotna 2011* jest utrudniona ze względu na fakt, iż w publikacji źródłowej nie przedstawiono dokładnego opisu oraz nie przedstawiono danych uzyskanych dla poszczególnych grup.

Wyniki uzyskane na podstawie badań *Wade 2004* oraz *Collin 2010* nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 19. Zmiany w zakresie funkcjonowania pacjenta (skala Barthel) – porównanie Sativex vs placebo

Badanie	Sativex		Placebo		MD #	Wartość p #
	N	Średnia	N	Średnia		
<i>Wade 2004^a</i>	78	-0,38	77	0,09	-0,47	0,087
<i>Collin 2010</i>	166	-0,43	169	-0,27	-0,16 ^b	0,867
<i>Novotna 2011</i>	124	b.d.	117	b.d.	2,04	0,0067

^a max wartość wskaźnika = 20 punktów; ^b dane uzyskane z publikacji źródłowej różnią się od szacowań wnioskodawcy (według *Collin 2010* wartość MD=-0,15); # wartości uzyskano z publikacji źródłowych, chyba że wskazano inaczej.

Jakość życia

Ocena „jakości życia” została zaprezentowana za pomocą:

- kwestionariusza EQ-5D – w badaniach: *Collin 2010*, *Novotna 2011*,
- kwestionariusza MSQoL-54 – w badaniu *Collin 2010*, oraz
- kwestionariusza SF-36 – w badaniu *Novotna 2011*.

W żadnym z ocenianych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami.

Tabela 20. Zmiany w zakresie jakości życia - porównanie produktu leczniczego Sativex vs placebo

Badanie	Obszar oceny	Sativex		Placebo		MD *#	Wartość p #
		N	Średnia	N	Średnia		
Kwestionariusz EQ-5D							
<i>Collin 2010</i>	wskaźnik	166	0,03	169	0,01	0,02	0,175
	VAS		4,29		2,87		
<i>Novotna 2011</i>	wskaźnik	124	-0,03	117	-0,05	0,02	0,284
	VAS		-1,99		-3,24		
Kwestionariusz MSQoL-54							
<i>Collin 2010</i>	fizyczny	166	5,10	169	6,61	-1,51	0,549
	psychiczny		-0,05		3,04		

Badanie	Obszar oceny	Sativex		Placebo		MD **#	Wartość p #
		N	Srednia	N	Srednia		
Kwestionariusz SF-36							
Novotna 2011 ^a	I	124	0,30	117	0,76	-0,46	0,782
	II		-0,31		0,98	-1,29 ^b	0,658
	III		-0,05		-5,06	5,01	0,060
	IV		1,20		-0,12	1,32	0,442
	V		-1,17		-3,35	2,18 ^b	0,306
	VI		-0,97		-0,32	-0,65	0,840
	VII		-1,26		1,53	-2,79 ^b	0,343
	VIII		-2,20		-2,94	0,74	0,683

* dodatnia różnica oznacza przewagę leczenia Sativexem; ^a obszary oceny: I - funkcjonowanie fizyczne, II - ograniczenie roli w odniesieniu do problemów fizycznych, III - ból, IV - ogólna ocena stanu zdrowia, V - witalność, VI - funkcjonowanie społeczne, VII - ograniczenie roli w odniesieniu do problemów emocjonalnych, VIII - zdrowie psychiczne; ^b dane z publikacji źródłowej różnią się od oszacowań wnioskodawcy (wartość MD różni się od tej podanej w publikacji – nie więcej niż 0,01 punktu); # dane uzyskane z publikacji źródłowej o ile nie zaznaczono inaczej.

Ocena zmiany stanu zdrowia

Pacjent

Ocenę zmiany stanu zdrowia, z perspektywy pacjenta przedstawiono za pomocą:

- całościowej oceny zmiany stanu zdrowia przez pacjenta – pacjenci określający swój stan zdrowia jako „lepszy” – w badaniach: *Collin 2010*, *Notcutt 2012*,
- całościowej oceny zmiany stanu zdrowia przez pacjenta – pacjenci określający swój stan zdrowia jako „bez zmian” oraz „gorszy lub dużo gorszy” – w badaniu *Notcutt 2012*, oraz
- całościowej oceny zmiany stanu zdrowia przez pacjenta – w badaniach: *Wade 2004*, *Collin 2007*, *Collin 2010*,

uzyskanych przez przeprowadzenie takich ocen jak: *Patient's Global Impression of Change*, *Subject Global Impression of Change* oraz skali VAS.

Istotnie statystycznie wyniki, wskazujące na przewagę produktu leczniczego Sativex względem placebo, wykazano dla:

- całościowej oceny zmiany stanu zdrowia przez pacjenta w badaniu *Notcutt 2012*, gdzie pacjenci rzadziej w grupie Sativex względem placebo określali swój stan zdrowia jako „gorszy lub dużo gorszy” (OR=0,25 [95%CI: 0,06, 1,00]);
- całościowej oceny zmiany stanu zdrowia przez pacjenta w badaniach *Wade 2004* (OR=2,10 [95%CI: 1,03; 4,28]) oraz *Collin 2010* (OR=1,64 [95%CI: 1,02; 2,62]) – dane zaczerpnięte z metaanalizy *Wade 2010*.

Dodatkowo, punkt końcowy dotyczący oceny zmiany stanu zdrowia z punktu widzenia pacjenta, analizowano w badaniu *Novotna 2011*. Jednak wyniki te są trudne do interpretacji ze względu na brak dokładnego opisu oraz brak przedstawienia danych uzyskanych dla poszczególnych grup (podano jedynie różnicę po 16 tygodniach). Według autorów publikacji, uzyskany wynik świadczy o istotnej statystycznie przewadze leczenia produktem Sativex względem placebo (MD=1,70, p=0,023).

Dla pozostałych ocenianych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 21. Zmiany w zakresie stanu zdrowia z punktu widzenia pacjenta - porównanie Sativex vs placebo

Badanie	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p #
	N	n(%)	N	n(%)		
Całościowa ocena zmiany stanu zdrowia przez pacjenta – pacjenci określający swój stan zdrowia jako „lepszy”						
<i>Collin 2007</i>	120	66 (55**)	64	31 (48)	1,30 [0,71; 2,39]	0,396
<i>Notcutt 2012^d</i>	18	6	18	5	1,30 [0,31; 5,39] ^d	0,718 ^d
Całościowa ocena zmiany stanu zdrowia przez pacjenta – pacjenci określający swój stan zdrowia jako „bez zmian” oraz „gorszy lub dużo gorszy”						
<i>Notcutt 2012^a</i>	18	6 (33)	18	1 (6)	8,50 [0,90; 80,3]	0,061
<i>Notcutt 2012^b</i>	18	6 (33)	18	12 (67)	0,25 [0,06, 1,00]^c	0,050^c
Całościowa ocena zmiany stanu zdrowia przez pacjenta - dane zaczerpnięte z metaanalizy z publikacji <i>Wade 2010</i>						
<i>Wade 2004</i>	72	31 (43,1)	68	18 (26,5)	2,10 [1,03; 4,28]	0,041
<i>Collin 2007</i>	116*	66 (56,9)	64	31 (48,4)	1,41 [0,76; 2,59]	0,277
<i>Collin 2010</i>	141*	72 (51,1)	144*	56 (38,9)	1,64 [1,02; 2,62]	0,039

*różnice w ilości pacjentów w poszczególnych grupach w stosunku do ITT; ** w publikacji wynik 57%; # oszacowania wnioskodawcy chyba, że zaznaczono inaczej; ^a wyn ki dla „stan bez zmian”; ^b wyniki dla „gorszy lub dużo gorszy”; ^c obliczenia własne analityków Agencji przy użyciu programu *Review Manager 5.1*: OR=0,25 [95%CI: 0,0625, 0,9996] p=0,0499 – wynik istotny statystycznie); ^d liczbę pacjentów w każdej z grup policzono na podstawie wyników podanych w badaniu *Notcutt 2012* dla pacjentów określających swój stan jako „bez zmian” oraz „gorszy” lub „dużo gorszy” (wyn k odbiega od przedstawionego w publikacji OR=4,55 [90% CI: 1,59; 14,00], p=0,017).

Opiekun

Ocenę zmiany stanu zdrowia, z perspektywy opiekuna przedstawiono za pomocą:

- całościowej oceny zmiany stanu zdrowia przez opiekuna – opiekunowie określający stan swoich podopiecznych jako lepszy (w badaniu *Collin 2010* w zakresie „ogólnej oceny” oraz „łatwości przenoszenia”; w badaniu *Notcutt 2012* w zakresie „funkcjonowanie” oraz „łatwości przenoszenia”),
- całościowej oceny zmiany stanu zdrowia przez opiekuna – opiekunowie określający stan swoich podopiecznych jako pogarszający się (w badaniu *Notcutt 2012* w zakresie „funkcjonowanie” oraz „łatwości przenoszenia”) oraz
- zmiany w zakresie stanu zdrowia z punktu widzenia opiekuna (w badaniu *Novotna 2011* w zakresie „funkcjonowanie” oraz „łatwości przenoszenia”),

uzyskanych przez przeprowadzenie oceny za pomocą kwestionariusza *Caregiver's Global Impression of Change*.

Wyniki uzyskane na podstawie badań *Collin 2010* oraz *Notcutt 2012* sugerują, iż opiekunowie częściej określali stan zdrowia swoich podopiecznych otrzymujących Sativex jako „lepszy”, jednakże wynik nie jest istotny statystycznie. Ponadto analiza wyników badania *Notcutt 2012*, wykazała że opiekunowie nieistotnie statystycznie rzadziej określali stan zdrowia swoich podopiecznych jako „pogarszający się” w grupie Sativex niż w grupie placebo. Należy przy tym zauważyć, że w badaniu *Notcutt 2012* jedynie część opiekunów wypełniła kwestionariusz, co może wpływać na wiarygodność uzyskanych wyników.

Ponadto w analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki z badania *Novotna 2011*, przy czym podkreślono, że w badaniu wyniki podano w sposób niepozwalający na jednoznaczną interpretację ze względu na brak dokładnego opisu, a także brak przedstawienia danych uzyskanych dla poszczególnych grup. Z opisu przedstawionego w badaniu można wnioskować, że wynik porównania wypada korzystnie dla Sativex, względem placebo w punkcie końcowym dotyczącym zmiany w zakresie stanu zdrowia z punktu widzenia opiekuna, w zakresie „funkcjonowanie”. Z kolei dla punktu końcowego zmiany w zakresie stanu zdrowia z punktu widzenia opiekuna, w zakresie „łatwość przenoszenia” nie uzyskano istotnych statystycznie wyników.

Tabela 22. Zmiany w zakresie stanu zdrowia z punktu widzenia opiekuna - porównanie Sativex vs placebo

Badanie	Składowa	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p#
		N	n(%)	N	n(%)		
Całościowa ocena zmiany stanu zdrowia przez opiekuna – opiekunowie określający stan swoich podopiecznych jako lepszy							
<i>Collin 2010</i>	Ogólna ocena	166	b.d.	169	b.d.	1,25*	0,270*
	Łatwość przenoszenia		b.d.		b.d.	1,578*	0,066*
<i>Notcutt 2012</i> ^a	Funkcjonowanie	10	3	14	0	13,53 [0,61; 297,90]	0,099
	Łatwość przenoszenia		3		2	2,57 [0,34; 19,34]	0,359
Całościowa ocena zmiany stanu zdrowia przez opiekuna – opiekunowie określający stan swoich podopiecznych jako pogarszający się							
<i>Notcutt 2012</i>	Funkcjonowanie	10	7 (70)	14	14 (100)	0,07 [0,00; 1,63]	0,0986
	Łatwość przenoszenia		7 (70)		12 (86)	0,39 [0,05; 2,92]	0,3589

^a liczbę pacjentów w każdej z grup policzono na podstawie wyników podanych w badaniu *Notcutt 2012* dla pacjentów określających swój stan jako „pogarszający się”. W publikacji źródłowej przedstawiono inne wyniki (dla składowej „funkcjonowanie” – OR=18,55 [90%CI: 3,94; 118,77], p=0,001; dla składowej „łatwość przenoszenia” – OR=3,44 [90%CI: 0,95; 13,72], p=0,115); * dane uzyskane z publikacji źródłowej, w odniesieniu do parametru OR nie podano przedziału ufności; # oszacowania wnioskodawcy chyba, że zaznaczono inaczej.

Lekarz

Ocenę zmiany stanu zdrowia z punktu widzenia lekarza przedstawiono za pomocą całościowej oceny zmiany stanu zdrowia pacjenta, za pomocą wyników uzyskanych podczas przeprowadzenia *Physician Global Impression of Change*. Wyniki w badaniu *Novotna 2011*, zostały podane w sposób trudny do interpretacji ze względu na brak dokładnego opisu, brak przedstawienia danych uzyskanych dla poszczególnych grup oraz brak wskazania, co dokładnie oznaczają wskazane wartości. Z opisu przedstawionego w publikacji wynika jednak, że porównanie w sposób istotny statystycznie przemawia na korzyść Sativexu.

VAS/NRS

W badaniu *Wade 2004* przedstawiono ogólne wyniki w skali VAS, dla wszystkich pięciu objawów kluczowych (spośród których uczestnicy na początku badania wybierali ten, który dla nich jest najbardziej uciążliwy w przebiegu stwardnienia rozsianego): spastyczność, skurcze, funkcjonowanie pęcherza moczowego, ból, drżenie). Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Skurcze/ból

Ocenę skurczy/bólu zaprezentowano za pomocą:

- stopnia nasilenia skurczy w skali VAS przekształconej na skalę NRS – w badaniu *Wade 2004* (wyniki pomiędzy dwoma pierwszymi i dwoma ostatnimi tygodniami leczenia),
- stopnia nasilenia skurczy w skali NRS – w badaniu *Collin 2010*,
- stopnia nasilenia bólu w skali VAS przekształconej na skalę NRS – w badaniu *Wade 2004* (wyniki po 6 tyg. leczenia oraz wyniki pomiędzy dwoma pierwszymi i dwoma ostatnimi tygodniami leczenia),
- stopnia nasilenia bólu w skali NRS – w badaniu *Collin 2010*,
- stopnia nasilenia skurczy w skali VAS przekształconej na skalę NRS – w badaniu *Wade 2004* (wyniki po 6 tyg. leczenia),
- stopnia nasilenia częstości skurczy w skali VAS przekształconej na skalę NRS – w badaniu *Wade 2004* (wyniki pomiędzy dwoma pierwszymi i dwoma ostatnimi tygodniami leczenia),
- stopnia nasilenia częstości skurczy w skali NRS – w badaniach *Collin 2007* i *Novotna 2011*.

Jedynie w przypadku danych pochodzących z badania *Novotna 2011* dotyczących częstości skurczy w skali NRS, uzyskane wyniki wskazują istotną statystycznie większą skuteczność produktu leczniczego Sativex od placebo (MD=-2,59).

Tabela 23. Zmiany w zakresie bólu i skurczy - porównanie Sativex vs placebo

Badanie	Obszar oceny	Sativex		Placebo		MD	Wartość p ^d
		N	Średnia	N	Średnia		
<i>Wade 2004</i> ^b	Nasilenie skurczy *	20	-2,167	18	-2,159	-0,008 ^c	0,992
<i>Collin 2010</i>	Nasilenie skurczy	166	-0,86	169	-0,85	-0,01 ^d	0,955
<i>Wade 2004</i> ^e	Ból*	18	-1,144	18	-2,017	0,87	0,360
<i>Wade 2004</i> ^f			-0,983		-1,987	1,00	0,243
<i>Collin 2010</i>	Ból	166	-1,22	169	-1,14	-0,08 ^d	0,763
<i>Wade 2004</i> ^e	Skurcze*	20	-2,650	18	-2,120	-0,53	0,464
<i>Wade 2004</i> ^f	Częstość skurczy *		-2,141		-2,014	-0,127	0,869
<i>Collin 2007</i>	Częstość skurczy**	120	-0,39	64	-0,22	-0,17 ^d	0,141
<i>Novotna 2011</i>	Częstość skurczy	124	-0,03	117	2,56	-2,59^e	0,005

^a wynik po 6 tygodniach, odpowiedzi udzielane w szpitalu; ^b wyniki pomiędzy dwoma pierwszymi i dwoma ostatnimi tygodniami leczenia; ^c w analizie wnioskodawcy podano wartość MD=-0,01, natomiast prawidłowa wartość to 0,008; ^d dane ekstrapolowane z publikacji źródłowej; ^e wartość MD wskazana w publikacji różni się od tej oszacowanej przez wnioskodawcę – MD według publikacji wynosi -2,53; * skala VAS przeliczona na NRS poprzez przekształcenie liniowe (podzielenie wyników na 10); ** średni wynik częstości skurczy (oceny codziennie)

Zaburzenia snu

Ocenę zaburzeń snu przedstawiono za pomocą:

- jakość snu mierzona w skali VAS przekształconej na skalę NRS – w badaniu *Wade 2004*,
- jakość snu mierzona w skali NRS – w badaniu *Collin 2010*,
- ilość snu mierzona w skali VAS przekształconej na skalę NRS – w badaniu *Wade 2004*,
- samopoczucie przy budzeniu mierzone w skali VAS przekształconej na skalę NRS – w badaniu *Wade 2004*,
- zaburzenia snu mierzone w skali NRS – w badaniach *Novotna 2011*, *Notcutt 2012*.

Istotnie statystycznie wyniki, wskazujące na większą skuteczność produktu leczniczego Sativex od placebo, wykazano dla następujących punktów końcowych:

- jakość snu mierzona w skali VAS przekształconej na skalę NRS – w badaniu *Wade 2004* (MD=-0,71), oraz
- zaburzenia snu mierzone w skali NRS – w badaniach *Novotna 2011* (MD=-0,88).

W innych przypadkach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 24. Zmiany w zakresie zaburzeń snu (przedstawienie zbiorcze) - porównanie produktu leczniczego Sativex vs placebo

Badanie	Obszar oceny	Sativex		Placebo		MD	Wartość p ^b
		N	Średnia	N	Średnia		
<i>Wade 2004</i>	Jakość snu*	79	-1,669	77	-0,960	-0,71	0,047
<i>Collin 2010</i>	Jakość snu	166	-0,70	169	-0,62	-0,08 ^a	0,764
<i>Wade 2004</i>	Ilość snu*	79	-1,393	77	-0,940	-0,453	0,198
	Samopoczucie przy budzeniu*	79	-0,956	77	-0,820	-0,136	0,717
<i>Novotna 2011</i>	Zaburzenia snu	124	-0,13	117	0,75	-0,88^b	<0,0001
<i>Notcutt 2012</i>	Zaburzenia snu	18	0,60	18	1,24	-0,64 ^b	0,271

* skala VAS przeliczona na NRS poprzez przekształcenie liniowe (podzielenie wyników na 10); ^a Wartość MD oszacowana przez wnioskodawcę różni się od tej podanej w publikacji: MD=-0,07); ^b dane ekstrapolowane z publikacji źródłowej.

Funkcje poznawcze/psychiczne

W analizie wnioskodawcy zaprezentowano także wyniki oceniające funkcje poznawcze/psychiczne za pomocą skali depresji Becka (Wade 2004, Novotna 2011), AMIPB ang. *Adult Memory and Information Processing Battery Test of Attention* (Wade 2004), oraz GQH ang. *General Health Questionnaire* (Wade 2004). W żadnym analizowanym badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami.

Inne

Z innych ocenianych punktów końcowych, w ramach badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, wykazano istotną statystycznie różnicę, wskazującą na większą skuteczność produktu leczniczego Sativex względem placebo, w przypadku sprawności neurologicznej mierzonej skalą *Guy's Neurological Disability Scale* (MD=1,81, p=0,048).

Dodatkowo, w badaniu *Notcutt 2012* (badanie efektów odstawienia), analiza ryzyka niepowodzenia leczenia wykazała istotną statystycznie korzyść z terapii lekiem Sativex względem placebo (HR=0,335 [90%CI: 0,162; 0,691]; p=0,013).

3.3.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa

3.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa pochodzą z badań włączonych do analizy skuteczności tj. *Collin 2007*, *Collin 2010*, *Notcutt 2012*, *Novotna 2011* i *Wade 2004*, a także z badania *Aragona 2009*, gdzie raportowano zdarzenia niepożądane w postaci zaburzeń psychopatologicznych i kognitywnych.

Wyniki analizy bezpieczeństwa, ze względu na sposób raportowania zdarzeń niepożądanych w badaniach, przedstawiono w podziale na:

- zdarzenia niepożądane, jakie wystąpiły w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*),
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse event*).

Osobno przedstawiono zdarzenia niepożądane w postaci zaburzeń psychopatologicznych i kognitywnych. Dla większości punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzono metaanalizy, jedynie dla badania *Notcutt 2012* wyniki przedstawiono rozdzielnie, ze względu na odmienną konstrukcję badania oraz dla badania *Aragona 2009*, ze względu na ujęcie w nim tylko punktów końcowych dotyczących zaburzeń psychopatologicznych i kognitywnych.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Zdarzenia niepożądane, jakie wystąpiły w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*)

Tabela 25. Zdarzenia niepożądane, jakie wystąpiły w trakcie leczenia

Punkt końcowy	Badanie	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	p	
		n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane ogółem	<i>Collin 2007</i>	102 (82,3%)	124	46 (70,8%)	65	1,92 (0,95; 3,88)	0,071	
	<i>Collin 2010</i>	156 (93,4%)	167	132 (77,6%)	170	4,08 (2,01; 8,30)	0,0001	
	<i>Novotna 2011</i>	66 (53,2%)	124	57 (48,7%)	117	1,20 (0,72; 1,99)	0,4843*	
	Metaanaliza						2,04 (1,00; 4,19)	0,052
	<i>Notcutt 2012</i>	15 (83,3%)	18	14 (77,8%)	18	1,43 (0,27; 7,55)	0,675	
Poważne zdarzenia niepożądane**	<i>Collin 2007</i>	4 (3,2%)	124	3 (4,6%)	65	0,69 (0,15; 3,18)	0,633	
	<i>Notcutt 2012</i>	1 (5,6%)	18	0	18	3,17 (0,12; 83,17)	0,49	
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	<i>Wade 2004</i>	3 (3,8%)	80	1 (1,3%)	80	3,08 (0,31; 30,24)	0,335	
	<i>Collin 2007</i>	6 (4,8%)	124	2 (3,1%)	65	1,60 (0,31; 8,17)	0,571	
	<i>Collin 2010</i>	9 (5,4%)	167	5 (2,9%)	170	1,88 (0,62; 5,73)	0,267	
	<i>Novotna 2011</i>	8 (6,5%)	124	0 (0,0%)	117	17,15 (0,98; 300,49)	0,052	
	Metaanaliza						2,78 (1,27; 6,10)	0,01
	<i>Notcutt 2012</i>	1 (5,5%)	18	8 (44,4%)	18	0,07 (0,01; 0,68)	0,021	

Punkt końcowy		Badanie	Sativex	Placebo	OR	p		
Zaburzenia układu nerwowego	Collin 2010	115 (68,9)	167	57 (33,5)	170	4,38 (2,78; 6,92)	<0,00001	
	Novotna 2011	19 (15,3)	124	15 (12,8)	117	1,23 (0,59; 2,55)	0,578	
	Metaanaliza					2,40 (0,69; 8,33)	0,17	
	Notcutt 2012	6 (33,3%)	18	6 (33,3%)	18	1,00 (0,25; 4,00)	1,00	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Collin 2010	53 (31,7%)	167	17 (10,0%)	170	4,18 (2,30; 7,61)	<0,00001
		Novotna 2011	4 (3,2%)	124	0 (0,0%)	117	8,78 (0,47; 164,81)	0,147
		Metaanaliza					4,37 (2,44; 7,85)	<0,00001
	Senność	Collin 2010	24 (14,4%)	167	7 (4,1%)	170	3,91 (1,64; 9,34)	0,002
		Novotna 2011	4 (3,2%)	124	1 (0,01%)	117	3,87 (0,43; 35,11)	0,230
		Metaanaliza					3,90 (1,73; 8,78)	0,001
	Ból głowy	Novotna 2011	2 (1,6%)	124	5 (4,3%)	117	0,37 (0,07; 1,93)	0,237
	Spastyczność mięśni	Collin 2010	17 (10,2%)	167	13 (7,6%)	170	1,37 (0,64; 2,92)	0,416
		Novotna 2011	3 (2,4%)	124	4 (3,4%)	117	0,70 (0,15; 3,20)	0,646
		Metaanaliza					1,20 (0,61; 2,34)	0,60
	Notcutt 2012	2 (11,1%)	18	3 (17,3%)	18	0,63 (0,09; 4,28)	0,632	
	Neuralgia nerwu trójdzielnego	Notcutt 2012	0 (0,0%)	18	2 (11,1%)	18	0,18 (0,01; 3,99)	0,277
	Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	Collin 2010	76 (45,5%)	167	48 (28,2%)	170	2,12 (1,35; 3,34)	0,001
Novotna 2011		18 (14,5%)	124	9 (7,7%)	117	2,04 (0,88; 4,74)	0,098	
Metaanaliza					2,10 (1,41; 3,13)	0,0003		
Notcutt 2012		4 (22,2%)	18	9 (50,0%)	18	0,29 (0,07; 1,21)	0,089	
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	Zmęczenie	Collin 2010	42 (25,1%)	167	32 (18,8%)	170	1,45 (0,86; 2,44)	0,162
		Novotna 2011	6 (4,8%)	124	1 (1,2%)	117	5,90 (0,70; 49,76)	0,103
		Metaanaliza					1,63 (0,99; 2,67)	0,06
	Notcutt 2012	2 (11,1%)	18	0 (0,0%)	18	5,61 (0,25; 125,46)	0,277	
	Uczucie słabości	Collin 2010	26 (15,6%)	167	11 (6,5%)	170	2,67 (1,27; 5,59)	0,009
Ból	Notcutt 2012	2 (11,1%)	18	7 (38,9%)	18	0,20 (0,03; 1,13)	0,068	
Zaburzenia pracy żołądka i jelit	Collin 2010	58 (34,7%)	167	34 (20,0%)	170	2,13 (1,30; 3,48)	0,003	
	Novotna 2011	18 (14,5%)	124	12 (10,3%)	117	1,49 (0,68; 3,24)	0,319	
	Metaanaliza					1,92 (1,27; 2,91)	0,002	
	Notcutt 2012	3 (16,7%)	18	2 (11,1%)	18	1,60 (0,23; 10,95)	0,632	
Zaburzenia pracy żołądka i jelit	Nudności	Collin 2010	53 (31,7%)	167	17 (10,0%)	170	4,18 (2,30; 7,61)	<0,00001
		Novotna 2011	5 (4,0%)	124	2 (1,7%)	117	2,42 (0,46; 12,70)	0,298
		Metaanaliza					3,93 (2,24; 6,89)	<0,00001
	Suchość w ustach	Collin 2010	24 (14,4%)	167	7 (4,1%)	170	3,91 (1,64; 9,34)	0,002
		Novotna 2011	4 (3,2%)	124	1 (1,2%)	117	3,87 (0,43; 35,11)	0,230
		Metaanaliza					3,90 (1,73; 8,78)	0,001
	Biegunka	Novotna 2011	3 (2,4%)	124	6 (5,1%)	117	0,46 (0,11; 1,88)	0,279
Notcutt 2012		2 (11,1%)	18	1 (5,6%)	18	2,13 (0,18; 25,78)	0,554	
Zaburzenia ucha i	Zawroty głowy o	Collin 2010	19 (11,4%)	167	7 (4,1%)	170	2,99 (1,22; 7,31)	0,016

Punkt końcowy		Badanie	Sativex		Placebo		OR	p
błędnika	ośrodkowym charakterze (ang. vertigo)	Novotna 2011	7 (5,6%)	124	1 (1,2%)	117	6,94 (0,84; 57,30)	0,072
		Metaanaliza					3,53 (1,56; 7,98)	0,002
Infekcje (zakażenia i zarażenia pasożytnicze)		Collin 2010	37 (22,2%)	167	37 (21,8%)	170	1,02 (0,61; 1,71)	0,931
		Novotna 2011	19 (15,3%)	124	26 (22,2%)	117	0,63 (0,33; 1,22)	0,172
		Metaanaliza					0,85 (0,57; 1,27)	0,43
		Notcutt 2012	6 (33,3%)	18	1 (5,6%)	18	8,50 (0,90; 80,03)	0,061
Infekcje (zakażenia i zarażenia pasożytnicze)	Infekcje dróg moczowych	Collin 2010	19 (11,4%)	167	21 (12,4%)	170	0,91 (0,47; 1,76)	0,782
		Novotna 2011	9 (7,3%)	124	12 (10,3%)	117	0,68 (0,28; 1,69)	0,412
		Metaanaliza					0,82 (0,48; 1,40)	0,48
	Katar	Notcutt 2012	3 (16,7%)	18	0 (0,0%)	18	8,35 (0,40; 174,51)	0,171
		Novotna 2011	4 (3,2%)	124	3 (2,6%)	117	1,27 (0,28; 5,78)	0,760
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Collin 2010	24 (14,4%)	167	15 (8,8%)	170	1,73 (0,88; 3,44)	0,115
		Novotna 2011	18 (14,5%)	124	18 (15,4%)	117	0,93 (0,46; 1,90)	0,850
		Metaanaliza					1,29 (0,79; 2,10)	0,31
		Notcutt 2012	6 (33,3%)	18	5 (27,8%)	18	1,30 (0,31; 5,39)	0,718
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni	Novotna 2011	7 (5,6%)	124	8 (6,8%)	117	0,82 (0,29; 2,32)	0,702
		Notcutt 2012	3 (16,7%)	18	2 (11,1%)	18	1,60 (0,23; 10,95)	0,632
	Ból pleców	Novotna 2011	5 (4,0%)	124	4 (3,4%)	117	1,19 (0,31; 4,53)	0,802
		Notcutt 2012	3 (16,7%)	18	1 (5,6%)	18	3,40 (0,32; 36,27)	0,311
	Sztywność mięśniowo-szkieletowa	Notcutt 2012	2 (11,1%)	18	1 (5,6%)	18	2,13 (0,18; 25,78)	0,554
	Zaburzenia psychiatryczne		Collin 2010	28 (16,8%)	167	18 (10,6%)	170	1,70 (0,90; 3,21)
Novotna 2011			13 (10,5%)	124	7 (6,0%)	117	1,84 (0,71; 4,79)	0,211
Metaanaliza					1,74 (1,03; 2,96)	0,04		
Notcutt 2012			0 (0,0%)	18	3 (16,7%)	18	0,12 (0,01; 2,50)	0,171
Zaburzenia psychiatryczne	Obniżenie nastroju	Notcutt 2012	0 (0,0%)	18	2 (11,1%)	18	0,18 (0,01; 3,99)	0,277

*Obliczenia Agencji

**SAEs raportowane były także w badaniu Collin 2010, jednakże nie podano odsetków SAEs wśród osób przyjmujących placebo, a jedynie dla grupy Sativexu: SAEs wystąpiły u 15 osób (9%) – 4 uznano za zdarzenia związane z leczeniem (treatment-related AEs). Odnotowano 2 zgony z powodów niewykrytych nowotworów.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych, jakie wystąpiły w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events) wykazały, że **istotnie statystycznie częściej** w grupie otrzymującej Sativex niż w grupie otrzymującej placebo występowały:

- zdarzenia niepożądane ogółem w badaniu Collin 2010 – tj. w grupie otrzymującej Sativex istniało ponad 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem niż w grupie otrzymującej placebo (OR=4,08 [95% CI: 2,01; 8,30]; p=0,0001),
- zaburzenia układu nerwowego w badaniu Collin 2010 – tj. w grupie otrzymującej Sativex istniało ponad 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń układu nerwowego niż w grupie otrzymującej placebo (OR=4,38 [95% CI: 2,78; 9,62]; p<0,00001),

- zaburzeń układu nerwowego w postaci zawrotów głowy – tj. w grupie otrzymującej Sativex istniało ponad 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia bólów głowy niż w grupie otrzymującej placebo (OR=4,18 [95% CI: 2,30; 7,61]; $p<0,0001$). Podobny wynik otrzymano w metaanalizie badania *Collin 2010* i badania *Novotna 2011* (OR=4,37 [95% CI: 2,44; 7,85]; $p<0,00001$),
- senność w badaniu *Collin 2010* – tj. w grupie otrzymującej Sativex istniało prawie 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia senności niż w grupie otrzymującej placebo (OR=3,91 [95% CI: 1,64; 9,34]; $p=0,002$),
- zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania w badaniu *Collin 2010* (OR=2,12 [95% CI: 1,35; 3,34]; $p=0,001$) oraz w metaanalizie badań *Collin 2010* i *Novotna 2011* – tj. wynik metaanalizy wskazywał, że w grupie otrzymującej Sativex istniało ponad 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia tych zdarzeń niż w grupie otrzymującej placebo (OR=2,10 [95% CI: 1,41; 3,13]; $p=0,0003$),
- zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania w postaci uczucia słabości w badaniu *Collin 2010* – tj. w grupie otrzymującej Sativex istniało ponad 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia uczucia słabości niż w grupie otrzymującej placebo (OR=2,67 [95% CI: 1,27; 5,59]; $p=0,009$),
- zaburzenia pracy żołądka i jelit w badaniu *Collin 2010* (OR=2,13 [95% CI: 1,30; 3,48]; $p=0,003$) oraz w metaanalizie badań *Collin 2010* i *Novotna 2011* – tj. wynik metaanalizy wskazywał, że w grupie otrzymującej Sativex istniało prawie 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia tych zdarzeń niż w grupie otrzymującej placebo (OR=1,92 [95% CI: 1,27; 2,91]; $p=0,002$),
- zaburzenia pracy żołądka i jelit pod postacią nudności w badaniu *Collin 2010* (OR=4,18 [95% CI: 2,30; 7,61]; $p<0,00001$) i metaanalizie badań *Collin 2010* i *Novotna 2011* – tj. wynik metaanalizy wskazywał, że w grupie otrzymującej Sativex istniało prawie 3-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia nudności niż w grupie otrzymującej placebo (OR=3,93 [95% CI: 2,24; 6,89]; $p<0,00001$),
- zaburzenia pracy żołądka i jelit pod postacią suchości w ustach w badaniu *Collin 2010* (OR=3,91 [95% CI: 1,64; 9,34]; $p=0,002$) oraz w metaanalizie badań *Collin 2010* i *Novotna 2011* – tj. wynik metaanalizy wskazywał, że w grupie otrzymującej Sativex istniało prawie 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia suchości w ustach niż w grupie otrzymującej placebo (OR=3,90 [95% CI: 1,73; 8,78]; $p=0,001$),
- zawrotów głowy o charakterze ośrodkowym (ang. *vertigo*) w badaniu *Collin 2010* (OR=2,99 [95% CI: 1,22; 7,31]; $p=0,016$) oraz w metaanalizie badań *Collin 2010* i *Novotna 2011* – tj. wynik metaanalizy wskazywał, że w grupie otrzymującej Sativex istniało ponad 3,5-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zawrotów głowy niż w grupie otrzymującej placebo (OR=3,53 [95% CI: 1,56; 7,98]; $p=0,002$),
- zaburzenia psychiatryczne w metaanalizie badań *Collin 2010* i *Novotna 2011* – tj. w grupie otrzymującej Sativex istniało ponad 1,5-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych niż w grupie otrzymującej placebo (OR=1,74 [95% CI: 1,03; 2,96]; $p=0,04$).

Częściej (ale nieistotnie statystycznie częściej) w grupie Sativexu niż w grupie placebo występowały w trakcie leczenia następujące zdarzenia:

- zdarzenia niepożądane ogółem w badaniu *Collin 2007*, *Novotna 2011* oraz w metaanalizie badań *Collin 2007*, *Collin 2010* i *Novotna 2011* a także w badaniu *Notcutt 2012*,
- poważne zdarzenia niepożądane w badaniu *Notcutt 2012*,
- częściej dochodziło do przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w metaanalizie badań *Wade 2004*, *Collin 2007* i *2010* oraz *Novotna 2011* oraz w każdym z tych badań osobno,
- zaburzenia układu nerwowego w badaniu *Novotna 2011* oraz w metaanalizie badań *Collin 2010* i *Novotna 2011*,
- zawrotów głowy w badaniu *Novotna 2011*,
- senności w badaniu *Novotna 2011* i metaanalizie badań *Collin 2010* i *Novotna 2011*,
- spastyczności w badaniu *Collin 2010* oraz w metaanalizie badań *Collin 2010* i *Novotna 2011*,
- zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania w badaniu *Novotna 2011*,
- zmęczenia w badaniu *Collin 2010*, *Novotna 2011* oraz w metaanalizie tych badań oraz w badaniu *Notcutt 2012*,
- zaburzeń pracy żołądka i jelit w badaniu *Novotna 2011* i *Notcutt 2012*,
- nudności, suchości w ustach w badaniu *Novotna 2011*,
- biegunki w badaniu *Notcutt 2012*,
- zawrotów głowy o charakterze ośrodkowym w badaniu *Novotna 2011*,
- infekcji w badaniu *Collin 2010* i *Notcutt 2012*,
- infekcji dróg moczowych w badaniu *Notcutt 2011*,
- kataru w badaniu *Novotna 2011*,

- zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w badaniu *Collin 2010* i metaanalizie badania *Collin 2010* i *Novotna 2011* oraz w badaniu *Notcutt 2012*,
- skurczów mięśni w badaniu *Notcutt 2012*,
- bólu pleców w badaniu *Novotna 2011* i *Notcutt 2012*,
- sztywność mięśniowo-szkieletowa w badaniu *Notcutt 2012*
- zaburzeń psychiatrycznych w badaniu *Collin 2010* i *Novotna 2011*.

Rzadziej (ale nieistotnie statystycznie rzadziej) w grupie Sativexu niż w grupie placebo występowały w trakcie leczenia następujące zdarzenia:

- poważne zdarzenia niepożądane w badaniu *Collin 2007*,
- rzadziej dochodziło do przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w badaniu *Notcutt 2012*,
- zaburzenia układu nerwowego w postaci:
 - bólów głowy w badaniu *Novotna 2011*,
 - spastyczności mięśni w badaniu *Novotna 2011* oraz w badaniu *Notcutt 2012*,
 - neuralgia nerwu trójdzielnego w badaniu *Notcutt 2012*,
- zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania w badaniu *Notcutt 2012* oraz ból w tym badaniu,
- zaburzenia pracy żołądka i jelit w postaci biegunki w badaniu *Novotna 2011*,
- infekcje (zakażenia i zarażenia pasożytnicze) w badaniu *Novotna 2011* oraz w metaanalizie badań *Collin 2007* i *Novotna 2011* a także infekcje i zakażenia w postaci:
 - infekcji dróg moczowych w badaniach *Collin 2010* i *Novotna 2011* a także w metaanalizie tych badań,
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w badaniu *Novotna 2011* oraz skurcze mięśni w tym badaniu,
- zaburzenia psychiatryczne w badaniu *Notcutt 2012*,
- zaburzenia psychiatryczne w postaci obniżenia nastroju w badaniu *Notcutt 2012*.

Tak samo często w grupie otrzymującej Sativex jak i w grupie otrzymującej placebo występowały zaburzenia układu nerwowego w badaniu *Notcutt 2012*.

Uwagi analityków Agencji: wnioskodawca nie przedstawił wszystkich wymienionych w publikacji *Novotna 2011* zdarzeń niepożądanych jakie wystąpiły w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*). Obliczenia Agencji wykazały, że nieistotnie statystycznie częściej w grupie otrzymującej Sativex niż w grupie otrzymującej placebo występowały:

- ból brzucha (OR=8,78 [95% CI: 0,46; 164,81]; p=0,147),
- nawrót SM (OR=3,87 [95% CI: 0,43; 35,11]; p=0,28),
- nastrój euforyczny (OR=3,87 [95% CI: 0,43; 35,11]; p=0,230);

zaś nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie otrzymującej Sativex niż w grupie otrzymującej placebo występowały bóle kończyn (OR=0,082 [95% CI: 0,005; 1,50]; p=0,092).

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiające zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse event*).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse event*)

Tabela 26. Zdarzenia niepożądane, jakie wystąpiły w trakcie leczenia

Punkt końcowy	Badanie	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	p	
		n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane ogółem	<i>Collin 2010*</i>	145 (86,8%)	167	95 (55,8%)	170	5,20 (3,03; 8,94)	<0,00001	
	<i>Notcutt 2012</i>	9 (50,0%)	18	10 (55,6%)	18	0,80 (0,22; 2,97)	0,739	
Poważne zdarzenia niepożądane#	<i>Collin 2007</i>	1 (0,81%)	124	0 (0,0%)	65	1,59 (0,06; 39,61)	0,777	
	<i>Notcutt 2012</i>	0 (0,0%)	18	0 (0,0%)	18	-	-	
Zaburzenia układu nerwowego ogółem	<i>Notcutt 2012</i>	5 (27,8%)	18	5 (27,8%)	18	1,00 (0,23; 4,30)	1,00	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	<i>Wade 2004</i>	26 (32,5%)	80	10 (12,5%)	80	3,37 (1,50; 7,58)	0,003
		<i>Collin 2007</i>	40 (32,3%)	124	7 (10,8%)	65	3,95 (1,65; 9,42)	0,002
		<i>Collin 2010*</i>	53 (31,7%)	167	17 (10,0%)	170	4,18 (2,30; 7,61)	<0,0001

Punkt końcowy	Badanie	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	p	
Senność	Metaanaliza					3,90 (2,56; 5,94)	<0,00001	
	Wade 2004	7 (8,8%)	80	1 (1,3%)	80	7,58 (0,91; 63,07)	0,061	
	Collin 2007	6 (4,8%)	124	1 (1,5%)	65	3,25 (0,38; 27,62)	0,280	
	Collin 2010*	23 (13,8%)	167	7 (4,1%)	170	3,72 (1,55; 8,92)	0,003	
	Metaanaliza					4,08 (1,92; 8,68)	0,0003	
	Wade 2004	7 (8,8%)	80	13 (16,3%)	80	0,49 (0,19; 1,31)	0,157	
	Collin 2007	8 (6,5%)	124	4 (6,2%)	65	1,05 (0,30; 3,63)	0,936	
	Metaanaliza					0,66 (0,31; 1,39)	0,27	
	Spastyczność mięśni	Notcutt 2012	2 (11,1%)	18	5 (27,8%)	18	0,63 (0,09; 4,28)	0,632
	Neuralgia nerwu trójdzielnego	Notcutt 2012	0 (0,0%)	18	1 (5,6%)	18	0,32 (0,01; 8,27)	0,489
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania^	Wade 2004	25 (31,3%)	80	19 (23,8%)	80	1,46 (0,73; 2,94)	0,289
		Collin 2007	22 (17,7%)	124	12 (18,5%)	65	0,95 (0,44; 2,07)	0,903
		Metaanaliza					1,21 (0,72; 2,03)	0,48
		Notcutt 2012	4 (22,2%)	18	6 (33,3%)	18	0,57 (0,13; 2,51)	0,459
	Zmęczenie	Wade 2004	12 (15,0%)	80	3 (3,8%)	80	4,53 (1,23; 16,73)	0,023
		Collin 2007	13 (10,5%)	124	4 (6,2%)	65	1,79 (0,56; 5,72)	0,329
		Collin 2010*	38 (22,8%)	167	27 (15,9%)	170	1,56 (0,90; 2,70)	0,112
		Metaanaliza					1,87 (1,18; 2,95)	0,007
	Uczucie słabości/męczliwość	Collin 2007	4 (3,2%)	124	1 (1,5%)	65	2,13 (0,23; 19,49)	0,502
		Collin 2010*	22 (13,2%)	167	10 (5,9%)	170	2,43 (1,11; 5,30)	0,026
		Metaanaliza					2,39 (1,14; 5,00)	0,02
	Ból	Notcutt 2012	2 (11,1%)	18	5 (27,8%)	18	0,33 (0,05; 1,96)	0,22
	Zaburzenia pracy żołądka i jelit	Zaburzenia pracy żołądka i jelit ogółem	Notcutt 2012	2 (11,1%)	18	1 (5,6%)	18	2,13 (0,18; 25,78)
Biegunka		Wade 2004	6 (7,5%)	80	2 (2,5%)	80	3,16 (0,62; 16,17)	0,167
		Collin 2007	7 (5,6%)	124	2 (3,1%)	65	1,88 (0,38; 9,34)	0,438
		Metaanaliza					2,43 (0,77; 7,63)	0,13
Notcutt 2012		1 (5,6%)	18	0 (0,0%)	18	3,17 (0,12; 83,17)	0,489	
Nudności		Wade 2004	7 (8,8%)	80	5 (6,3%)	80	1,44 (0,44; 4,74)	0,550
		Collin 2007	9 (7,3%)	124	4 (6,2%)	65	1,19 (0,35; 4,03)	0,776
		Collin 2010*	23 (13,8%)	167	9 (5,3%)	170	2,86 (1,28; 6,38)	0,010
		Metaanaliza					2,01 (1,12; 3,58)	0,02
Zaparcia		Collin 2007	5 (4,0%)	124	1 (1,5%)	65	2,69 (0,31; 23,51)	0,371
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy o charakterze ośrodkowym (ang. vertigo)	Wade 2004	5 (6,3%)	80	0 (0,0%)	80	11,73 (0,64; 215,74)	0,098
		Collin 2010*	18 (10,7%)	167	7 (4,1%)	170	2,81 (1,14; 6,92)	0,024
	Metaanaliza					3,44 (1,48; 8,01)	0,004	
Zaburzenia równowagi	Collin 2007	9 (7,3%)	124	1 (1,5%)	65	5,01 (0,62; 40,43)	0,131	
Infekcje	Infekcje ogółem	Notcutt 2012	0(0,0%)	18	0(0,0%)	18	-	-

Punkt końcowy		Badanie	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	p
	Infekcje dróg moczowych	<i>Collin 2007</i>	13 (10,5%)	124	6 (9,2%)	65	1,15 (0,42; 3,19)	0,786
		<i>Notcutt 2012</i>	0(0,0%)	18	0(0,0%)	18	-	-
Zaburzenia w tkankach mięśniowo-szkieletowej i łącznej ogółem		<i>Notcutt 2012</i>	3 (16,7%)	18	3 (16,7%)	18	1,00 (0,17; 5,77)	1,000
Zaburzenia w tkankach mięśniowo-szkieletowej i łącznej	Skurcze mięśni		2 (11,1%)	18	2 (11,1%)	18	1,00 (0,13; 8,00)	1,000
	Ból pleców		0 (0,0%)	18	0 (0,0%)	18	-	-
	Szywność mięśniowo-szkieletowa		1 (5,6%)	18	0 (0,0%)	18	3,17 (0,12; 83,17)	0,489
Inne	Dezorientacja	<i>Wade 2004</i>	6 (7,5%)	80	0 (0,0%)	80	14,05 (0,78; 253,68)	0,074
		<i>Collin 2007</i>	5 (4,0%)	124	1 (1,5%)	65	2,69 (0,31; 23,51)	0,371
	Metaanaliza						5,73 (1,07, 30,79)	0,04
	Ból w kończynie	<i>Collin 2007</i>	4 (3,2%)	124	1 (1,5%)	65	2,13 (0,23; 19,49)	0,502
Zaburzenia psychiatryczne	Zaburzenia psychiatryczne ogółem	<i>Notcutt 2012</i>	0 (0,0%)	18	3 (16,7)	18	0,12 (0,01; 2,50)	0,171
	Obniżenie nastroju		0 (0,0%)	18	2 (11,1)	18	0,18 (0,01; 3,99)	0,277

Dodatkowo w badaniu Novotna 2011 podano informację, że wystąpiły 2 SAEs, jednak nie napisano w której grupie

*Obliczenia na podstawie wartości procentowej podanej w publikacji

**Obliczenia Agencji, przedstawione z powodu niewłaściwego przeliczenia współczynnika OR przez wnioskodawcę – tj. w przypadkach braku zdarzeń w którymkolwiek z ramion badania należy przedstawiać współczynnik OR obliczany metodą Peto.

^W badaniu *Wade 2004* uwzględniono dyskomfort w miejscu podania i owrozdzenia jamy ustnej, zaś w badaniu *Collin 2007* – suchość i ból w jamie ustnej oraz zaburzenia smaku.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*) wykazały, że **istotnie statystycznie częściej** w grupie otrzymującej Sativex niż w grupie otrzymującej placebo występowały:

- zdarzenia niepożądane ogółem w badaniu *Collin 2010* – tj. w grupie otrzymującej Sativex istniało ponad 5-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem niż w grupie otrzymującej placebo (OR=5,20 [95% CI: 3,03; 8,94]; p<0,00001),
- zaburzeń układu nerwowego w postaci zawrotów głowy w badaniach *Wade 2004*, *Collin 2007* i *2010* oraz w metaanalizie tych badań – tj. metaanaliza tych badań wykazała, iż w grupie otrzymującej Sativex istniało prawie 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia bólów głowy niż w grupie otrzymującej placebo (OR=3,90 [95% CI: 2,56; 5,94]; p<0,00001),
- senność w badaniu *Collin 2010* – tj. w grupie otrzymującej Sativex istniało prawie 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia senności niż w grupie otrzymującej placebo (OR=4,72 [95% CI: 1,55; 8,92]; p=0,003) oraz w metaanalizie badań *Wade 2004*, *Collin 2007* i *2010* (OR=4,08 [95% CI: 1,92; 8,68]; p=0,0003),
- zmęczenia w badaniu *Wade 2004* – tj. w grupie otrzymującej Sativex istniało ponad 4,5-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zmęczenia niż w grupie otrzymującej placebo (OR=4,53 [95% CI: 1,23; 16,73]; p=0,023) oraz w metaanalizie badań *Wade 2004*, *Collin 2007* i *2010* (OR=1,87 [95% CI: 1,18; 2,95]; p=0,007),
- uczucia słabości/męczliwości w badaniu *Collin 2010* – tj. w grupie otrzymującej Sativex istniało ponad 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia słabości/męczliwości niż w grupie otrzymującej placebo (OR=2,43 [95% CI: 1,11; 5,30]; p=0,026) oraz w metaanalizie badań *Collin 2007* i *2010* (OR=2,39 [95% CI: 1,14; 5,00]; p=0,02),
- zaburzenia pracy żołądka i jelit pod postacią nudności w badaniu *Collin 2010* (OR=2,86 [95% CI: 1,28; 6,38]; p=0,01) i metaanalizie badań *Wade 2004*, *Collin 2007* i *2010* – tj. wynik metaanalizy wskazywał, że w grupie otrzymującej Sativex istniało ponad 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia nudności niż w grupie otrzymującej placebo (OR=2,01 [95% CI: 1,12; 3,58]; p=0,02),
- zaburzenia ucha i błędnika pod postacią zawrotów głowy o charakterze ośrodkowym (ang. *vertigo*) w badaniu *Collin 2010* oraz w metaanalizie badań *Collin 2010* i *Wade 2004* – tj. wynik metaanalizy wskazywał, że w grupie otrzymującej Sativex istniało ponad 3-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zawrotów głowy o charakterze ośrodkowym niż w grupie placebo (OR=3,44 [95%: 1,48; 8,01]; p=0,004),

- dezorientacji w metaanalizie badań *Wade 2004* i *Collin 2007*– tj. w grupie otrzymującej Sativex istniało ponad 5-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia dezorientacji niż w grupie otrzymującej placebo (OR=5,73 [95% CI: 1,07; 30,79]; p=0,04).

Częściej (ale nieistotnie statystycznie częściej) w grupie Sativexu niż w grupie placebo występowały w trakcie leczenia następujące zdarzenia:

- poważne zdarzenia niepożądane w badaniu *Collin 2007*,
- zaburzenia układu nerwowego pod postacią:
 - senności w badaniach *Wade 2004* i *Collin 2007*,
 - ból głowy w badaniu *Collin 2007*,
- zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania pod postacią:
 - reakcje w miejscu podania w badaniu *Wade 2004* oraz w metaanalizie badań *Wade 2004* i *Collin 2007*,
 - zmęczenia w badaniach *Collin 2007* i *Collin 2010* oraz *Notcutt 2012*,
 - uczucie słabości/męczliwości w badaniu *Collin 2007*
- zaburzenia pracy żołądka i jelit :
 - ogółem w badaniu *Notcutt 2012*,
 - pod postacią biegunki w badaniach *Wade 2004* i *Collin 2007* a także w metaanalizie tych badań oraz w badaniu *Notcutt 2012*,
 - pod postacią nudności w badaniach *Wade 2004* i *Collin 2007*,
 - pod postacią zaparć w badaniu *Collin 2007*,
- zawroty głowy o charakterze ośrodkowym (ang. *vertigo*) w badaniu *Wade 2004*,
- zaburzenia ucha i błędnika pod postacią zaburzeń równowagi w badaniu *Collin 2007*,
- infekcje dróg moczowych w badaniu *Collin 2007*,
- sztywność mięśniowo-szkieletowa w badaniu *Notcutt 2012*,
- dezorientacja w badaniu *Wade 2004* i *Collin 2007*,
- bólu w kończynie w badaniu *Collin 2007*.

Rzadziej (ale nieistotnie statystycznie rzadziej) w grupie Sativexu niż w grupie placebo występowały w trakcie leczenia następujące zdarzenia:

- zdarzenia niepożądane ogółem w badaniu *Notcutt 2012*,
- zaburzenia układu nerwowego w postaci bólów głowy w badaniu *Wade 2004* oraz w metaanalizie badań *Wade 2004* i *Collin 2007*,
- zaburzenia układu nerwowego w postaci w postaci spastyczności mięśni i neuralgii nerwu trójdzielnego w badaniu *Notcutt 2012*,
- reakcje w miejscu podania leku w badaniu *Collin 2007* oraz w badaniu *Notcutt 2012* oraz ból jako reakcja po podaniu leku w badaniu *Notcutt 2012*,
- zaburzenia psychiatryczne ogółem oraz zaburzenia psychiatryczne w postaci obniżenia nastroju w badaniu *Notcutt 2012*.

Tak samo często w grupie otrzymującej Sativex jak i w grupie otrzymującej placebo występowały zaburzenia układu nerwowego ogółem, zaburzenia w tkance mięśniowo-szkieletowej i łącznej ogółem oraz skurcze mięśni w badaniu *Notcutt 2012*. Nie odnotowano żadnych przypadków wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, infekcji ogółem i infekcji dróg moczowych oraz bólu pleców w badaniu *Notcutt 2012*.

Zaburzenia psychopatologiczne i kognitywne

Wnioskodawca przedstawił informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Sativex w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w zakresie zaburzeń psychopatologicznych i kognitywnych.

Na podstawie badania *Aragona 2009* wykazano, że grupa przyjmującą Sativex częściej doświadczała: suchości w ustach lub pieczenia, zmęczenia, nudności i wymiotów, senności lub wolniejszego myślenia, zawrotów głowy, drżenia i słabości kończyn dolnych. Tak samo często w obu grupach występowały depresja, euforia i ból głowy. Nie podano informacji na temat istotności statystycznej uzyskanych wyników, ponadto należy zauważyć, że wnioskowanie statystyczne na podstawie grup o niewielkiej liczebności obciążone jest niepewnością.

Na podstawie badań włączonych do analizy skuteczności wykazano, że:

istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej Sativexem niż w grupie placebo występowały:

- zaburzenia psychiatryczne ogółem jako zdarzenia występujące w trakcie trwania leczenia w metaanalizie badań *Collin 2010* i *Novotna 2011* (OR=1,74 [95% CI: 1,03; 2,96]; p=0,04) – przy czym nie wykazano istotności statystycznej w każdym z tych badań z osobna,

- zaburzenia uwagi jako zdarzenia związane z zastosowaniem leczenia w metaanalizie badań *Wade 2004* i *Collin 2007* (OR=9,72 [95% CI: 1,28; 74,03]; p=0,03) – przy czym nie wykazano istotności statystycznej w każdym z tych badań z osobna,

nieistotnie statystycznie częściej w grupie leczonej Sativexem niż w grupie placebo występowały:

- euforia jako zdarzenie występujące w trakcie trwania leczenia w badaniu *Novotna 2011* (OR=3,87 [95% CI: 0,43; 35,11]; p=0,23),
- euforia jako zdarzenie związane z zastosowanym leczeniem w badaniu *Collin 2007* (OR=1,05 [95% CI: 0,19; 5,89]; p=0,96),
- obniżenie nastroju jako zdarzenie związane z zastosowanym leczeniem w badaniu *Collin 2007* (OR=7,19 [95% CI: 0,40; 129,58]; p=181),
- uczucie zmieszania jako zdarzenie związane z zastosowanym leczeniem w badaniu *Collin 2007* (OR=1,60 [95% CI: 0,31; 8,17]; p=0,57),
- niewyraźne widzenie jako zdarzenie związane z zastosowanym leczeniem w badaniu *Collin 2007* (OR=4,89 [95% CI: 0,26; 92,28]; p=0,289),
- uczucie bycia pijanym jako zdarzenie związane z zastosowanym leczeniem w badaniu *Wade 2004* (OR=9,47 [95% CI: 0,50; 178,87]; p=0,134);

nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie leczonej Sativexem niż w grupie placebo występowały:

- zaburzenia psychiatryczne ogółem jako zdarzenia występujące w trakcie trwania leczenia w badaniu *Notcutt 2011* oraz jako zdarzenia związane z zastosowanym leczeniem w tym badaniu (OR po=0,12 [95% CI: 0,01; 2,50]; p=0,171)
- euforia jako zdarzenie występujące w trakcie trwania leczenia w badaniu *Collin 2007* (OR=0,14 [95% CI: 0,01; 2,79]; p=0,199) oraz w metaanalizie badań *Novotna 2011* i *Collin 2007* (OR=0,87 [95% CI: 0,03; 22,25]; p=0,93),
- obniżenie nastroju jako zdarzenie występujące w trakcie trwania leczenia oraz jako zdarzenie związane z zastosowanym leczeniem w badaniu *Notcutt 2012* (OR po=0,18 [95% CI: 0,01; 3,99]; p=0,277).

Komentarz analityków Agencji: w raporcie *AWTCC 2014* zawarto informację, iż zaburzenia psychologiczne i psychiatryczne są częste u osób chorujących na stwardnienie rozsiane, zaś niewystraszające dane nie pozwalają na ustalenie bezpośredniego związku występowania tych zdarzeń z podaniem Satixu.

3.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według ChPL Sativex najczęściej opisywane działania niepożądane podczas pierwszych czterech tygodni stosowania to zawroty głowy, które występowały głównie podczas początkowego okresu ustalania dawki oraz zmęczenie.

Źródło: ChPL Sativex (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 12.02.2014 r.)

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Sativex oraz weryfikacji danych umieszczonych w analizie klinicznej wnioskodawcy, przeprowadzono przeszukanie kontrolne dnia 10.12.2014 r. na następujących stronach internetowych: EMA, FDA i URPL. Nie odnaleziono żadnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Sativex.

4. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej, która dotyczyła kosztów i efektów zdrowotnych stosowania preparatu Sativex u pacjentów ze spastycznością o przebiegu ciężkim w stwardnieniu rozsianym, u których wykazano nieskuteczność uprzedniego leczenia przeciwspastycznego. Wszystkie 5 odnalezionych analiz ekonomicznych i raportów oceniających dotyczy pacjentów ze spastycznością o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, jednakże postanowiono je włączyć do AWA, pomimo, iż rozpatrują szerszą niż wnioskowana populację. Jest to znaczne ograniczenie, wpływające na możliwości wnioskowania.

Wszystkie analizy były analizami użyteczności kosztów. Analizy zostały przeprowadzone w warunkach brytyjskich (AWTTC 2014, Lu 2012), niemieckich (Flachenecker 2013, Slof 2012), hiszpańskich (Slof 2012) i australijskich (PBAC 2013). Cztery z nich przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasu, a jedną w 30-letnim (AWTTC 2014).

Tabela 27. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
AWTTC 2014 <u>Źródła finansowania:</u> brak danych	Wielka Brytania (Walia) Perspektywa: brak danych	<ul style="list-style-type: none"> Produkt leczniczy Sativex dodany do terapii standardowej, terapia standardowa (leki antyepastyczne i rehabilitacja) 	Analiza użyteczności kosztów. Źródło danych o skuteczności: Novotna 2011, Arroyo 2011	Koszt terapii lekiem Sativex+terapii standardowej oszacowano na 102 337 £, zaś terapii standardowej na 98 501 £ w perspektywie 30 lat, zaś uzyskane lata życia skorygowane jakością (QALY) w perspektywie 30 lat oszacowano na 11,00 w ramieniu interwencji i 10,65 w ramieniu terapii standardowej. Inkrementalny koszt wyniósł 3 836 £, zaś inkrementalne QALY – 0,35. Współczynnik ICUR oszacowano zatem na 10 891 £/QALY w perspektywie 30 lat. Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że 100% wyników dot. współczynnika ICUR znalazło się poniżej wartości 20 000 £/QALY. Jednokierunkowe analizy wrażliwości wykazały, że współczynnik ICUR jest najbardziej wrażliwy w przypadku uwzględnienia: kosztów hospitalizacji, kosztów terapii zajęciowej, kosztów pielęgniarstwa środowiskowej (ang. <i>district nurse</i>), fizjoterapii i neurorehabilitacji pacjentów z ciężką spastycznością (NRS 8-10). Nie poddano analizom wrażliwości założeń o innej skuteczności leku Sativex+ terapia standardowa vs terapia standardowa ani też założeń o innym, niż przyjęte, dawkowaniu leku Sativex. AWTTC przeprowadził własne obliczenia z uwzględnieniem 5-letniego horyzontu czasu, które wykazały, że wartość współczynnika ICUR w analizie podstawowej analizy ekonomicznej wzrasta ponad dwukrotnie - do 22 500£/QALY (nie uwzględniając kosztów wizyt domowych). Przy uwzględnieniu kosztów wizyt domowych terapia lekiem Sativex dominuje nad terapią standardową w 5-letnim horyzoncie czasu. Uwagi analityków Agencji: wskazany współczynnik ICUR znajduje się zatem poniżej progu opłacalności przyjętego przez NICE tj. poniżej 20 tys. £/QALY. Źródło: https://www.nice.org.uk/article/pmg4/resources/non-guidance-methods-for-the-development-of-nice-public-health-guidance-third-edition-pdf (dostęp: 27.01.2015 r.) W dalszej części AWA odniesiono uwagi AWTTC do warunków polskich
PBAC 2013 <u>Źródła finansowania:</u> brak danych	Australia Perspektywa: brak danych	<ul style="list-style-type: none"> Produkt leczniczy Sativex dodany do terapii standardowej, terapia 	Analiza użyteczności kosztów. Źródło danych o	Współczynnik ICUR wyniósł od 15 000 do 45 000 \$/QALY w 5-letnim horyzoncie czasu. Wartość współczynnika ICUR została zredukowana wraz z zaproponowanym obniżeniem ceny leku. PBAC uważa, iż dane kliniczne nie pozwalają na twierdzenie o wyższej skuteczności leku Sativex nad terapią standardową, w konsekwencji analiza ekonomiczna nie została wykonana prawidłowo. Wyniki analizy ekonomicznej faworyzowały lek Sativex.

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
		standardowa.	skuteczności: <i>Novotna 2011,</i> <i>Arroyo 2011</i>	PBAC wskazał, że analiza wrażliwości wykazała, że współczynnik ICUR był nieznacznie wrażliwy na zmiany wartości użyteczności. Uwagi analityków Agencji: w dalszej części AWA odniesiono uwagi PBAC do warunków polskich
<i>Flachenecker 2013</i> <u>Źródła finansowania:</u> Laboratorios Almirall, SA	Niemcy Perspektywa: systemu opieki zdrowotnej (ang. <i>German Healthcare System</i>)	• Sativex + postępowanie standardowe • postępowanie standardowe	Analiza użyteczności kosztów. Źródło danych o skuteczności: RCT MOVE-2	W analizie podstawowej wartość ICUR dla preparatu Sativex oszacowano na 11 060 €/QALY w 5-letnim horyzoncie czasu, którą to wartość określono jako niższą od powszechnie przyjętych progów opłacalności. Co najmniej część modelu i założeń oparto na publikacji <i>Slof 2012</i> .
<i>Slof 2012</i> <u>Źródła finansowania:</u> SA Almirall i Laboratorios SA Almirall, GW Pharmaceuticals	Hiszpania, Niemcy Perspektywa: płatnika publicznego	• Sativex + postępowanie standardowe • postępowanie standardowe (leki antyepistyczne, rehabilitacja)	Analiza użyteczności kosztów. Źródło danych o skuteczności: <i>Novotna 2011</i>	W analizie podstawowej wartość ICUR dla preparatu Sativex oszacowano na 11 214 €/QALY w warunkach niemieckich w 5-letnim horyzoncie czasu. W Hiszpanii terapia preparatem Sativex dla danych z 2010 r. jest opcją dominującą, pozwalającą na oszczędności w wysokości 3 496 € (w przeliczeniu na 1 pacjenta) – w horyzoncie 5 lat.
<i>Lu 2012</i> <u>Źródła finansowania:</u> National Institute for Health Research, PenCLAHRS	Wielka Brytania Perspektywa płatnika publicznego UK NHS	•Sativex + postępowanie standardowe •postępowanie standardowe z wykorzystaniem środków takich jak baklofen, tyzanidyna, gabapentyna, diazepam, klonazepam i dantrolen. W modelu wykorzystano także opcję leczenia pompą baklofenową i toksyną botulinową.	Analiza użyteczności kosztów. Źródło danych o skuteczności: <i>Ambler 2009, Collin 2007, Montalban 2009, Novotna 2011</i>	W analizie podstawowej podawanie preparatu Sativex wraz z doustnymi lekami przeciwspastycznymi skutkowało kosztem inkrementalnym w wysokości 7 600£ i zyskiem QALY równym 0,15 na osobę w analizowanym 5-letnim okresie (ICUR=49 300 £/QALY). Uwagi analityków Agencji: wskazany współczynnik ICUR znajduje się zatem powyżej progu opłacalności przyjętego przez NICE tj. powyżej 20 tys. £/QALY. Źródło: https://www.nice.org.uk/article/pmg4/resources/non-guidance-methods-for-the-development-of-nice-public-health-guidance-third-edition-pdf (dostęp: 27.01.2015 r.)

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem pracy jest ocena ekonomiczna preparatu Sativex (delta-9-tetrahydrokannabinol [THC] oraz kannabidiol [CBD]) stosowanego 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.”

Technika analityczna

Posłużono się analizą użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA) stosowania leku Sativex jako uzupełnienia standardowej opieki w porównaniu z postępowaniem standardowym w łagodzeniu spastyczności o ciężkim przebiegu w stwardnieniu rozsianym, u pacjentów u których brak jest wystarczającej odpowiedzi na inne produkty łagodzące spastyczność.

Porównywane interwencje

Porównano Sativex jako uzupełnienie standardowej opieki z postępowaniem standardowym rozumianym jako „hospitalizacja na oddziale neurologii, fizjoterapia (ambulatoryjna i domowa), świadczenia w pielęgniarskiej opiece domowej, lekarska ambulatoryjna opieka rehabilitacyjna, działania składające się na monitorowanie leczenia oraz farmakoterapia (doustny baklofen, tyzanidyna oraz gabapentyna).”

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna (płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasu, którego wybór wnioskodawca argumentował następująco: „Przyjęty horyzont obserwacji nie jest dożywotni (większość pacjentów włączonych do modelu wciąż żyłyby pod koniec takiego okresu obserwacji), niemniej jednak ze względu na pogłębianie się spastyczności oraz możliwość przerwania terapii preparatem Sativex (4,03% w pierwszych cyklach wg badania *Novotna 2011* lub 2,73% wg badania *Wade 2006* od 5 cyklu w przeliczeniu na 28-dniowy cykl) liczba pacjentów wciąż leczonych w ten sposób na koniec modelowanego okresu będzie niska, stąd wydłużanie horyzontu analizy nie zmieni w sposób istotny wyników, tym bardziej, że model nie różnicuje przeżywalności w populacji pacjentów leczonych preparatem Sativex, oraz tych, którzy otrzymują jedynie standardową opiekę. W analizie wrażliwości testowano także krótsze horyzonty analizy (1 rok, 2, 3 i 4 lata).” W opinii analityków Agencji ze względu na:

- fakt, iż modelowanie badań o krótkim okresie obserwacji do dożywotniego horyzontu czasu obarczone jest niepewnością;
- specyfikę SM, charakteryzującego się okresami remisji i nawrotów, powodujących to, że spastyczność może ulegać poprawie w czasie,

pomimo nieuleczalności i długotrwałego (dożywotniego) trwania SM, przyjęty horyzont należy uznać za właściwy. Zasadność przyjęcia 5-letniego horyzontu czasu podkreślono też w raporcie *AWTTC 2014*.

Dyskontowanie

W ramach analizy podstawowej dyskontowano koszty na poziomie 5%, a efekty zdrowotne na poziomie 3,5%. W ramach analizy wrażliwości koszty i efekty zdrowotne dyskontowano na poziomach:

- 5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Koszty

Koszty uwzględnione w analizie obejmują: koszty substancji czynnych, koszty hospitalizacji na oddziale neurologii, koszty rehabilitacji w formie fizjoterapii ambulatoryjnej i domowej, koszty lekarskiej ambulatoryjnej opieki rehabilitacyjnej (porada lekarska rehabilitacyjna), koszty lekarskiej ambulatoryjnej opieki rehabilitacyjnej (porada lekarska rehabilitacyjna w warunkach domowych), koszty świadczeń w pielęgniarskiej opiece długoterminowej domowej, koszt badań MRI i koszt testów laboratoryjnych.

Model

Przedłożony model został wykonany w arkuszu kalkulacyjnym MsExcel. Jest to model Markova, zaadaptowany do warunków polskich. Długość cyklu w modelu wynosi 28 dni (4 tygodnie) i jest zgodna z fazą A badania *Novotna 2011*, w której identyfikowano pacjentów odpowiadających na leczenie lekiem Sativex oraz z zapisami programu lekowego, zgodnie z którymi po czterotygodniowym okresie terapii należy dokonać oceny efektów leczenia.

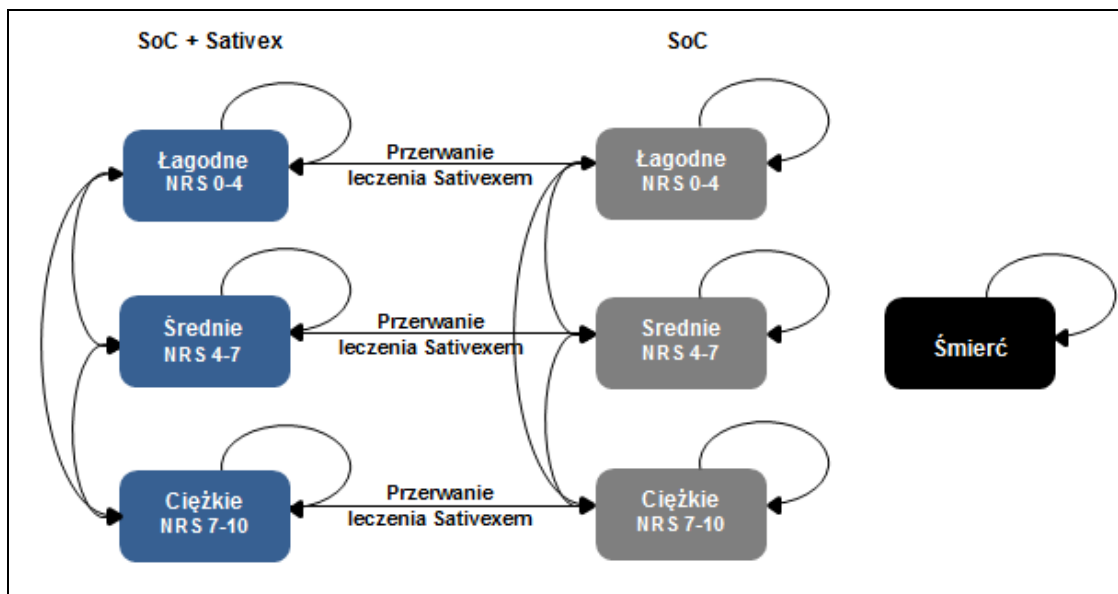
Wnioskodawca nie przedstawił informacji na temat walidacji modelu.

Podstawowym źródłem danych dotyczących wielkości efektu klinicznego i wartości użyteczności było badanie *Novotna 2011*. Podstawowymi źródłami danych kosztowych były publikacje *Orlewska 2005* i program lekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego”.

Stany zdrowia uwzględnione w modelu to łagodna, umiarkowana i ciężka spastyczność w przebiegu SM, łagodna, umiarkowana i ciężka spastyczność w przebiegu SM po niepowodzeniu terapii lekiem Sativex i zgon.

Wnioskodawca przeprowadził też jednokierunkowe analizy wrażliwości, testując wpływ na wynik analizy zmian m.in. stóp dyskontowych (zgodnie z wytycznymi AOTMiT), parametrów kosztowych (z powodu braku wiarygodnych danych przyjęto arbitralnie zmienność parametrów $\pm 25\%$), sposobu dawkowania leku Sativex, wartości użyteczności, rozkładu chorych pod kątem nasilenia spastyczności, wyników współczynnika ICUR z podziałem na poszczególne lata horyzontu analizy, częstości wykonywania MRI u osób ze spastycznością ciężką i rozkładu pacjentów otrzymujących II linię leczenia.

Poniżej przedstawiono schemat modelu wnioskodawcy i kluczowe parametry modelu.



Ryc. 1 Schemat modelu wnioskodawcy

Tabela 28. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr		Wartość	Źródło
Charakterystyka kliniczna pacjentów			
Odsetek pacjentów z SM i spastycznością		60%*	<i>Rizzo 2004</i>
Odsetek kobiet (K)/mężczyzn (M)		K: 61% M: 39%	<i>Novotna 2011</i>
Średni wiek początkowy		48,9 lat	<i>Novotna 2011</i>
Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w skali NRS $\geq 20\%$ po 1 cyklu		47%	<i>Novotna 2011</i>
Odsetki dyskontynuacji leczenia na cykl	cykle 2-4	4,0%	<i>Novotna 2011</i>
	cykle 5-65	2,7%	<i>Wade 2006</i>
Wyjściowe odsetki pacjentów pod kątem nasilenia spastyczności	spastyczność łagodna	59,5%**	<i>Rizzo 2004, Obliczenia wnioskodawcy</i>
	spastyczność umiarkowana	20,2%**	
	spastyczność ciężka	20,2%**	

Parametr		Wartość	Źródło
Koszty substancji czynnych			
Koszt op. leku Sativex bez RSS (z RSS)		[REDACTED]	Dokumenty refundacyjne
Koszt baklofenu	Op. 50 szt. po 10 mg	4,76 zł***	Obliczenia wnioskodawcy na podst. cen podanych w aptekach internetowych
	Op. 50 szt. po 25 mg	11,91 zł***	
Koszt tyzanidyny	Op. 30 szt. po 4 mg	Perspektywa wspólna: 35,30 zł*** Perspektywa NFZ: 20,33 zł***	Obliczenia wnioskodawcy na podst. Obwieszczenia MZ z 22.08.2014 r. i komun katów DGL za styczeń-maj 2014 r.
	Op. 30 szt. po 6 mg	Perspektywa wspólna: 52,95 zł*** Perspektywa NFZ: 30,49 zł***	
Koszt gabapentyny	Op. 100 szt. po 300 mg	Perspektywa wspólna: 53,60 zł*** Perspektywa NFZ: 0 zł***	
	Op. 100 szt. po 600 mg	Perspektywa wspólna: 107,20 zł*** Perspektywa NFZ: 0 zł***	
Dawkowanie			
Sativex	5,8 dawek/dobę w okresie ustalania dawki 8 dawek/dobę – dawka podtrzymująca		ChPL Sativex
Baklofen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Spastyczność łagodna: 15 mg ▪ Spastyczność umiarkowana: 50 mg ▪ Spastyczność ciężka: 100 mg 		ChPL Baclofen Polpharma, WHO
Tyzanidyna	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Spastyczność łagodna: 2 mg ▪ Spastyczność umiarkowana: 12 mg ▪ Spastyczność ciężka: 36 mg 		ChPL, WHO
Gabapentyna	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Spastyczność łagodna: 300 mg ▪ Spastyczność umiarkowana: 1800 mg ▪ Spastyczność ciężka: 3600 mg 		ChPL, WHO
Koszty hospitalizacji i rehabilitacji			
Koszt hospitalizacji na oddziale neurologii		3 640,00 zł	Zarządzenie 23/2014/DSOZ, obliczenia wnioskodawcy
Koszt lekarskiej porady rehabilitacyjnej		28,86 zł	Zarządzenie 80/2013/DSOZ z 16.12.2013 r., obliczenia wnioskodawcy
Koszt lekarskiej porady rehabilitacyjnej w warunkach domowych		39,96 zł	Zarządzenie 80/2013/DSOZ, obliczenia wnioskodawcy
Koszt fizjoterapii ambulatoryjnej/domowej (1 wizyta)		15,63 zł	Zarządzenie 80/2013/DSOZ, obliczenia wnioskodawcy
Koszt świadczenia w pielęgnacyjnej opiece długoterminowej domowej		25,60 zł	Zarządzenie 87/2013/DSOZ, obliczenia wnioskodawcy
Koszt MRI		522,00 zł	Zarządzenie 82/2013/DSOZ, obliczenia wnioskodawcy
Koszt testów laboratoryjnych		62,30 zł	
Użyteczność stanów zdrowia			
Spastyczność o przebiegu łagodnym (NRS poniżej 3,3) w SM / spastyczność o przebiegu łagodnym w przypadku dyskontynuacji leczenia Sativex+SoC (ang. <i>Standard of Care</i> – terapia standardowa)		[REDACTED]	Novotna 2011 (dane niepublikowane), Golicki 2010, obliczenia wnioskodawcy
Spastyczność o przebiegu umiarkowanym (NRS od 3,3 do 6,6) w SM / spastyczność o przebiegu umiarkowanym w przypadku dyskontynuacji leczenia Sativex+SoC		[REDACTED]	
Spastyczność o przebiegu ciężkim (NRS od 6,6 do 10) w SM / spastyczność o przebiegu ciężkim w przypadku dyskontynuacji leczenia Sativex+SoC		[REDACTED]	
Zgon		[REDACTED]	

*Wg publikacji Rizzo 2004 84,3%; **Wg obliczeń analityków Agencji odsetki te wyniosły odpowiednio: 59,64%, 20,34% i 20,02%

***Uwagi do tych kosztów patrz podrozdz. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Ze względu na łagodny charakter zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów przyjmujących Sativex model nie obejmuje bezpośrednio związanych z nimi danych.”
- „Do ograniczeń niniejszej analizy należą:
 - ✓ niepewność lub brak wiarygodnych danych dotyczących zużycia zasobów (brak danych z ostatnich lat mówiących o zużyciu zasobów w Polsce i niepewność ich odniesienia do poszczególnych świadczeń NFZ),
 - ✓ brak polskich danych dotyczących rozkładu pacjentów ze spastycznością łagodną, średnią i ciężką oraz udziału tych pacjentów przyjmujących drugą linię leczenia.”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Wg ChPL Sativex jest wskazany jako „terapia dodatkowa do obecnie stosowanych leków przeciwspastycznych”, zaś wg proponowanego programu lekowego Sativex ma być stosowany w przypadku „nieskuteczności trwającego min. 3 miesiące leczenia przeciwspastycznego baklofenem i tyzanidyną w maksymalnych tolerowanych dawkach w terapii skojarzonej (lub w monoterapii w przypadku nietolerancji baklofenu lub tyzanidyny)”.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Jako komparator wybrano postępowanie standardowe określone jako „hospitalizacja na oddziale neurologii, fizjoterapia (ambulatoryjna i domowa), świadczenia w pielęgnacyjnej opiece domowej, lekarska ambulatoryjna opieka rehabilitacyjna, działania składające się na monitorowanie leczenia oraz farmakoterapia (doustny baklofen, tyzanidyna oraz gabapentyna). Przekazane opinie ekspertów oraz rekomendacje kliniczne dodatkowo wskazują na możliwość wykorzystania benzodiazepin, dantrolenu i tolperyzonu w leczeniu objawów uogólnionej spastyczności (do leczenia objawów spastyczności <u>miejscowej</u> dodatkowo wymieniane są iniekcje toksyny botulinowej, alkoholu i fenolu). Obecnie wyłącznie tyzanidyna jest refundowana w leczeniu objawów uogólnionej spastyczności w przebiegu SM. Terapia doustnie podawanym baklofenem, tolperyzonem i dantrolemem nie jest refundowana. Refundowane jest wszczepienie pompy baklofenowej, jednakże ze względu na fakt, że takich zabiegów wykonuje się stosunkowo mało (64 w 2013 r. – źródło: <i>Okresowe sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 roku</i>), a także ze względu na rekomendacje kliniczne, które zalecają najpierw fizjoterapię, potem farmakoterapię doustną (w połączeniu z fizjoterapią), a dopiero następnie zabiegi inwazyjne, w opinii analityków Agencji pompa baklofenowa nie stanowi komparatora. Jedynie gabapentyna jest refundowana ze środków publicznych, jednakże we wskazaniu innym niż wnioskowane tj. w padaczkę opornej na leczenie i w ramach wskazania pozarejestacyjnego: w leczeniu bólu u chorych na nowotwory. Wg polskich rekomendacji użycie benzodiazepin jest ograniczone przez wysoki potencjał uzależniający oraz działania uboczne. Wskazania rejestracyjne tolperyzonu obejmują leczenie objawowe spastyczności <u>poudarowej</u> u dorosłych (Źródło: http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2014-07-11_mydocalm_chpl_gedeon_richter.pdf data dostępu: 03.02.2015 r.), zaś dantrolen nie jest zarejestrowany w Polsce. Gabapentyna także nie posiada zarejestrowanych wskazań w zakresie leczenia objawów spastyczności w przebiegu SM (zarejestrowane wskazania to: padaczka i leczenie obwodowego bólu neuropatycznego. Źródło: http://leki.urpl.gov.pl/files/Gabaqamma300_kapstward_300mq.pdf data dostępu: 03.02.2015 r.).

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		Zdaniem analityków Agencji wybrano właściwy komparator. Dodatkowo można byłoby uwzględnić podanie tolperyzonu, który jednak, podobnie jak gabapentyna, nie ma zarejestrowanych wskazań w zakresie leczenia objawów spastyczności w przebiegu SM, jest jednak rekomendowany w wytycznych klinicznych.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak uwag.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Wnioskodawca spełnił wymagania formalne. Zgodnie z wymogami ustawy o refundacji oraz z § 5. ust. 10 pkt 1 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych przyjęto 2 perspektywy, w tym wymaganą perspektywę płatnika publicznego (NFZ). Jako drugą przedstawiono perspektywę wspólną, ale należy zauważyć, że ciężka spastyczność w przebiegu SM wiąże się również z wysokimi kosztami z perspektywy społecznej, ze względu na konieczność opieki nad pacjentami (koszty opiekuna, koszty utraconej produktywności opiekuna w przypadku konieczności przejścia opieki nad chorym), w związku z czym za zasadne byłoby przyjęcie również perspektywy społecznej. Wnioskodawca nie uwzględnił w analizie kosztów społecznych.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Analizę przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasu. W opinii analityków Agencji ze względu na: <ul style="list-style-type: none"> fakt, iż modelowanie badań o krótkim okresie obserwacji do dożywnego horyzontu czasu obciążone jest niepewnością; specyfikę SM, charakteryzującego się okresami remisji i nawrotów, powodujących to, że spastyczność może ulegać poprawie w czasie, pomimo nieuleczalności i długotrwałego (dożywnego) trwania SM, przyjęty horyzont należy uznać za właściwy. Zasadność przyjęcia 5-letniego horyzontu czasu podkreślono też w raporcie AWTC 2014.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Model nie uwzględniał wystąpienia zdarzeń niepożądanych i obniżenia wartości użyteczności w przebiegu zdarzeń niepożądanych, podobną uwagę zgłosił PBAC.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Brak uwag.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu poprzez:

- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych i założeń dotyczących sposobu i poziomu finansowania świadczeń,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Analitycy Agencji przeprowadzili także walidację zewnętrzną modelu wnioskodawcy, która polegała na porównaniu założeń i wyników innych analiz ekonomicznych i raportów oceniających (dokumenty *AWTTC 2014* i *PBAC 2013*), porównujących podanie leku Sativex z terapią standardową vs terapia standardowa.

Wnioski z walidacji zewnętrznej:

- AWTTC zgłosiło uwagi do modelu ekonomicznego leku Sativex, które dotyczyły założenia mniejszej niż podana w RCT *Novotna 2011* liczby dawek leku Sativex. Wnioskodawca w przedłożonym wraz z wnioskiem refundacyjnym modelu przedstawił w ramach analizy wrażliwości scenariusz uwzględniający dawkowanie zgodne z RCT *Novotna 2011*, zatem uwaga ta nie odnosi się do ocenianego modelu. Odnośnie przyjętego dawkowania należy podkreślić, że projekt programu lekowego dopuszcza zużycie maksymalnie 1 opakowania leku na miesiąc (ok. 270 dawek leku w opakowaniu zawierającym 3 pojemniki po 90 dawek, przy założeniu średniej liczby 28 dni w cyklu - maksymalna średnia liczba dawek dziennych może wynieść 9,6);
- AWTTC zgłosiło uwagę, że dane wykorzystane w podstawowej wersji analizy ekonomicznej dotyczące proporcji osób w ramieniu terapii standardowej w każdym ze stanów zdrowia zależnych od spastyczności pochodziły z badania *Novotna 2011*, co może nie odzwierciedlać rzeczywistej charakterystyki pacjentów leczonych terapią standardową. Wnioskodawca w adaptowanym modelu przedstawił ww. proporcje osób z amerykańskiego rejestru *Rizzo 2004*, co bardziej odpowiada rzeczywistej praktyce klinicznej. W analizie wnioskodawcy wskazano ograniczenie dotyczące „braku polskich danych dotyczących rozkładu pacjentów ze spastycznością łagodną, średnią i ciężką oraz udziału tych pacjentów przyjmujących drugą linię leczenia”, przy czym również analitycy Agencji nie odnaleźli takich danych;
- AWTTC podkreśliło, że wpływ małych różnic punktowych w skali NRS dotyczących aktualnej spastyczności mógł być zwielokrotniany poprzez ten podział, szczególnie przy założeniu znacznych różnic w efektach zdrowotnych i kosztach leczenia pacjentów należących do sąsiadujących stopni spastyczności. Wydaje się, iż ta uwaga jest także zasadna dla ocenianego modelu;
- PBAC podkreślił, że w modelu nie uwzględniono skuteczności obserwowanej w badaniach skuteczności praktycznej porównujących lek Sativex + terapia standardowa vs terapia standardowa, uwaga ta jest także zasadna dla rozpatrywanego modelu, ponieważ pomimo że w ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił wyniki skuteczności praktycznej, to nie analizowano ich wpływu na wynik analizy ekonomicznej;
- PBAC podkreślił, że model nie uwzględniał kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych i obniżenia użyteczności w przebiegu zdarzeń niepożądanych, uwaga jest także zasadna dla ocenianego modelu;
- PBAC stwierdził, iż wartości użyteczności dla stanów łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej spastyczności przyjęto na poziomie odpowiednio: 0,61, 0,56 i 0,43 i nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wartościami użyteczności dla stanów lekkiej i umiarkowanej spastyczności. Podstawowe wartości użyteczności w adaptowanym modelu przyjęto na tym samym poziomie, dostosowując jednak do polskich warunków. Dostosowania polegało na przypisaniu do każdego pojedynczego wyniku wartości użyteczności pochodzących z badań na polskiej populacji (publikacja *Golicki 2010*). Agencja akceptuje takie podejście, jakkolwiek należy podkreślić brak możliwości weryfikacji przekazanych danych dotyczących użyteczności z badania *Novotna 2011* (dane niepublikowane, wprowadzone bezpośrednio do modelu),

Uwagi analityków Agencji:

- Ze względu na konstrukcję modelu i przeprowadzone modelowanie nie jest możliwe wyszczególnienie kosztów samego Sativexu, bez terapii standardowej, kosztów innych substancji czynnych, kosztów leczenia, rehabilitacji i monitorowania - dlatego w ramach AWA te koszty przedstawiono łącznie,
- wnioskodawca nie wskazał w analizie ekonomicznej, z jakiego okresu czasu pochodzą założone ceny baklofenu – ze względu na zaktualizowanie przez analityków Agencji cen baklofenu podanych w analizie ekonomicznej (produkty Baclofen Polpharma tabl.10 mgx50 i tabl.25 mgx50), które różniły się o ponad 25% względem cen przyjętych w analizie podstawowej wnioskodawcy i przekraczały przyjęty maksymalny zakres +25% w analizie wrażliwości w scenariuszu zakładającym wzrost cen baklofenu,

postanowiono wykonać obliczenia własne Agencji uwzględniające aktualne ceny za opakowanie baklofenu wynoszące średnio odpowiednio 7,12 zł i 17,80 zł (średnia cena za 1 mg=0,014238 zł),

- niejasna pozostaje metoda obliczenia średnich cen za 1 mg tyzanidyny i gabapentyny. Wnioskodawca twierdzi, że posłużono się Obwieszczeniem MZ z 22.08.2014 r. oraz danymi refundacyjnymi pochodzącymi z komunikatów DGL za styczeń-maj 2014 r., jednak nie podano, czy komunikaty DGL wykorzystano do obliczania rzeczywistego średniego kosztu refundacji za 1 mg ważonego udziałami w sprzedaży czy też z komunikatu DGL wykorzystano jedynie udziały w rynku do oszacowania średniego ważonego kosztu za 1 mg, a cena do obliczeń pochodziła z Obwieszczenia MZ.

Jakkolwiek, weryfikacja tych założeń przez Agencję wykazała różnicę w zakresie kosztu za 1 mg i za opakowanie tyzanidyny.

Podobnie w przypadku gabapentyny stwierdzono różnice w koszcie za 1 mg i koszcie opakowań zawierających 300 i 600 mg. Ponadto w analizach wnioskodawcy nie uzasadniono przyczyn braku uwzględnienia innych refundowanych wielkości opakowań gabapentyny (refundowane są jeszcze opakowania po 100, 400 i 800 mg). Podczas weryfikacji skorygowano ww. koszty opakowań zawierających 300 i 600 mg i przedstawiono w ramach obliczeń analityków Agencji. Średni koszt za 1 mg tyzanidyny obliczono ważąc udziałami w refundacji koszt za 1 mg obliczony na podstawie Obwieszczenia MZ (wyniósł on z perspektywy NFZ 0,16939/mg; z perspektywy wspólnej: 0,29141/mg), zaś średni koszt za 1 mg gabapentyny w perspektywie wspólnej obliczono ważąc udziałami w refundacji koszt za 1 mg obliczony na podstawie Obwieszczenia MZ (wyniósł on 0,00173/mg, należy podkreślić, że gabapentyna nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu, stąd takie obliczenia dotyczące kosztu ważonego udziałami w refundacji obciążone są niepewnością),

- analitycy przedstawili w ramach obliczeń własnych dodatkowy wariant uwzględniający ww. założenia i maksymalne dawkowanie leku Sativex wynikające z projektu programu lekowego, który dopuszcza zużycie maksymalnie 1 opakowania leku na miesiąc (ok. 270 dawek leku w opakowaniu zawierającym 3 pojemniki po 90 dawek, przy założeniu średniej liczby 28 dni w cyklu - maksymalna średnia liczba dawek dziennych może wynieść 9,64),
- niejasna jest przyczyna uwzględnienia kosztu wykonania MRI w ramach monitorowania, jednak należy podkreślić, że jego uwzględnienie powoduje wzrost współczynnika ICUR,
- podany w publikacji *Rizzo 2004* odsetek pacjentów z SM i spastycznością wyniósł 84,3% a nie jak zakłada model - 60%. Nieprawidłowo wpisany odsetek do modelu nie wpływa jednak na zmianę wyników analizy. Na zmianę wyników analizy wpływają natomiast obliczone przez wnioskodawcę na tej podstawie wyjściowe odsetki pacjentów pod kątem nasilenia spastyczności - wg obliczeń analityków Agencji odsetki te wyniosły dla spastyczności lekkiej, umiarkowanej i ciężkiej odpowiednio: 59,64%, 20,34% i 20,02%.
- nieprawidłowo ekstrahowano dane z modelu do wersji papierowej analizy ekonomicznej w zakresie prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia dla pacjentów leczonych standardowo w cyklach od 2 do 61 (zakładka MARKOV_TPM), jednak nie ma to wpływu na wnioskowanie z analizy.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W opinii analityków Agencji, z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne dowodzące przewagi wnioskowanej technologii w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego: „średnia zmiana spastyczności mierzona w skali NRS” – porównanie Sativex vs placebo (placebo w RCT *Novotna 2011* rozumiane jest jako farmakoterapia antyspastyczna + placebo) nad technologią alternatywną (postępowaniem standardowym rozumianym jako terapia antyspastyczna), w tym farmakoterapią dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. tyzanidyną), należy uznać, iż okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacji, nie zachodzą.

Tabela 30. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania leku Sativex i terapii standardowej z terapią standardową w 5-letnim horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	Sativex + terapia standardowa	Terapia standardowa
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	3,2077	2,9026

Poniżej przedstawiono zestawienie kosztów dla porównania terapii lekiem Sativex i terapią standardową vs terapia standardowa.

Tabela 31. Zestawienie kosztów dla porównania leku Sativex i terapii standardowej z terapią standardową w 5-letnim horyzoncie czasowym bez RSS (z RSS)

Kategoria kosztów	Sativex + terapia standardowa	Terapia standardowa
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Koszty łączne	132 254,65 zł	104 029,77 zł
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Koszty łączne	134 962,16 zł	108 183,01 zł

Tabela 32. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy bez RSS (z RSS)

Parametr	vs terapia standardowa
Różnica wyników zdrowotnych	QALY: 0,3051
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
Różnica kosztów [zł]	28 224,88 zł
ICUR [zł/QALY]	92 510,78 zł/QALY
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
Różnica kosztów [zł]	26 779,15 zł
ICUR [zł/QALY]	87 772,21 zł/QALY

Według modelu wnioskodawcy, w analizowanym 5-letnim horyzoncie czasowym, terapia lekiem Sativex i terapią standardową jest droższa od samej terapii standardowej – w perspektywie płatnika publicznego o 28 224,87 zł bez uwzględniania RSS (z RSS:) zaś w perspektywie wspólnej o 26 779,15 zł bez uwzględniania RSS (z RSS:) pozwala jednak uzyskać lepszy wynik zdrowotny (inkrementalną wartość QALY oszacowano na 0,3051).

Zaproponowany instrument podziału ryzyka pozwala uzyskać oszczędności w budżecie płatnika oszacowane na w 5 letnim horyzoncie czasu.

Z perspektywy płatnika publicznego, wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii lekiem Sativex i terapią standardową vs terapia standardowa w wariancie bez uwzględnienia RSS wyniesie 92 510,78 zł/QALY, zaś w wariancie z RSS

Z perspektywy wspólnej, wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii lekiem Sativex i terapią standardową vs terapia standardowa w wariancie bez uwzględnienia RSS 87 772,21 zł/QALY, zaś w wariancie z RSS

Według oszacowań wnioskodawcy w analizie podstawowej, oceniana technologia jest zatem efektywna kosztowo (ICUR <3xPKB *per capita*).

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Sativex wynosi 2 123,39 zł z perspektywy NFZ w wariancie bez RSS i z RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Sativex wynosi 2 175,45 zł z perspektywy wspólnej w wariancie bez RSS i z RSS.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie jednokierunkowej analizy wrażliwości dla parametrów, których zmiana spowoduje zmianę wartości współczynnika ICUR o $\geq 10\%$ w stosunku do wartości oszacowanej w analizie podstawowej.

Tabela 33. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy bez RSS (z RSS)

Zmieniony parametr - wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALY]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Spadek kosztu hospitalizacji na oddziale neurologii o 25%: 2 730,00 zł	106 013,86 zł/QALY	+14,60%	1 975,03 zł
Wzrost kosztu hospitalizacji na oddziale neurologii o 25%: 4 550,00 zł	79 007,69 zł/QALY	-14,60%	2 271,76 zł
Sposób dawkowania preparatu Sativex minimalny (4,2 dozę)	15 300,78 zł/QALY	-83,46%	3 965,98 zł
Sposób dawkowania preparatu Sativex maksymalny (8,3 na dozę)	102 158,80 zł/QALY	+10,43%	2 006,88 zł
Wartości użyteczności mniejsze o 25%*	123 347,70 zł/QALY	+33,33%	1 794,93 zł
Wartości użyteczności większe o 25%*	74 008,62 zł/QALY	-20,00%	2 451,86 zł
Wartość ICUR w I roku leczenia	108 029,87 zł/QALY	+16,78%	1 939,27 zł
Rozkład pacjentów otrzymujących II linię leczenia wg danych hiszpańskich (pacjenci ze spastycznością)	68 574,10 zł/QALY	-25,87%	2 503,10 zł
Rozkład pacjentów otrzymujących II linię leczenia wg danych włoskich (pacjenci ze spastycznością łagodną)	114 370,79 zł/QALY	+23,63%	1 875,42 zł
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy			
Spadek kosztu hospitalizacji na oddziale neurologii o 25%: 2 730,00 zł	101 275,29 zł/QALY	+15,38%	2 027,09 zł
Wzrost kosztu hospitalizacji na oddziale neurologii o 25%: 4 550,00 zł	74 269,12 zł/QALY	-15,38%	2 323,83 zł
Sposób dawkowania preparatu Sativex minimalny (4,2 dozę)	10 562,21 zł/QALY	-87,97%	4 063,23 zł
Sposób dawkowania preparatu Sativex maksymalny (8,3 na dozę)	97 420,24 zł/QALY	+10,99%	2 056,09 zł
Wartości użyteczności mniejsze o 25%*	117 029,61 zł/QALY	+33,33%	1 846,99 zł
Wartości użyteczności większe o 25%*	70 217,77 zł/QALY	-20,00%	2 503,93 zł
Wartość ICUR w I roku leczenia	103 132,78 zł/QALY	+17,50%	1 987,30 zł
Rozkład pacjentów otrzymujących II linię leczenia wg danych hiszpańskich (pacjenci ze spastycznością)	63 995,95 zł/QALY	-27,09%	2 563,87 zł
Rozkład pacjentów otrzymujących II linię leczenia wg danych włoskich (pacjenci ze spastycznością)	109 485,72 zł/QALY	+24,74%	1 921,80 zł

*w analizie ekonomicznej podano błędnie „75%”

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości wskazują, że w większości scenariuszy nie dochodzi do zmiany wniosku dotyczącego opłacalności stosowania technologii Sativex w zależności od zmiany założeń.

Parametrem, którego zmiana w największym stopniu wpływa na zwiększenie współczynnika ICUR w stosunku do wartości w analizie podstawowej jest w perspektywie NFZ zmniejszenie o 25% w stosunku do analizy podstawowej wartości użyteczności. Powoduje to wzrost współczynnika ICUR o 33% tj. do wartości 123 347,70 zł/QALY bez RSS (z RSS:). Parametrem, który w perspektywie NFZ powoduje największy spadek wartości współczynnika ICUR w stosunku do wartości z analizy podstawowej jest zmniejszenie dawkowania produktu Sativex do 4,2 podań na dozę, co powoduje spadek wartości współczynnika ICUR o -83,46% bez RSS (z RSS o) w stosunku do wartości z analizy podstawowej, tj. do wartości 15 300,78 zł/QALY bez RSS (z RSS:).

Parametrem, którego zmiana w największym stopniu wpływa na zwiększenie współczynnika ICUR w stosunku do wartości w analizie podstawowej jest w perspektywie wspólnej zmniejszenie o 25% w stosunku do analizy podstawowej wartości użyteczności. Powoduje to wzrost współczynnika ICUR o 33% tj. do wartości 117 029,61 zł/QALY bez RSS (z RSS: [redacted]). Parametrem, który w perspektywie wspólnej powoduje największy spadek wartości współczynnika ICUR w stosunku do wartości z analizy podstawowej jest zmniejszenie dawkowania produktu Sativex do 4,2 podań na dobę, co powoduje spadek wartości współczynnika ICUR o -87,97% bez RSS (z RSS o [redacted] w stosunku do wartości z analizy podstawowej, tj. do wartości 10 562,21 zł/QALY bez RSS (z RSS: [redacted])).

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W niniejszym rozdziale przedstawiono obliczenia korygujące Agencji dotyczące:

- ✓ kosztów baklofenu w perspektywie wspólnej (7,12 zł i 17,18 zł za opakowanie zawierające 500 mg i 1250 mg baklofenu),
- ✓ kosztów gabapentyny w perspektywie wspólnej (51,95 zł i 103,89 zł za opakowanie zawierające 30000 i 60000 mg gabapentyny),
- ✓ kosztów tyzanidyny w perspektywie wspólnej (34,97 zł i 52,45 zł za opakowanie zawierające 120 mg i 180 mg tyzanidyny) i w perspektywie NFZ (20,33 zł i 30,49 zł za opakowanie zawierające 120 mg i 180 mg tyzanidyny),
- ✓ wyjściowych odsetków pacjentów z poszczególnymi wyjściowymi odsetkami pod kątem nasilenia spastyczności, tj. spastycznością łagodną, umiarkowaną i ciężką: 59,64%, 20,34% i 20,02%,
- ✓ przedstawienia dodatkowego wariantu uwzględniającego maksymalne dawkowanie wynikające z projektu programu lekowego (9,6 podań na dobę).

Poniżej przedstawiono zestawienie kosztów dla porównania terapii lekiem Sativex i terapią standardową vs terapia standardowa.

Tabela 34. Zestawienie kosztów dla porównania leku Sativex i terapii standardowej z terapią standardową w 5-letnim horyzoncie czasowym bez RSS (z RSS)

Dawkowanie	Kategoria kosztów	Sativex + terapia standardowa	Terapia standardowa
Zgodnie z ChPL	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
	Koszty łączne	132 240,28 zł [redacted]	103 923,28 zł
	Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiocy		
	Koszty łączne	135 109,45 zł [redacted]	108 307,62 zł
Dawkowanie 9,64 podań na dobę	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
	Koszty łączne	143 586,40 zł [redacted]	103 923,28 zł
	Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiocy		
	Koszty łączne	146 455,56 zł [redacted]	108 307,62 zł

Tabela 35. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy bez RSS (z RSS)

Parametr	vs terapia standardowa
Różnica wyników zdrowotnych	QALY: 0,3031
Dawkowanie: zgodne z ChPL	
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
Różnica kosztów [zł]	28 317,00 zł [redacted]
ICUR [zł/QALY]	93 420,99 zł/QALY [redacted]
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiocy	
Różnica kosztów [zł]	26 801,82 zł [redacted]
ICUR [zł/QALY]	88 422,25 zł/QALY [redacted]
Dawkowanie: 9,6 podań na dobę	
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
Różnica kosztów [zł]	39 663,11 zł [redacted]
ICUR [zł/QALY]	130 853,09 zł/QALY ([redacted])
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiocy	
Różnica kosztów [zł]	38 147,93 zł [redacted]
ICUR [zł/QALY]	125 854,35 zł/QALY [redacted]

Wariant uwzględniający dawkowanie zgodne z ChPL

Według skorygowanego modelu wnioskodawcy, w analizowanym 5-letnim horyzoncie czasowym, terapia lekiem Sativex i terapią standardową jest droższa od samej terapii standardowej – w perspektywie płatnika publicznego o 28 317,00 zł bez uwzględniania RSS (z RSS: [redacted] zaś w perspektywie wspólnej o 26 801,82 zł bez uwzględniania RSS (z RSS: [redacted] pozwala jednak uzyskać lepszy wynik zdrowotny (inkrementalną wartość QALY oszacowano na 0,3031). Zaproponowany instrument podziału ryzyka pozwala uzyskać oszczędności w budżecie płatnika oszacowane na [redacted] w 5 letnim horyzoncie czasu.

Z perspektywy płatnika publicznego, wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii lekiem Sativex i terapią standardową vs terapia standardowa w wariancie bez uwzględnienia RSS wyniesie 93 420,99 zł/QALY, zaś w wariancie z RSS [redacted]

Z perspektywy wspólnej, wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii lekiem Sativex i terapią standardową vs terapia standardowa w wariancie bez uwzględnienia RSS 88 422,25 zł/QALY, zaś w wariancie z RSS [redacted]

Mając na uwadze powyższe wyniki, wnioskowana technologia jest zatem efektywna kosztowo (ICUR <3xPKB *per capita*).

Wariant uwzględniający dawkowanie 9,6 podań na dobę

Według skorygowanego modelu wnioskodawcy, w analizowanym 5-letnim horyzoncie czasowym, terapia lekiem Sativex i terapią standardową jest droższa od samej terapii standardowej – w perspektywie płatnika publicznego o 39 663,11 zł bez uwzględniania RSS (z RSS: [redacted]), zaś w perspektywie wspólnej o 38 147,93 zł bez uwzględniania RSS (z RSS: [redacted]), pozwala jednak uzyskać lepszy wynik zdrowotny (inkrementalną wartość QALY oszacowano na 0,3031).

Zaproponowany instrument podziału ryzyka pozwala uzyskać oszczędności w budżecie płatnika oszacowane na [redacted] w 5 letnim horyzoncie czasu.

Z perspektywy płatnika publicznego, wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii lekiem Sativex i terapią standardową vs terapia standardowa w wariancie bez uwzględnienia RSS wyniesie 130 853,09 zł/QALY, zaś w wariancie z RSS [redacted]

Z perspektywy wspólnej, wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii lekiem Sativex i terapią standardową vs terapia standardowa w wariancie bez uwzględnienia RSS 125 854,35 zł/QALY, zaś w wariancie z RSS [redacted]

Mając na uwadze powyższe wyniki, wnioskowana technologia nie jest efektywna kosztowo w wariancie bez uwzględnienia RSS. Jedynie w wariancie z RSS inkrementalny współczynnik użyteczności-kosztów znajduje się poniżej ustalonego progu efektywności kosztowej (ICUR <3xPKB *per capita*).

4.5.5. Wyniki analizy progowej w obliczeniach Agencji

Wariant uwzględniający dawkowanie zgodne z ChPL

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Sativex wynosi 2 111,52 zł z perspektywy NFZ w wariancie bez RSS i z RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Sativex wynosi 2 166,09 zł z perspektywy wspólnej w wariancie bez RSS i z RSS.

Wariant uwzględniający dawkowanie 9,6 podań na dobę

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Sativex wynosi 1 725,42 zł z perspektywy NFZ w wariancie bez RSS i z RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Sativex wynosi 1 770,01 zł z perspektywy wspólnej w wariancie bez RSS i z RSS.

4.5.6. Wyniki analizy wrażliwości w obliczeniach Agencji

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie jednokierunkowej analizy wrażliwości dla parametrów, których zmiana spowoduje zmianę wartości współczynnika ICUR o $\geq 10\%$ w stosunku do wartości oszacowanej w analizie podstawowej.

Tabela 36. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy bez RSS (z RSS)

Dawkowanie	Zmieniony parametr - wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALY]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
Zgodne z ChPL	Spadek kosztu hospitalizacji na oddziale neurologii o 25%: 2 730,00 zł	106 967,52 zł/QALY	+14,50%	1 963,65 zł
	Wzrost kosztu hospitalizacji na oddziale neurologii o 25%: 4 550,00 zł	79 874,47 zł/QALY	-14,50%	2 259,40 zł
	Sposób dawkowania preparatu Sativex minimalny (4,2 dobę)	15 704,98 zł/QALY	-83,19%	3 943,81 zł
	Sposób dawkowania preparatu Sativex maksymalny (8,3 na dobę)	103 132,25 zł/QALY	+10,40%	1 995,66 zł
	Wartości użyteczności mniejsze o 25%*	124 561,32 zł/QALY	+33,33%	1 785,19 zł
	Wartości użyteczności większe o 25%*	74 736,79 zł/QALY	-20,00%	2 437,85 zł
	Wartość ICUR w I roku leczenia	108 943,72 zł/QALY	+16,62%	1 929,68 zł
	Rozkład pacjentów otrzymujących II linię leczenia wg danych hiszpańskich (pacjenci ze spastycznością)	69 161,43 zł/QALY	-25,97%	2 491,90 zł
	Rozkład pacjentów otrzymujących II linię leczenia wg danych włoskich (pacjenci ze spastycznością)	115 551,49 zł/QALY	+23,69%	1 863,94 zł
9,6 podań na dobę	Spadek kosztu hospitalizacji na oddziale neurologii o 25%: 2 730,00 zł	144 399,62 zł/QALY	+10,35%	1 604,58 zł
	Wzrost kosztu hospitalizacji na oddziale neurologii o 25%: 4 550,00 zł	117 306,57 zł/QALY	-10,35%	1 846,25 zł
	Sposób dawkowania preparatu Sativex minimalny (4,2 dobę)	15 704,98 zł/QALY	-88,00%	3 943,81 zł
	Sposób dawkowania preparatu Sativex maksymalny (8,3 na dobę)	103 132,25 zł/QALY	-21,18%	1 995,66 zł
	Wartości użyteczności mniejsze o 25%*	174 470,79 zł/QALY	+33,33%	1 458,76 zł
	Wartości użyteczności większe o 25%*	104 682,48 zł/QALY	-20,00%	1 992,07 zł
	Wartość ICUR w I roku leczenia	158 122,98 zł/QALY	+20,84%	1 528,32 zł
	Rozkład pacjentów otrzymujących II linię leczenia wg danych hiszpańskich (pacjenci ze spastycznością)	100 097,82 zł/QALY	-23,50%	2 036,24 zł
	Rozkład pacjentów otrzymujących II linię leczenia wg danych włoskich (pacjenci ze spastycznością)	158 909,22 zł/QALY	+21,44%	1 523,10 zł

Dawkowanie	Zmieniony parametr - wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALY]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy				
Zgodne z ChPL	Spadek kosztu hospitalizacji na oddziale neurologii o 25%: 2 730,00 zł	101 968,78 zł/QALY	+15,32%	2 018,21 zł
	Wzrost kosztu hospitalizacji na oddziale neurologii o 25%: 4 550,00 zł	74 875,72 zł/QALY	-15,32%	2 313,96 zł
	Sposób dawkowania preparatu Sativex minimalny (4,2 dobę)	10 706,24 zł/QALY	-87,89%	4 045,73 zł
	Sposób dawkowania preparatu Sativex maksymalny (8,3 na dobę)	98 133,51 zł/QALY	+10,98%	2 047,24 zł
	Wartości użyteczności mniejsze o 25%*	117 896,33 zł/QALY	+33,33%	1 839,76 zł
	Wartości użyteczności większe o 25%*	70 737,80 zł/QALY	-20,00%	2 492,42 zł
	Wartość ICUR w I roku leczenia	103 775,00 zł/QALY	+17,36%	1 980,08 zł
	Rozkład pacjentów otrzymujących II linię leczenia wg danych hiszpańskich (pacjenci ze spastycznością)	64 336,46 zł/QALY	-27,24%	2 555,63 zł
	Rozkład pacjentów otrzymujących II linię leczenia wg danych włoskich (pacjenci ze spastycznością)	110 394,23 zł/QALY	+24,85%	1 912,54 zł
9,6 podań na dobę	Spadek kosztu hospitalizacji na oddziale neurologii o 25%: 2 730,00 zł	139 400,88 zł/QALY	+10,76%	1 649,17 zł
	Wzrost kosztu hospitalizacji na oddziale neurologii o 25%: 4 550,00 zł	112 307,83 zł/QALY	-10,76%	1 890,84 zł
	Sposób dawkowania preparatu Sativex minimalny (4,2 dobę)		-91,49%	4 045,73 zł
	Sposób dawkowania preparatu Sativex maksymalny (8,3 na dobę)	98 133,51 zł/QALY	-22,03%	2 047,24 zł
	Wartości użyteczności mniejsze o 25%*	167 805,80 zł/QALY	+33,33%	1 503,35 zł
	Wartości użyteczności większe o 25%*	100 683,48 zł/QALY	-20,00%	2 036,66 zł
	Wartość ICUR w I roku leczenia	152 954,26 zł/QALY	+21,53%	1 568,24 zł
	Rozkład pacjentów otrzymujących II linię leczenia wg danych hiszpańskich (pacjenci ze spastycznością)	95 272,85 zł/QALY	-24,30%	2 088,31 zł
	Rozkład pacjentów otrzymujących II linię leczenia wg danych włoskich (pacjenci ze spastycznością)	153 751,96 zł/QALY	+22,17%	1 562,82 zł

*w analizie ekonomicznej podano błędnie „75%”

Wariant uwzględniający dawkowanie zgodne z ChPL

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości wskazują, że w większości scenariuszy nie dochodzi do zmiany wniosku dotyczącego opłacalności stosowania technologii Sativex w zależności od zmiany założeń, z wyjątkiem scenariusza zakładającego wartości użyteczności mniejsze o 25% w stosunku do analizy podstawowej w perspektywie NFZ.

Parametrem, którego zmiana w największym stopniu wpływa na zwiększenie współczynnika ICUR w stosunku do wartości w analizie podstawowej jest w perspektywie NFZ zmniejszenie o 25% w stosunku do analizy podstawowej wartości użyteczności. Powoduje to wzrost współczynnika ICUR o 33% tj. do wartości 124 561,32 zł/QALY bez RSS (z RSS: [REDACTED]). Parametrem, który w perspektywie NFZ powoduje największy spadek wartości współczynnika ICUR w stosunku do wartości z analizy podstawowej jest zmniejszenie dawkowania produktu Sativex do 4,2 podań na dobę, co powoduje spadek wartości współczynnika ICUR o -83,19% bez RSS (z RSS o [REDACTED] w stosunku do wartości z analizy podstawowej, tj. do wartości 15 704,98 zł/QALY bez RSS (z RSS: [REDACTED])).

Parametrem, którego zmiana w największym stopniu wpływa na zwiększenie współczynnika ICUR w stosunku do wartości w analizie podstawowej jest w perspektywie wspólnej zmniejszenie o 25% w stosunku do analizy podstawowej wartości użyteczności. Powoduje to wzrost współczynnika ICUR o 33% tj. do wartości 117 896,33 zł/QALY bez RSS (z RSS: [REDACTED]). Parametrem, który w perspektywie wspólnej powoduje największy spadek wartości współczynnika ICUR w stosunku do wartości z analizy podstawowej jest zmniejszenie dawkowania produktu Sativex do 4,2 podań na dobę, co powoduje spadek wartości współczynnika ICUR o -87,89% bez RSS (z RSS o [REDACTED] w stosunku do wartości z analizy podstawowej, tj. do wartości 10 706,24 zł/QALY bez RSS (z RSS: [REDACTED])).

Wariant uwzględniający dawkowanie 9,6 podań na dobę

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości wskazują, że w większości scenariuszy nie dochodzi do zmiany wniosku dotyczącego opłacalności stosowania technologii Sativex w zależności od zmiany założeń z wyjątkiem:

- ✓ scenariuszy zakładających: spadek kosztu hospitalizacji na oddziale neurologii o 25% w stosunku do analizy podstawowej, wartości użyteczności mniejsze o 25%, wartość ICUR w I roku leczenia i rozkład pacjentów otrzymujących II linię leczenia wg danych włoskich pacjenci ze spastycznością [REDACTED] w perspektywie NFZ,
- ✓ scenariuszy zakładających: spadek kosztu hospitalizacji na oddziale neurologii o 25% w stosunku do analizy podstawowej w wariacie bez RSS, wartości użyteczności mniejsze o 25%, wartość ICUR w I roku leczenia i rozkład pacjentów otrzymujących II linię leczenia wg danych włoskich pacjenci ze spastycznością [REDACTED] w perspektywie wspólnej.

Parametrem, którego zmiana w największym stopniu wpływa na zwiększenie współczynnika ICUR w stosunku do wartości w analizie podstawowej jest w perspektywie NFZ zmniejszenie o 25% w stosunku do analizy podstawowej wartości użyteczności. Powoduje to wzrost współczynnika ICUR o 33% tj. do wartości 174 470,79 zł/QALY bez RSS (z RSS: [REDACTED]). Parametrem, który w perspektywie NFZ powoduje największy spadek wartości współczynnika ICUR w stosunku do wartości z analizy podstawowej jest zmniejszenie dawkowania produktu Sativex do 4,2 podań na dobę, co powoduje spadek wartości współczynnika ICUR o -88,00% bez RSS (z RSS o [REDACTED] w stosunku do wartości z analizy podstawowej, tj. do wartości 15 704,98 zł/QALY bez RSS (z RSS: [REDACTED])).

Parametrem, którego zmiana w największym stopniu wpływa na zwiększenie współczynnika ICUR w stosunku do wartości w analizie podstawowej jest w perspektywie wspólnej zmniejszenie o 25% w stosunku do analizy podstawowej wartości użyteczności. Powoduje to wzrost współczynnika ICUR o 33% tj. do wartości 167 805,80 zł/QALY bez RSS (z RSS: [REDACTED]). Parametrem, który w perspektywie wspólnej powoduje największy spadek wartości współczynnika ICUR w stosunku do wartości z analizy podstawowej jest zmniejszenie dawkowania produktu Sativex do 4,2 podań na dobę, co powoduje spadek wartości współczynnika ICUR o -91,49% bez RSS (z RSS o [REDACTED] w stosunku do wartości z analizy podstawowej, tj. do wartości 10 706,24 zł/QALY bez RSS (z RSS: [REDACTED])).

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy „(...) jest analiza wpływu wprowadzenia programu lekowego „Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)” dotyczącego leku Sativex (delta-9-tetrahydrokannabinol (THC) oraz kannabidiol (CBD)) stosowanego 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, na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia w perspektywie 2 kolejnych lat”.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Do oszacowania wielkości tej populacji wykorzystano kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Wybrano trzy z nich, które wydają się być najbardziej kluczowe: ocena stanu klinicznego (skala EDSS), ocena spastyczności oraz nieskuteczność wcześniejszej terapii.

W ramach analizy wnioskodawcy 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 liczbę pacjentów, jaką można będzie zakwalifikować do programu lekowego mając na uwadze ich stan kliniczny, tj. EDSS od 6 oraz kryterium nieskuteczności terapii przeciwspastycznej w tej populacji – według wnioskodawcy wielkość populacji wyniosła [redacted]. Do szacowania wykorzystano następujące dane:

[redacted]

W drugim podejściu liczebność populacji oszacowano uwzględniając dostępne dane (tj. piśmiennictwo, opinie ekspertów) dotyczące rozpowszechnienia spastyczności o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu oraz nieskuteczności terapii przeciwspastycznej w tej populacji, a także z uwzględnieniem odsetka pacjentów ze spastycznością z wynikiem w skali MAS>2 - według wnioskodawcy wielkość populacji wyniosła 1100-3800 osób. Do szacowania populacji wykorzystano następujące dane:

- chorobowość dotycząca stwardnienia rozsianego w Polsce: 100/100 000 os.;
- odsetek osób ze spastycznością w przebiegu stwardnienia rozsianego: 55% (48-63%);
- spastyczność MAS>2: 57% (50-70%) (jako źródło danych wskazano badanie kwestionariuszowe MOVE-1; dane z opinii eksperckich z Francji, Belgii, Hiszpanii, Niemiec i Włoch);
- terapia II linii: ciężka spastyczność: 64% (52-85%) (w analizie wnioskodawcy nie wskazano źródła danych);
- nieskuteczność dotychczasowej terapii przeciwspastycznej: 54,8% (badanie kwestionariuszowe przeprowadzone wśród lekarzy oraz pacjentów - MOVE-1).

Do dalszych oszacowań wykorzystano niższą liczebność populacji tj. [redacted] osób (liczba pacjentów włączonych do programu w I roku), ponieważ aby zostać włączonym do programu trzeba spełniać oba te kryteria jednocześnie.

W analizie wnioskodawcy, jako podstawę oszacowań liczebności pacjentów włączonych do programu w II roku przyjęto dostępne dane o liczbie nowych zachorowań w ciągu roku: 1300-2100 tj. średnio 1700 nowych pacjentów – wartość przyjęta w scenariuszu podstawowym (źródło: Potemkowski 2009).

Model zakłada stopniowe włączenie pacjentów w ciągu roku – w każdym cyklu (4 tygodnie) danego roku włączana do programu jest identyczna liczba pacjentów. Dodatkowo, po pierwszej wizycie kontrolnej z

programu odchodzi część pacjentów tj. po 4 tygodniach z programu wyłączanych jest 40,24% (wartość wyznaczono w oparciu o oszacowania wynikające z analizy badań *Novotna 2011* oraz *Wade 2004*). Ostatecznie, w I roku leczonych będzie [redacted], zaś w II roku [redacted] pacjentów. Dla scenariuszy minimalnego i maksymalnego liczebności chorych leczonych ogółem w programie wynoszą odpowiednio [redacted]

Perspektywa

- płatnika publicznego, tj. NFZ

Horyzont czasowy

- 2 lata.

Kluczowe założenia

Dawkowanie preparatu Sativex przyjęto zgodnie z jego Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). Założono tam stopniowe zwiększanie dawki w ciągu pierwszych 14 dni terapii, co umożliwia jej dostosowanie do indywidualnych potrzeb pacjenta. W czasie okresu ustalania dawki, średnia liczba rozpyleń na dobę wynosi 5,8 (średnia arytmetyczna z okresu ustalania dawki zaczerpnięta z ChPL), natomiast podczas dalszego okresu leczenia: 8 rozpyleń na dobę (mediana uzyskana w badaniach klinicznych – zgodne z ChPL). Wartości te zastosowano w modelu w scenariuszu podstawowym. W scenariuszu minimalnym korzystano z wartości z brytyjskich rejestrów stosowania preparatu Sativex (4,2 dawek na dobę), natomiast do scenariusza maksymalnego użyto danych z badania *Novotna 2011* (8,3 dawek na dobę – średnia dawka w ciągu dnia uzyskana w badaniu).

Kosz monitorowania leczenia obliczono zakładając, że będzie on identyczny jako koszt monitorowania w innym programie lekowym: „Leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu-dziecięcym” (procedura nr 5.08.08.0000037), diagnostyka w programie leczenia spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym. Zgodnie z załącznikiem 2 do zarządzenia Prezesa NFZ nr 15/2014/DGL z dnia 7 kwietnia 2014 r., tę procedurę diagnostyczną wyceniono na 6 punktów. Wartość punktu rozliczeniowego ustalono na poziomie 52 PLN. Jest to mediana wyceny punktu rozliczeniowego w programach lekowych „Leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym” (03.0000.330.02) oraz „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A” (03.0000.357.02) – wybierano świadczeniobiorców z najwyższymi kontraktami w danym województwie. Po przyjęciu tych założeń, koszt monitorowania leczenia we wnioskowanym programie lekowym „Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (ICD 10: G35)” wyniesie 320 PLN rocznie.

Wysokość kosztu opieki standardowej została zaczerpnięta z analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Koszty

- Koszt preparatu Sativex,
- koszty opieki standardowej,
- koszt monitorowania leczenia w programie lekowym.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń swojej analizy wpływu na budżet

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Autorzy analizy częściowo uzasadnili oszacowanie populacji danymi dostarczonymi przez wnioskodawcę, które nie zostały dołączone do wniosku i nie były możliwe do zweryfikowania przez analityków Agencji. W części przypadków analitycy Agencji odnaleźli inne wartości poszczególnych danych niż wnioskodawca. W dwóch przypadkach nie podano źródła danych.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak.

Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Brak.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Brak.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	Analitycy Agencji w niektórych przypadkach zidentyfikowali odmienne wartości niż ekstrahowane przez autorów analizy – patrz komentarz pod tabelą.

Komentarz analityków Agencji

W przypadku oszacowania liczebności populacji na podstawie epidemiologii spastyczności (w tym odsetka pacjentów ze spastycznością i wynikiem w skali MAS>2), z uwzględnieniem danych przedstawionego na diagramie na rysunku 2, str. 21 analizy efektywności klinicznej wnioskodawcy, według analityków Agencji wyznaczona liczebność populacji powinna wynieść 2 599 - 7 806 (w analizie wnioskodawcy wskazano natomiast 1100-3800). Należy przy tym zaznaczyć, iż nie ma możliwości zweryfikowania niektórych danych uwzględnionych do szacowania tej populacji – w analizie wnioskodawcy nie wskazano źródła danych na temat odsetka pacjentów przechodzących do terapii II linii: ciężka spastyczność, a także nie przekazano danych źródłowych dotyczących oszacowanego odsetka osób ze spastycznością i punktacją w skali MAS>2. Niemniej jednak nie ma to wpływu na wyniki analizy, gdyż ostatecznie wyznaczona w ten sposób liczebność populacji nie została wzięta pod uwagę przy szacowaniu wpływu na budżet płatnika publicznego.

W odniesieniu do oszacowanego przez wnioskodawcę odsetka osób ze spastycznością w przebiegu stwardnienia rozsianego nie było możliwości weryfikacji danych uzyskanych przez autorów analiz, z powodu nieprzedstawienia stosowanych danych źródłowych. Niemniej jednak odnaleziono publikację *Opara 2008*, w której podano iż według różnych źródeł spastyczność występuje u 40% - 60% chorych na stwardnienie rozsiane, co jest wartością zbliżoną do tej oszacowanej w ramach analizy wnioskodawcy (w analizie wnioskodawcy wskazano zakres 48% - 63%).

Niektóre dane przedstawione w analizie wpływu na budżet są odmienne od tych odnalezionych w publikacjach źródłowych na które powołał się wnioskodawca, tj.:



Ponadto w analizie wnioskodawcy w celu obliczenia prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu braku skuteczności (według projektu programu jest to brak redukcji spastyczności w skali MAS o 1 punkt lub więcej oraz w skali NRS o 2 punkty lub więcej w stosunku do wartości wyjściowej, po 4 tygodniach) posłużono się dostępnymi danymi z badań klinicznych dla preparatu Sativex, opierając się na badaniach *Novotna 2011* i *Wade 2004*. Do obliczenia odsetka pacjentów pozostających w programie wykorzystano rozkład normalny, a otrzymano następujące wyniki: na podstawie *Novotna 2011* (skala NRS) 76,79% oraz na podstawie *Wade 2004* (skala MAS) 40,24%. W związku z tym, że zapisy programu lekowego wymagają uzyskania, a następnie utrzymania redukcji w skali MAS o 1 punkt oraz w skali NRS o 2 punkty lub więcej w stosunku do wartości wyjściowej, przyjęto, że parametrem obrazującym pozostanie w programie będzie mniejszy z udziałów pacjentów odpowiadających w skali MAS lub NRS tj. 40,24%. Przyjęcie takiego postępowania wiąże się z niepewnością, ze względu na fakt, iż do badania *Wade 2004* nie kwalifikowano pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Niemniej jednak nie odnaleziono innych badań zgodnych z populacją docelową, które umożliwiłyby określenie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź w skali MAS na poziomie ustalonym w zapisach ocenianego programu lekowego. Brak badań, które w pełni odpowiadają zapisom ocenianego programu lekowego, stanowi ograniczenie analizy.

Dodatkowo do scenariusza maksymalnego zaczerpnięto dane z badania *Novotna 2011* – średnia liczba rozpyleń uzyskana w badaniu w ciągu doby – mimo, że Charakterystyka Produktu Leczniczego oraz wnioskowany program lekowy zakładają maksymalną dopuszczalną dobową dawkę, produktu leczniczego Sativex, 12 podań na dobę. Należy przy tym zaznaczyć, że założenia wnioskowanego programu lekowego obejmują wydanie maksymalnie 1 opakowania produktu leczniczego Sativex na miesiąc tj. 270 dawek, co w przeliczeniu na 1 cykl (28 dni) daje 9,6 dawek na dobę. W związku z powyższym w ramach obliczeń własnych uwzględniono dawkowanie na poziomie 12 (wariant teoretyczny, gdyż wymagałby zmian w zapisie ocenianego programu) oraz 9,6 rozpyleń na dobę.

Biorąc pod uwagę powyższe zastrzeżenia, w ramach niniejszego raportu przedstawiono obliczenia własne (patrz rozdział 5.3.2. Obliczenia własne Agencji).

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Ok. 15 osób miesięcznie.
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	

Tabela 39. Liczebność populacji według ekspertów klinicznych

Ekspert	Dane epidemiologiczne
Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	W Polsce populacja chorych ze stwardnieniem rozsianym szacunkowo obejmuje 40 tys. chorych, w tym ok. 16-20 tys. pacjentów może mieć nasilenie objawów klinicznych powyżej 6.0 pkt w skali EDSS. <u>Liczba/odsetek osób stosujących Sativex:</u> 40% chorych z os. ze stwardnieniem rozsianym (czyli około 4 – 5 tys. osób). Biorąc pod uwagę przeciwwskazania oraz objawy niepożądane, można szacować, że docelowa grupa chorych leczonych stanowiłaby ok. 3 tys. pacjentów.
	<u>Zapadalność:</u> 1,5-3/100 000 os./rok (ok. 1200-2000 nowych przypadków rocznie). <u>Chorobowość:</u> 45-95/100 000 os. <u>Liczba/odsetek osób stosujących Sativex:</u> „wg danych opublikowanych przez Rizzo i wsp., spastyczność w stwardnieniu rozsianym stwierdza się u 84,3% chorych, ale tylko u 34% nasilenie tej spastyczności można określić jako średnie lub nasilone. Prawdopodobnie liczba nowych chorych z nasiloną spastycznością rocznie w Polsce wynosi 340-570 (szacowania własne). Należy zauważyć, że nie wszystkie z powyższych osób będą miały kryteria włączenia do programu (np. EDSS lub brak poprawy po dotychczasowej terapii lekami doustnymi)

Ekspert	Dane epidemiologiczne
	obniżającymi napięcie mięśniowe). Z drugiej strony, trudna do określenia część chorych nie będzie mogła być włączona do programu z powodu kryteriów wyłączenia. Nie wszyscy chorzy włączeni do 4 tygodniowej fazy programu będą mogli ją kontynuować. Zgodnie z dotychczasowymi wynikami badań oczekiwana poprawa kliniczna stwierdzana będzie u tylko połowy chorych po 4 tyg. leczenia – a tylko taka poprawa umożliwi choremu kontynuację w programie. Wszystko to spowoduje, że szacowana przez mnie liczba chorych kontynuujących terapię w ciągu pierwszego roku programu to 200-400 osób”.

Według oszacowań wnioskodawcy, w I roku leczonych będzie [redacted], zaś w II roku [redacted] pacjentów. Dla scenariuszy minimalnego i maksymalnego liczebności chorych leczonych ogółem w programie wynoszą odpowiednio [redacted]. Według [redacted], liczba chorych kontynuujących terapię w ciągu pierwszego roku programu to 200-400 osób, co jest znacznie niższą wartością niż ta wskazana w ramach analizy wnioskodawcy. Z kolei według prof. dr hab. Danuty Ryglewicz (Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii), docelowa grupa chorych leczonych stanowiłaby ok. 3 tys. pacjentów, co jest z kolei wartością wyższą niż maksymalna liczebność populacji oszacowana w ramach analizy wnioskodawcy.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [w PLN]

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Obecny minimalny	[redacted]	[redacted]
Obecny maksymalny	[redacted]	[redacted]
Obecny podstawowy	[redacted]	[redacted]

Podawanie preparatu Sativex ma być leczeniem uzupełniającym dotychczasowe, nieskuteczne leczenie przeciwspastyczne. W związku z tym, w ramach scenariusza nowego, koszt dotychczasowej terapii wzrośnie o koszt związany z finansowaniem programu lekowego „Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (ICD-10:G35)”. Całkowite koszty programu lekowego będą jednocześnie stanowiły koszty inkrementalne w stosunku do scenariusza obecnego. Według oszacowań wnioskodawcy koszty inkrementalne wyniosły w wariantach bez RSS (z RSS):

- w 1. roku finansowania programu lekowego:
 - ✓ 6 852 382 PLN (z RSS [redacted]) w scenariuszu podstawowym,
 - ✓ 3 161 661 PLN (z RSS [redacted]) w scenariuszu minimalnym,
 - ✓ 8 635 259 PLN (z RSS [redacted]) w scenariuszu maksymalnym,
- w 2. roku finansowania programu lekowego:
 - ✓ 11 242 576 PLN (z RSS [redacted]) w scenariuszu podstawowym,
 - ✓ 4 952 315 PLN (z RSS [redacted]) w scenariuszu minimalnym,
 - ✓ 13 707 763 PLN (z RSS [redacted]) w scenariuszu maksymalnym.

Szczegółowe wartości zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet [w PLN]

Kategoria kosztów	Scenariusz podstawowy		Scenariusz minimalny		Scenariusz maksymalny	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Wariant bez RSS						
Kosz opieki standardowej	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity programu lekowego	6 852 382	11 242 576	3 161 661	4 952 315	8 635 259	13 707 763
W tym:						
• koszt leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• koszt monitorowania	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Różnica nowy vs obecny	6 852 382	11 242 576	3 161 661	4 952 315	8 635 259	13 707 763
Wariant z RSS						
Kosz opieki standardowej	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity programu lekowego	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
W tym:						
• koszt leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• koszt monitorowania	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Różnica nowy vs obecny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Z powodu różnic w ekstrahowaniu danych odnalezionych w publikacjach źródłowych wskazanych przez wnioskodawcę pomiędzy autorami analiz a analitykami Agencji oraz z powodu wątpliwości odnośnie przyjęcia niektórych założeń (patrz rozdział 5.2. *Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy*), zdecydowano się na przedstawienie obliczeń własnych. Do przeprowadzenia obliczeń własnych użyto modelu elektronicznego wnioskodawcy.

Przyjęto następujące założenia dotyczące szacowania populacji docelowej:

W tym wypadku liczba pacjentów, u których może być stosowany lek jest szacowana w I roku na [redacted]. Oszacowania te są zgodne z populacją wskazaną przez Prof. dr hab. Danutę Ryglewicz (Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii), która wyraziła opinię, iż populacja docelowa obejmuje 3 tys. pacjentów. W II roku, liczebności chorych leczonych ogółem w programie wynoszą odpowiednio [redacted].

Założono, że w czasie okresu ustalania dawki, średnia liczba rozpyleń na dobę wynosi 5,8 (średnia arytmetyczna z okresu ustalania dawki zaczerpnięta z ChPL). Następnie dla dalszego okresu leczenia przyjęto następujące założenia dotyczące liczby dawek na dobę:

- wariant 1: 8 dawek na dobę (mediana uzyskana w badaniach klinicznych – zgodne z ChPL);
- wariant 2: 8,3 dawek na dobę (średnia dawka z badania *Novotna 2011*);
- wariant 3: 9,6 dawek na dobę (maksymalna dawka w przeliczeniu na 1 cykl tj. 28 dni, przy założeniu zgodnym z wnioskowanym programem lekowym tj. maksymalnie 1 opakowanie tj. 270 dawek produktu Sativex na miesiąc);
- wariant 4: 12 dawek na dobę (maksymalna dawka według ChPL Sativex - wariant teoretyczny, gdyż wymagałyby zmian w zapisie ocenianego programu).

Według oszacowań własnych analityków Agencji, koszty inkrementalne (tj. całkowite koszty programu lekowego) w stosunku do scenariusza obecnego wyniosły, w zależności od założonego dawkowania leku Sativex 8, 8,3 bądź 9,6 podań na dobę, w wariantach bez RSS (z RSS):

- w 1. roku finansowania programu lekowego:
 - ✓ od 15 891 815 PLN do 18 678 801 PLN (z RSS od [redacted] PLN do [redacted] PLN) w scenariuszu podstawowym w zależności od założonego dawkowania leku Sativex,
 - ✓ od 13 870 363 do 16 302 841 PLN (z RSS od [redacted] PLN do [redacted] PLN) w scenariuszu minimalnym w zależności od założonego dawkowania leku Sativex,
 - ✓ od 18 204 494 PLN do 21 397 059 PLN (z RSS od [redacted] PLN do [redacted] PLN) w scenariuszu maksymalnym w zależności od założonego dawkowania leku Sativex,
- w 2. roku finansowania programu lekowego:
 - ✓ od 26 073 408 PLN do 31 200 692 PLN (z RSS od [redacted] PLN do [redacted] PLN) w scenariuszu podstawowym w zależności od założonego dawkowania leku Sativex,
 - ✓ od 22 610 845 PLN do 27 060 328 PLN (z RSS od [redacted] PLN do [redacted] PLN) w scenariuszu minimalnym w zależności od założonego dawkowania leku Sativex,
 - ✓ od 30 059 404 do 35 966 449 PLN (z RSS od [redacted] PLN do [redacted] PLN) w scenariuszu maksymalnym w zależności od założonego dawkowania leku Sativex.

Ponadto poniżej przedstawiono wyniki uwzględniające maksymalne dawkowanie wynikające z ChPL tj., 12 podań na dobę. Należy przy tym zaznaczyć, że założenia wnioskowanego programu lekowego obejmują wydanie maksymalnie 1 opakowania produktu leczniczego Sativex na miesiąc tj. 270 dawek, co w przeliczeniu na 1 cykl (28 dni) daje 9,6 dawek na dobę. W związku z powyższym wariant ten jest czysto teoretyczny i wymagałyby zmian w zapisie ocenianego programu.

Według oszacowań własnych analityków Agencji, przy założeniu dawkowania 12 podań na dobę, koszty inkrementalne (tj. całkowite koszty programu lekowego) w stosunku do scenariusza obecnego wyniosły w wariantach bez RSS (z RSS):

- w 1. roku finansowania programu lekowego:
 - ✓ 22 859 279 PLN (z RSS [redacted] PLN) w scenariuszu podstawowym,
 - ✓ 19 951 559 PLN (z RSS [redacted] PLN) w scenariuszu minimalnym,
 - ✓ 26 185 907 PLN (z RSS [redacted] PLN) w scenariuszu maksymalnym,
- w 2. roku finansowania programu lekowego:

- ✓ 38 891 618 PLN (z RSS ██████████ PLN) w scenariuszu podstawowym,
- ✓ 33 734 554 PLN (z RSS ██████████ PLN) w scenariuszu minimalnym,
- ✓ 44 827 016 PLN (z RSS ██████████ PLN) w scenariuszu maksymalnym.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet – obliczenia analityków Agencji [w PLN]

Wariant	Scenariusz podstawowy		Scenariusz minimalny		Scenariusz maksymalny	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Koszt inkrementalny sc. nowy vs obecny (koszt całkowity programu lekowego), bez RSS						
Wariant 1 (8 dawek/dobę)	15 891 815	26 073 408	13 870 363	22 610 845	18 204 494	30 059 404
Wariant 2 (8,3 dawek/dobę)	16 414 375	27 034 774	14 326 452	23 445 123	18 803 100	31 166 975
Wariant 3 (9,6 dawek/dobę)	18 678 801	31 200 692	16 302 841	27 060 328	21 397 059	35 966 449
Wariant 4 (12 dawek/dobę)	22 859 279	38 891 618	19 951 559	33 734 554	26 185 907	44 827 016
Koszt inkrementalny sc. nowy vs obecny (koszt całkowity programu lekowego), z RSS						
Wariant 1 (8 dawek/dobę)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant 2 (8,3 dawek/dobę)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant 3 (9,6 dawek/dobę)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant 4 (12 dawek/dobę)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi analityków Agencji

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz z wnioskowanym projektem programu lekowego, maksymalna dopuszczalna dobową dawką produktu leczniczego Sativex to 12 podań na dobę. Należy przy tym zaznaczyć, że założenia wnioskowanego programu lekowego obejmują wydanie maksymalnie 1 opakowania produktu leczniczego Sativex na miesiąc tj. 270 dawek, co w przeliczeniu na 1 cykl (28 dni) daje 9,6 rozpułen na dobę.

Uwagi ekspertów klinicznych

Tabela 43. Opinie ekspertów klinicznych do zapisów programu lekowego

Ekspert	Uwagi do zapisów programu lekowego
Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	„Nie mam uwag.”
██████████ ██████████	<ul style="list-style-type: none"> • „Program „Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)” jest właściwie zaplanowany. • Podawanie przez śluzówkowe Sativexu minimalizuje ryzyko wystąpienia wysokiego stężenia kanabinoidów w surowicy, które mogło by powodować pobudzenie psychiczne. • Kryteria włączenia do programu preferują osoby z nasiloną spastycznością oporne na dostępne leczenie doustnymi maksymalnymi dawkami leków obniżających napięcie mięśniowe. • Istotne jest także, że ocena nasilenie spastyczności chorych wstępna oraz monitorująca skuteczność leczenie oparta jest na dwóch skalach (skali NRS i zmodyfikowanej Skali Ashworth - MAS). W przeprowadzonych badaniach klinicznych Sativexu wykazywano istotną poprawę kliniczną w skali NRS, natomiast MAS okazywała się być mniej przydatna do udokumentowania poprawy klinicznej. • Ważnym aspektem programu jest też monitorowanie ewentualnego zmniejszenia bólu ocenianego skalą VAS. • Właściwie zaplanowana jest ocena spastyczności chorego po 4 pierwszych tygodniach terapii i tylko przy stwierdzeniu istotnej poprawy klinicznej ocenianej dwoma skalami możliwe będzie kontynuowanie udziału w programie. Zgodnie z danymi literaturowymi skuteczność tego leczenia ujawnić powinna do 4 tygodnia terapii. • Istotnym elementem programu jest możliwość wieloletniego leczenia dopóki lek będzie skuteczny i dobrze tolerowany z monitorowaniem przebiegu leczenia co 3 miesiące. • Właściwe jest także ograniczenie dawkowania do maksymalnie 12 podań. W kilku badaniach stosowano więcej podań. Wiele badań raportuje jednak, że średnia ilość podań wynosi około 6

Ekspert	Uwagi do zapisów programu lekowego
	na dobę. • Uzasadnione jest monitorowanie funkcji nerek i wątroby podczas prowadzenia leczenia • Zgodnie z zaleceniami podnoszonymi w wielu artykułach powinno być wprowadzone do programu ostrzeżenie o zaniechaniu prowadzenia pojazdów podczas rozpoczynania terapii i zwiększania dawki oraz o szczególną ostrożność a nawet rozważenie odstawienia leczenia w wypadku regularnych napadów padaczkowych i występowania padaczki w wywiadzie. Zarówno kobiety jak i mężczyźni powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia oraz 3 miesiące po zakończeniu leczenia.”

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Założenia analizy racjonalizacyjnej przedstawionej przez wnioskodawcę:

- przedstawiono wyniki scenariusza maksymalnego analizy wpływu na budżet zastosowania leku Sativex, uwzględniającego zaproponowany mechanizm RSS (██████████ PLN w 1. roku i ██████████ PLN w 2. roku), które odniesiono do rozwiązania racjonalizacyjnego,
- wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, które będzie wynikać z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji. Ze względu na brak możliwości uwolnienia środków w pożądanej wysokości z grupy leków stosowanych w leczeniu spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego, w analizie przedstawiono możliwości uwolnienia środków w obrębie rynku innej grupy terapeutycznej. W analizie wykorzystano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla trastuzumabu (Herceptin; grupa limitowa 1082.0). Wybór leków wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tych substancji, w związku z czym oszczędności będą generowane już od 2015 r,
- trastuzumab jest stosowany w programie lekowym i jest refundowany w 100%. W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników tego leku spowoduje obniżenie finansowania ze środków publicznych nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców. W analizie przyjęto założenie, że nowy odpowiednik będzie miał cenę niższą o 25% od obecnego preparatu,
- następstwem wprowadzenia tańszych odpowiedników jest ograniczenie wydatków szpitali związanych z zakupem leków, a ze strony NFZ – ograniczenie wydatków refundacyjnych. Wprowadzenie mechanizmu zmuszającego podmioty zawierające umowy z NFZ na prowadzenie leczenia w ramach programów lekowych z użyciem trastuzumabu do stosowania tańszych odpowiedników spowoduje automatyczne przejście całości rynku przez tańsze odpowiedniki.

Wyniki analizy racjonalizacyjnej przedstawionej przez wnioskodawcę:

Tabela 44. Analiza racjonalizacyjna – roczne koszty refundacji odpowiedników preparatów trastuzumabum [w PLN]

	Refundacja obecnych preparatów		Refundacja odpowiedników		Oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników		
	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	Razem
Trastuzumabum, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	229 588 269	229 588 269	195 490 918	195 490 918	34 097 350	34 097 350	68 194 701

W tabeli powyżej przedstawiono szacowane roczne koszty refundacji obecnych preparatów i odpowiedników preparatu trastuzumabu w kolejnych dwóch latach przy założeniu 25% redukcji ceny odpowiedników. Szacowana kwota uwolnionych środków wyniesie 34 097 350 zł na rok, a więc kwotę przekraczającą szacowany wzrost kosztów związanych z refundacją terapii preparatem Sativex.

Uwaga analityków Agencji: wg obliczeń własnych Agencji, przy uwzględnieniu dawkowania zgodnego z programem lekowym tj. 8, 8,3 oraz 9,6 podań na dobę, koszty inkrementalne (tj. całkowite koszty programu lekowego), dla scenariusza maksymalnego (po zastosowaniu RSS), wynoszą ██████████ PLN w 1. roku oraz ██████████ PLN w 2. roku. Również w tym przypadku koszty inkrementalne ponoszone przez płatnika publicznego zostaną zrekompensowane przez rozwiązanie przedstawione w analizie wnioskodawcy (tj. oszczędności w wysokości 34 097 350 zł rocznie).

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do stosowania leku Sativex w leczeniu spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego: wytyczne brytyjskie z 2014 r. (*National Institute for Health and Care Excellence, NICE*), amerykańskie z 2014 r. (*American Academy of Neurology, AAN*), polskie z 2013 r. (*Zalecenia Ekspertów*), hiszpańskie z 2013 r. (*Sociedad Espanola de Neurologia, Gold 2013*) i chorwackie z 2012 r. (*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, CSNDCM CSNCMA RCDD*).

Tylko wytyczne brytyjskie nie rekomendują stosowania leku Sativex w leczeniu spastyczności w stwardnieniu rozsianym ze względu na brak efektywności kosztowej tej terapii, jednak dopuszczają możliwość jego stosowania u chorych, którzy już rozpoczęli leczenie lekiem Sativex i mogą je kontynuować do czasu, kiedy ich lekarz prowadzący zadecyduje inaczej.

Wytyczne amerykańskie rekomendują stosowanie leku Sativex jako terapii uzupełniającej do standardowych terapii leczenia spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego, jednakże podkreślają, że Sativex jest prawdopodobnie nieefektywny w redukcji spastyczności mierzonej obiektywnymi skalami.

Wytyczne polskie zalecają stosowanie leku Sativex w objawowym leczeniu spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego, jednak nie wskazują, w której linii leczenia miałyby być stosowany Sativex.

Wytyczne hiszpańskie rekomendują stosowanie leku Sativex u pacjentów ze spastycznością w przebiegu stwardnienia rozsianego nieodpowiadających właściwie na terapię baklofenem lub tyzanidyną w monoterapii (tj. jako drugą linię leczenia) jako terapia dodatkowa lub jako terapia skojarzona z baklofenem i tyzanidyną (jest to rekomendacja najbardziej odpowiadająca zapisom proponowanego programu lekowego).

Wytyczne chorwackie jedynie wymieniają Sativex jako opcję farmakologicznego leczenia spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego.

Tabela 45. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Wielka Brytania 2014 rok <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> NICE 2014 <u>Źródła finansowania:</u> nie podano źródeł finansowania.	Wytyczne dotyczą m.in. postępowania w spastyczności w stwardnieniu rozsianym	Przegląd systematyczny i konsensus grupy ekspertów, wytyczne poddane do publicznych konsultacji	Nie należy oferować pacjentom leku Sativex w leczeniu spastyczności u chorych na stwardnienie rozsiane ze względu na fakt, że nie jest to terapia efektywna kosztowo. Nie dotyczy to chorych, którzy już rozpoczęli leczenie lekiem Sativex i mogą je kontynuować do czasu, kiedy ich lekarz prowadzący zadecyduje inaczej.
Stany Zjednoczone 2014 rok <i>American Academy of Neurology</i> AAN 2014 AAN 2014 (2) <u>Źródła finansowania:</u> AAN, zadeklarowano brak innych źródeł finansowania.	Wytyczne dotyczą środków o charakterze alternatywnym lub uzupełniającym w stosunku do standardowych terapii leczenia spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego.	Przegląd (nie podano danych na temat metodyki przeglądu).	<ul style="list-style-type: none"> • Klinicyści mogą oferować Sativex pacjentom w leczeniu objawów spastyczności, bólu i nietrzymania moczu (poziom rekomendacji: B). • Klinicysta powinien poinformować pacjenta, że Sativex jest prawdopodobnie nieefektywny w redukcji spastyczności/nietrzymania moczu mierzonych obiektywnymi skalami (poziom rekomendacji: B). • Klinicysta może nie proponować pacjentom Sativexu w celu leczenia drgawek (poziom rekomendacji: C). • Kannabinoidy mogą powodować skutki uboczne. Klinicysta powinien poważnie rozważyć podanie standaryzowanego lub niestandaryzowanego (syntetycznego lub naturalnego/pożyiskanego z roślin) wyciągu kannabinoidów biorąc pod uwagę jakość medycyny uzupełniającej/alternatywnej oraz brak regulacji prawnych. <p>Poziomy rekomendacji: A – przyjęty za efektywny lub nieefektywny; B – prawdopodobnie efektywny lub nieefektywny; C – być może efektywny lub nieefektywny.</p> <p>Należy podkreślić, iż pomimo wydania pozytywnej rekomendacji dotyczącej leku Sativex, jego zastosowanie na terenie Stanów Zjednoczonych ze względu na obowiązujące regulacje prawne jest ograniczone, gdyż Sativex nie posiada rejestracji na terenie Stanów</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
			Zjednoczonych, a jedynymi zarejestrowanymi lekami zawierającymi kannabinoidy na terenie Stanów Zjednoczonych są leki z syntetycznie pozyskiwanymi substancjami czynnymi (m.in. produkty Marinol i Cesamet). Leki oparte na kannabinoidach pozyskiwanych jako ekstrakty roślinne (Sativex) nie mają rejestracji. <u>Źródło:</u> http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm421168.htm (dostęp: 15.01.2015 r.)
Polska 2013 rok <i>Zalecenia Ekspertów 2013</i> <u>Źródła finansowania:</u> nie podano źródeł finansowania.	Zalecenia dotyczą leczenia objawowego spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego.	Konsensus ekspertów	Kannabinoidy charakteryzują się bardzo dużą skutecznością działania, ponad 50% leczonych pacjentów osiąga więcej niż 30% poprawę w zakresie spastyczności, bólu i objawów ze strony dolnych dróg moczowych (dane dla preparatu Sativex). Powodują modulację odpowiedzi immunologicznej oraz wykazują działanie przeciwbólowe i przeciwskurczowe, odgrywają też rolę w procesie gromadzenia i oddawania moczu (koordynacja mikcji), mają wpływ na większość objawów w stwardnieniu rozsianym (tj. spastyczność, ból, zaburzenia snu, zaburzenia mikcji). Do częstych działań niepożądanych kannabinoidów należą: zawroty głowy, senność, nudności, zaburzenia koncentracji, zaburzenia emocjonalne, zmęczenie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Niestandaryzowane preparaty konopi powodują znaczne nasilenie tych objawów, dlatego zalecane jest stosowanie standaryzowanych preparatów zawierających THC i CBD.
Hiszpania 2013 rok <i>Sociedad Espanola de Neurologia (ang. Spanish Society of Neurology)</i> <i>Gold 2013</i> <u>Źródła finansowania:</u> autorzy publikacji zadeklarowali wsparcie finansowe od różnych firm farmaceutycznych.	Wytyczne dotyczą leczenia spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego	Panel ekspercki	U pacjentów nieodpowiadających właściwie na terapię baklofenem lub tyzamidyną w monoterapii, drugą linię leczenia stanowi Sativex (Poziom rekomendacji: A) jako terapia dodatkowa, lub terapia skojarzona baklofenem+tyzamidyną. U osób nieodpowiadających na leczenie można zastosować terapie alternatywne. Pacjenci rozpoczynający leczenie lekiem Sativex powinni zostać poddani ocenie po 4 tygodniach leczenia – jeżeli spastyczność nie uległa redukcji o przynajmniej 20% od wartości wyjściowej mierzonej w skali NRS, leczenie powinno zostać przerwane.
Chorwacja 2012 rok <i>Wspólne wytyczne 3 chorwackich towarzystw naukowych:</i> - <i>Croatian Society For Neurovascular Disorders Of Croatian Medical Association,</i> - <i>Croatian Society Of Neurology Of Croatian Medical Association,</i> - <i>Referral Center For Demyelinating Diseases Of The CNS</i> <i>CSNDCM CSNCMA RCDD 2012</i> <u>Źródła finansowania:</u> nie podano.	Wytyczne dotyczą m.in. objawowego leczenia spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego.	Nie podano.	Wytyczne wymieniają m.in. Sativex jako opcję farmakologicznego leczenia spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego. Podkreślono jednakże brak rejestracji w Chorwacji w 2012 r.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne (francuską - HAS z 2014 r., australijską - PBAC z 2013 r. i szkocką - SMC z 2011 r.), odnoszące się do finansowania leku Sativex, jednakże wszystkie dotyczyły szerszej populacji niż wnioskowana, tj. osób ze spastycznością w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego w przebiegu stwardnienia rozsianego.

Tylko rekomendacja HAS z 2014 r. opowiadała się za finansowaniem leku Sativex w leczeniu objawów spastyczności w stopniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu stwardnienia rozsianego u osób dorosłych, którzy nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi na inne leki i u których wykazano znaczną poprawę kliniczną tych objawów po początkowym okresie leczenia lekiem Sativex.

W dokumencie PBAC z 2013 r. nie rekomendowano objęcia refundacją leku Sativex w leczeniu spastyczności w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego w przebiegu stwardnienia rozsianego u chorych, którzy nie tolerują leków antyastycznych lub/i u których nie wystąpiła właściwa odpowiedź na leczenie antyastyczne. Jako główne przyczyny negatywnej rekomendacji podano brak wystarczających dowodów dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii z terapią standardową u pacjentów, którzy nie tolerują leków antyastycznych oraz brak dowodów dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii z wysokimi dawkami baklofenu w monoterapii lub w połączeniu z dantrolenem lub diazepamem jako druga linia leczenia.

Negatywna rekomendacja SMC z 2011 r. wynika z braków formalnych (brak dokumentów potwierdzających dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu).

Na stronie brytyjskiej agencji HTA (*National Institute for Health and Care Excellence*, NICE) odnaleziono informację z 2011 r. dotyczącą zawieszenia prac nad oceną leku Sativex w leczeniu spastyczności w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego w przebiegu stwardnienia rozsianego jako terapii dodatkowej. Odroczenie prac nastąpiło z powodu aktualizacji wytycznych dotyczących postępowania w stwardnieniu rozsianym. W zaktualizowanych wytycznych z 2014 r. dotyczących postępowania w stwardnieniu rozsianym nie rekomendowano jednak podawania chorym na stwardnienie rozsiane leku Sativex w leczeniu spastyczności ze względu na fakt, że nie jest to terapia efektywna kosztowo. Zaznaczono, że nie dotyczy to chorych, którzy już rozpoczęli leczenie lekiem Sativex i mogą je kontynuować do czasu, kiedy ich lekarz prowadzący zadecyduje inaczej.

Źródło: <http://www.nice.org.uk/quidance/indevelopment/GID-TAG368> (dostęp: 13.01.2015 r.), NICE 2014

Tabela 46. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Haute Autorite de Sante (Francja) HAS 2014 rok	Finansowanie leku Sativex (pojemnik z aerozolem 10 ml do stosowania w jamie ustnej) w leczeniu objawów spastyczności w stopniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli odpowiednio na inne leczenie łagodzące spastyczność, a którzy wykazali klinicznie znamienne poprawę objawów związanych ze spastycznością we wstępnym etapie terapii.	Zalecenia: Komisja opowiada się za umieszczeniem leku Sativex na liście leków refundowanych w ramach ubezpieczenia społecznego i na liście leków zatwierdzonych do użycia przez szpitale w leczeniu objawów spastyczności w stopniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu stwardnienia rozsianego u osób dorosłych, którzy nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi na inne leki i u których wykazano znaczną poprawę kliniczną tych objawów po początkowym okresie leczenia lekiem Sativex. Poziom refundacji: 15%. Uzasadnienie: Wyniki analizy skuteczności z 3 RCT 3 fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, dla porównania z placebo na podstawie samooceny pacjenta wykazały, że dodanie leku Sativex do leczenia antyastycznego wpłynęło na istotną klinicznie redukcję spastyczności u od 10% do 20% pacjentów, którzy nie osiągnęli właściwej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. Nie wykazano wpływu terapii lekiem Sativex na jakość życia chorych. Nie jest możliwa ekstrapolacja wyników uzyskanych w badaniach klinicznych na praktykę kliniczną.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia) PBAC 2013 rok	Finansowanie leku Sativex (pojemnik z aerozolem 10 mL do stosowania w jamie ustnej) w leczeniu spastyczności w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego w przebiegu stwardnienia rozsianego u chorych, którzy nie tolerują leków antyastycznych lub/i u których nie wystąpiła właściwa odpowiedź na leczenie antyastyczne.	Zalecenia: PBAC nie rekomenduje objęcia refundacją leku Sativex w leczeniu spastyczności w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego w przebiegu stwardnienia rozsianego u chorych, którzy nie tolerują leków antyastycznych lub/i u których nie wystąpiła właściwa odpowiedź na leczenie antyastyczne. Uzasadnienie: • Brak wystarczających dowodów dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii z terapią standardową u pacjentów, którzy nie tolerują leków antyastycznych, • brak dowodów dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii z wysokimi dawkami baklofenu w monoterapii lub w połączeniu z dantrolenem lub diazepamem jako druga linia leczenia PBAC sądzi, iż wybrany przez wnioskodawcę komparator nie był prawidłowy. PBAC uważa, że należałoby uwzględnić jako komparator w drugiej linii terapii podanie baklofenu doustnie w monoterapii w stopniowo zwiększanych dawkach lub w połączeniu z dantrolenem lub diazepamem. PBAC uważa, że pomimo wykazania w kluczowych badaniach poprawy (rozumianej jako redukcja średniego stopnia spastyczności), konstrukcja

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		<p>badan utrudnia przeprowadzenie ekstrapolacji wyników na pacjentów, którzy mają być leczeni w ramach populacji PBS (ang. <i>pharmaceutical benefits scheme</i>).</p> <p>Ponadto wnioskodawca nie udokumentował odpowiednio istotności klinicznej osiągniętej poprawy.</p> <p>PBAC uważa, że hipoteza wyższej skuteczności (ang. <i>superiority</i>) terapii wnioskowanej nad terapią standardową była niewystarczająco udowodniona i lek Sativex okazał się gorszy (ang. <i>inferior</i>) niż terapia standardowa w odniesieniu do bezpieczeństwa.</p> <p>Podkreślono fakt niewystarczających dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu do opieki sprandardowej w populacji pacjentów nietolerujących leczenia przeciwspastycznego.</p> <p>PBAC uważa, że oszacowania kosztowe dla PBS były niepewne</p> <p>Komentarz analityków Agencji: zarzuty PBAC odnośnie wyboru niewłaściwego komparatora w warunkach polskich nie mają zastosowania, ponieważ zgodnie z art. 25 pkt 14 lit c tiret pierwsze ustawy o refundacji analiza kliniczna musi zawierać porównanie „z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi <u>we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych.</u>”</p>
<p>Scottish Medicines Consortium (Szkocja) SMC 2011 rok</p>	<p>Finansowanie leku Sativex w leczeniu spastyczności w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego w przebiegu stwardnienia rozsianego jako terapii dodatkowej u chorych, którzy nie osiągnęli właściwej odpowiedzi na leczenie antyspastyczne i którzy nie wykazują znaczącej klinicznie redukcji stopnia spastyczności podczas początkowego okresu terapii.</p>	<p>Zalecenia: Nie rekomenduje się stosowania leku Sativex</p> <p>Uzasadnienie: Wnioskodawca nie przekazał dokumentów potwierdzających dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu.</p>

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 47. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące leku Sativex w leczeniu spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Wielka Brytania	NICE 2014			+	Negatywna rekomendacja nie dotyczy chorych, którzy już rozpoczęli leczenie lekiem Sativex i mogą je kontynuować do czasu, kiedy ich lekarz prowadzący zadecyduje inaczej.
	Stany Zjednoczone	AAN 2014 AAN 2014 (2)	+			
	Polska	Zalecenia Ekspertów 2013	+			
	Hiszpania	Gold 2013	+			
	Chorwacja	CSNDCM CSNCMA RCDD 2012	+			
Rekomendacje refundacyjne	Francja	Haute Autorite de Sante (HAS 2014)	+			W leczeniu objawów spastyczności w stopniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu stwardnienia rozsianego u osób dorosłych, którzy nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi na inne leki i u których wykazano znaczną poprawę kliniczną tych objawów po początkowym okresie leczenia lekiem Sativex.
	Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2013)			+	
	Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC 2011)			+	Braki formalne (brak dokumentów potwierdzających dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu).

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 48. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	nie	nd	nd	nd
Belgia	nd	nd	nd	nd
Bulgaria	nd	nd	nd	nd
Cypr	nd	nd	nd	nd
Czechy	nd	nd	nd	nd
Dania	tak	100%	refundacja indywidualna dla pacjenta	nd*
Estonia	nd	nd	nd	nd
Finlandia	nie	nd	nd	nd
Francja	nd	nd	Na dzień złożenia wniosku refundacyjnego trwały negocjacje w zakresie ustalania ceny i refundacji	nd
Grecja	nd	nd	nd	nd
Hiszpania	tak	100%	nd	nd*
Holandia	nd	nd	nd	nd
Irlandia	nd	nd	nd	nd
Islandia	nie	nd	nd	nd
Liechtenstein	nd	nd	nd	nd
Litwa	nd	nd	nd	nd
Luksemburg	nd	nd	nd	nd
Łotwa	nd	nd	nd	nd
Malta	nd	nd	nd	nd
Niemcy	tak	100%	nd	nd*
Norwegia	tak	100%	refundacja indywidualna dla pacjenta	nd*
Portugalia	nd	nd	Na dzień złożenia wniosku refundacyjnego trwały negocjacje w zakresie refundacji	nd
Rumunia	nd	nd	nd	nd
Słowacja	nd	nd	nd	nd
Słowenia	nd	nd	nd	nd
Szwajcaria	tak	100%	refundacja indywidualna dla pacjenta	nd*
Szwecja	nie	nd	nd	nd
Węgry	nd	nd	nd	nd
Wielka Brytania	tak	100%	nd	nd*
Włochy	tak	100%	nd	nd*

*nie wyjaśniono, co to znaczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Sativex jest finansowany w 7 krajach, zaś nie jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). W dwóch krajach na dzień złożenia wniosku refundacyjnego trwały negocjacje odnośnie refundacji (Francja, Portugalia). Nie przekazano informacji na temat finansowania leku Sativex w Chorwacji.

Najczęściej lek jest finansowany w 100%. W Danii, Norwegii i Szwajcarii finansowanie leku Sativex jest ograniczone do indywidualnych przypadków. Nie przedstawiono informacji na temat stosowania instrumentów podziału ryzyka (wnioskodawca zadeklarował, iż „nie dotyczy”).

Rozpatrywany lek nie jest finansowany w żadnym kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹ (w tabeli oznaczone czcionką **nd**). Nie przekazano informacji na temat finansowania leku Sativex w Chorwacji, zaś w Portugalii na dzień złożenia wniosku refundacyjnego trwały negocjacje w zakresie refundacji.

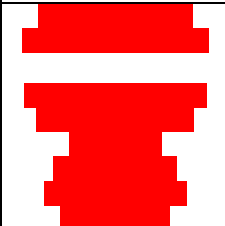
¹ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat

(<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>), data dostępu: 11.12.2014 r. Za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB *per capita*) w granicach +/-15% PKB *per capita* Polski

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 49. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Sativex

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii</p>	<p>„Sativex jest produktem leczniczym o udokumentowanej skuteczności w łagodzeniu objawów spastyczności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, aczkolwiek różnice pomiędzy grupą chorych leczonych aktywnie a grupą otrzymujących placebo były obserwowane tylko u części chorych, odpowiednio u 40% chorych stosujących Sativex i 22% chorych otrzymujących placebo, przy uznaniu za kryterium poprawy obniżenie w punktacji NRS o ponad 30%. Należy jednak podkreślić, że u znacznej części chorych ze spastycznością leczonych nieskutecznie baklofenem i tyzamidyną Sativex poprawia jakość życia.”</p>	<p>„Podstawowa przyczyna mogą być koszty oraz fakt, że Sativex jest pochodną kannabinoidu, co wymaga kontroli przy dystrybucji leku. Należy jednak podkreślić, że podawanie Sativexu w ramach zaproponowanego programu lekowego zapewni odpowiednią kontrolę.”</p>	<p>„Sativex zmniejsza objawy spastyczności u chorych nie reagujących na leczenie baklofenem i tyzamidyną, co bez wątplenia poprawia jakość życia w grupie pacjentów z zaawansowaną postacią stwardnienia rozsianego (EDSS >6.0). W tej grupie chorych aktualnie nie ma refundowanych innych produktów leczniczych poprawiających stan kliniczny chorych.”</p>
	<p>„Spastyczność w przebiegu stwardnienia rozsianego (SM) jest częstym objawem, dotyczy aż 60-80% chorych. Jest jednym z głównych powodów pogorszenia jakości życia tych chorych. Spastyczność jest kluczowym objawem wtórnie powodującym wiele dodatkowych dolegliwości. Stwierdzono linearną zależność między nasileniem spastyczności, czasem trwania choroby oraz niepełnosprawnością pacjentów. Nasilenie spastyczności koreluje z zaburzeniami chodu, stopniem kalectwa oraz skalą niesprawności dla chorych z SM (ang. <i>Patient Determined Disease Step – PDDS</i>).</p> <p>Nieleczona spastyczność prowadzi do przykurczu i zwłóknienia mięśni, ograniczenia ruchomości w stawach, powoduje macerację skóry, ogranicza możliwość stosowania sprzętu rehabilitacyjnego i utrudnia codzienne funkcjonowanie (ubieranie, zabiegi higieniczne). Spastyczność nasila zaburzenia zwieraczy, powoduje ból, bolesne kurcze mięśniowe, bezsenność, a w końcu pełną zależność od osób drugich w czynnościach życia codziennego. Dlatego skuteczne leczenie spastyczności jest niezwykle istotne w celu zmniejszenia niesprawności chorych.</p> <p>Wielu chorych nie uzyskuje właściwej kontroli spastyczności mimo stosowania leczenia, zarówno dostępnymi lekami, jak i przy zastosowaniu zabiegów fizjoterapeutycznych. Mimo przewlekłego stosowanego leczenia miorelaksacyjnego, jedna trzecia chorych zgłasza utrzymującą się spastyczność.</p>	<p>„Jedynym powodem ograniczającym szerokie stosowanie Sativexu jest w opinii wielu ekspertów brak wystarczająco licznych i długotrwałych obserwacji wieloletniej skuteczności i bezpieczeństwa tego leku. Dotychczasowe badania Sativexu w leczeniu spastyczności w przebiegu SM ograniczają się do 5 badań klinicznych fazy III z krótką obserwacją oraz tylko pojedynczych (2) badań z długoletnią obserwacją.</p> <p>Opisywane działania uboczne leku (zawroty, zmęczenie, rzadko utrata przytomności) wymagają dłuższej obserwacji klinicznej i ustalenia procedur leczenia umożliwiających ich uniknięcia. Dotychczas zaobserwowano, że wolniejsze zwiększenie dawkowania redukuje ilość objawów niepożądanych podobnie jak stosowania niższej dawki i mniejszej ilości dawek rzadziej aplikowanych.</p> <p>W czasie leczenia Sativexem nie jest zalecane prowadzenie samochodu i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Niedawno opublikowano jednak pierwsze badania wskazujące, że prowadzenie samochodu w trakcie terapii Sativexem nie stanowi zwiększonego niebezpieczeństwa przy prowadzeniu samochodu.”</p>	<p>„Opowiadam się za publicznym finansowaniem leczenia Sativexem.</p> <p>Skuteczność i bezpieczeństwo Sativexu (nabiximols) jest dobrze udokumentowane wynikami kilku badań klinicznych fazy III. Program badań klinicznych preparatu Sativex objął ponad 1500 chorych ze spastycznością w przebiegu SM, w tym ponad 660 pacjentów było leczonych tym lekiem w sposób ciągły przez 6 miesięcy lub dłużej. Obserwacje dotyczące leku obejmują zarówno fazę badań randomizowanych i kontrolowanych placebo, jak i następującą po tym dłuższą fazę badań otwartych (ang. extension studies).</p> <p>Sativex jest zarejestrowany w większości krajów europejskich, m.in. w Wielkiej Brytanii, Niemczech, Danii, Kanadzie i Nowej Zelandii, w Włoszech, Austrii, Republice Czeskiej, Szwecji, Izraelu, Hiszpanii i oczekuje na rejestrację w kolejnych 11 krajach Europy i Australii.</p> <p>Przeprowadzone badania jednoznacznie wskazują na dużą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Sativexu. Badania kliniczne leczenia spastyczności w przebiegu SM Sativexem wykazały, że 48% chorych ma poprawę w ciągu pierwszych 4 tygodni terapii. Jeżeli po tym okresie stwierdza się poprawę kliniczną, można kontynuować terapię. Jeśli brak poprawy klinicznej, terapię należy przerwać.</p> <p>Badania III fazy opublikowane przez Navotną i wsp. na grupie ponad 500 chorych wykazały poprawę kliniczną po leczeniu Sativex u 48% chorych z redukcją objawów</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Analiza skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w spastyczności w przebiegu SM opublikowana w <i>Cochrane Database Syst Rev</i> wykazała stosunkową niską skuteczność tych leków i częstą obecność związanych z nimi objawów niepożądanych. Z tego powodu w terapii spastyczności w SM stosuje się jednocześnie wiele leków (politerapia), co zwiększa ryzyko objawów niepożądanych.</p> <p>SM jest chorobą osób młodych o największej zachorowalności między 2. i 4. dekadą życia. Oczekiwana długość życia pacjentów z SM wynosi 82,5% normalnego czasu trwania życia. Wg danych z populacji europejskiej mediana okresu przeżycia po rozpoznaniu SM wynosi 28 lat u mężczyzn i 33 lata u kobiet. Z tego powodu zaniechanie skutecznego leczenia spastyczność powoduje wieloletnie kalectwo osób w średnim wieku. Z powodu progresywnego, trwającego całe życie przebiegu choroby liczba chorych wymagających pełnej opieki w wykonaniu podstawowych czynności życiowych i niezdolnych do samodzielnej egzystencji oceniana jest w Polsce na około 20 tysięcy. Zredukowanie niesprawności spowodowanej spastycznością i bólem umożliwiłoby wielu pacjentom powrót do pracy lub przystosowanie się do warunków pracy dla osoby niepełnosprawnej. W kilku przeprowadzonych badaniach wykazano po leczeniu Sativexem poprawę w aktywnościach życia codziennego chorych zarówno w ocenie pacjentów jak ich opiekunów.”</p>		<p>spastyczności o 20% lub więcej. W grupie, w której stwierdzono poprawę spastyczności aż u ¼ chorych stwierdzono zmniejszenie spastyczności o więcej niż 30% w czasie pierwszych 4 tygodni. Kolejne badania potwierdziły powyższe rezultaty.</p> <p>Dotychczasowe obserwacje chorych z SM nie ujawniły spowodowanego stosowaniem Sativexu zespołu uzależnienia oraz zespołu odstawienia po nagłym przerwaniu terapii. Podczas nagłego odstawienia raportowano przejściowe zaburzenia w rytmu snu i zaburzenia nastroju. Ponadto Sativex w rekomendowanych dawkach w terapii nie pogarsza funkcji poznawczych Sativex, jak i inne kanabinoidy, w obserwacjach wykazuje większe powinowactwo działania na mięśnie spastyczne, zmniejszają lęk i nadmierną aktywację emocjonalną, nie powodują zwiotczenia mięśni, nie obniżają siły mięśniowej, a zmniejszają uczucie zmęczenia i redukują ból.”</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 27 listopada 2014 r., znak MZ-PLA-4610-161(9)/KKU/14 dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego:

- Sativex (9-delta-tetrahydrokannabinol + kannabidiol), aerozol do stosowania w jamie ustnej, 3 pojemniki po 10 ml, EAN: 5909991029166;
we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”.

Lek w ramach programu lekowego ma być dostępny dla pacjenta bezpłatnie. Zawniosowano o utworzenie nowej grupy limitowej. Wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka. Lek Sativex nie był do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozszanych ognisk demielinizacji w ośrodkowym układzie nerwowym. W przebiegu choroby występują m.in. objawy piramidowe – niedowład kończyn, wzmożone napięcie mięśni typu spastycznego (u ok. 50% chorych), wygórowane odruchy ścięgniste, dodatni objaw Babińskiego. Objawy piramidowe częściej dotyczą kończyn dolnych (spastyczny niedowład poprzeczny), często powodują sztywność i ból. Leczenie spastyczności ma na celu poprawę funkcjonowania chorego, zmniejszenie dolegliwości bólowych, ułatwienie pielęgnacji oraz zapobieganie powstawaniu odleżyn. Równocześnie z leczeniem farmakologicznym zawsze należy prowadzić rehabilitację ruchową.

Populacja chorych w Polsce z SM wynosi 40-60 tys. osób. Zdaniem ekspertów poproszonych przez AOTMiT o opinię, wielkość populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia wnioskowaną technologią wynosi od 200 do 3000 osób.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator wnioskodawca wskazał postępowanie standardowe (m.in. doustna farmakoterapia). Ze względu na zapisy projektu programu lekowego, które wskazują, że lek Sativex ma być stosowany w przypadku „nieskuteczności trwającego minimum 3 miesiące leczenia przeciwspastycznego baklofenem i tyzanidyną w maksymalnych tolerowanych dawkach w terapii skojarzonej (lub monoterapii w przypadku nietolerancji baklofenu lub tyzanidyny)” oraz ze względu na badania rejestracyjne i zapisy Charakterystyki Produktu Leczniczego, wg której „Sativex jest wskazany jako terapia dodatkowa do obecnie stosowanych leków przeciwspastycznych”, lek Sativex powinien być stosowany jako terapia dodatkowa do obecnie stosowanych leków przeciwspastycznych (w tym baklofenu i tyzanidyny, pomimo ich nieskuteczności).

Odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają w leczeniu objawów spastyczności w przebiegu SM stosowanie rehabilitacji, następnie farmakoterapii doustnej w połączeniu z rehabilitacją a następnie leczenia dooponowego i zabiegów chirurgicznych.

Przekazane opinie ekspertów oraz rekomendacje kliniczne wskazują na możliwość wykorzystania baklofenu, tyzanidyny, gabapentyny, benzodiazepin, dantrolenu i tolperyzonu a także kannabinoidów w leczeniu objawów uogólnionej spastyczności (do leczenia objawów spastyczności miejscowej dodatkowo wymieniane są iniekcje toksyny botulinowej, alkoholu i fenolu – stąd nie stanowią one komparatora).

Obecnie wyłącznie tyzanidyna jest refundowana w leczeniu objawów uogólnionej spastyczności w przebiegu SM. Terapia doustnie podawanym baklofenem, tolperyzonem i gabapentyną nie jest refundowana. Dantrolen nie jest zarejestrowany w Polsce. Refundowane jest także wszczepienie pompy baklofenowej, jednakże ze względu na fakt, że takich zabiegów wykonuje się stosunkowo mało a także ze względu na inną drogę podania i kolejną linię takiego leczenia w opinii analityków Agencji nie stanowi ona komparatora.

Jedynie gabapentyna jest refundowana ze środków publicznych, jednakże we wskazaniu innym niż spastyczność w przebiegu SM tj. w padaczce opornej na leczenie i w ramach wskazania pozarejestracyjnego: w leczeniu bólu u chorych na nowotwory.

Wg polskich rekomendacji użycie benzodiazepin jest ograniczone przez wysoki potencjał uzależniający oraz działania uboczne. Wskazania rejestracyjne tolperyzonu obejmują leczenie objawowe spastyczności poudarowej u dorosłych.

Gabapentyna także nie posiada zarejestrowanych wskazań w zakresie leczenia objawów spastyczności w przebiegu SM (zarejestrowane wskazania to: padaczka i leczenie obwodowego bólu neuropatycznego).

Do komparatorów należą zatem baklofen podawany doustnie, tyzanidyna, gabapentyna, tolperyzon.

W analizie ekonomicznej jako komparator wskazano „hospitalizację na oddziale neurologii, fizjoterapię (ambulatoryjna i domowa), świadczenia w pielęgnacyjnej opiece domowej, lekarską ambulatoryjną opiekę rehabilitacyjną, działania składające się na monitorowanie leczenia oraz farmakoterapię (doustny baklofen, tyzanidyna oraz gabapentyna)”. W opinii analityków Agencji dodatkowo można byłoby uwzględnić podanie tolperyzonu, który jednak, podobnie jak gabapentyna, nie ma zarejestrowanych wskazań w zakresie leczenia objawów spastyczności w przebiegu SM, jest jednak rekomendowany w wytycznych klinicznych. Zdaniem analityków Agencji wybrano zatem właściwy komparator.

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 5 pierwotnych badań z randomizacją:

- *Notcutt 2012*: badanie dotyczące osób ze stwardnieniem rozsianym, którzy przyjmowali lek Sativex (z powodu spastyczności związanej ze stwardnieniem rozsianym), od minimum 12 tygodni. Porównywano skuteczność oraz bezpieczeństwo leku Sativex w grupie przyjmującej interwencję eksperymentalną z grupą kontrolną przyjmującą placebo (osoby te odstawiły aktywne leczenie na czas trwania badania),
- *Novotna 2011*: badanie oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo leku Sativex (w porównaniu do placebo), zastosowanego u osób ze stwardnieniem rozsianym oraz spastycznością w jego przebiegu, która nie jest dostatecznie kontrolowana przez dotychczasowe leczenie przeciwspastyczne,
- *Collin 2010*: badanie oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo leku – naturalnego ekstraktu z kannabinoidów (skład leku tożsamy z zawartością produktu leczniczego Sativex), w porównaniu do placebo. Interwencje zastosowane są u osób ze stwardnieniem rozsianym oraz spastycznością w jego przebiegu, która nie jest dostatecznie kontrolowana przez dotychczasowe leczenie przeciwspastyczne,
- *Collin 2007*: badanie oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo leku Sativex (w porównaniu do placebo), zastosowanego u osób ze stwardnieniem rozsianym oraz spastycznością w jego przebiegu, która nie jest dostatecznie kontrolowana przez dotychczasowe leczenie przeciwspastyczne,
- *Wade 2004*: badanie oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo leku Sativex (w porównaniu do placebo), zastosowanego u osób ze stwardnieniem rozsianym oraz spastycznością w jego przebiegu.

Żadne, z włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy badań, nie odpowiadało w pełni założeniom ocenianego programu lekowego, w zakresie kryteriów włączania pacjentów oraz dawkowania leku.

Poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej dla wybranych punktów końcowych.

- Spastyczność

Ocena „spastyczności” została przedstawiona za pomocą: zmiany oceny spastyczności w skali NRS (lub skali VAS przekształconej liniowo przez podzielenie wartości przez 10) zmiany oceny spastyczności w zmodyfikowanej skali Ashwortha, liczby (odsetka) pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% poprawę w zakresie spastyczności w skali NRS (NRS 30%), liczby (odsetka) pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 50% poprawę w zakresie spastyczności w skali NRS (NRS 50%).

Istotnie statystycznie wyniki, wskazujące na większą skuteczność produktu leczniczego Sativex względem placebo, wykazano dla:

- zmiany oceny spastyczności w skali VAS/NRS, w badaniach: *Wade 2004* (wynik po 6 tyg.: MD=-2,28; wyniki pomiędzy dwoma pierwszymi i dwoma ostatnimi tygodniami leczenia: MD=-1,84), *Collin 2007* (MD=-0,55), *Novotna 2011* (MD=-0,83),
- zmiany oceny spastyczności w skali VAS/NRS: w metaanalizie 3 badań (*Wade 2004*, *Collin 2007*, *Collin 2010*) wykonanej w badaniu *Wade 2010* (wynik po 6 tyg.: MD=-0,32; wynik uzyskany na koniec badania: MD=-0,33),
- liczby (odsetka) pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% poprawę (zmiana istotna klinicznie) w zakresie spastyczności w skali NRS – w badaniach: *Collin 2007* (OR=2,38 [95%CI: 1,19; 4,78]), *Novotna 2011* (OR=2,73 [95%CI: 1,59; 4,69]) oraz w obu metaanalizach przeprowadzonych przez wnioskodawcę na podstawie badań *Wade 2004*, *Collin 2007* oraz *Collin 2010* (z opcją badania *Collin 2010* - wyniki uzyskane z danych zebranych na koniec badania OR=1,62 [95%CI: 1,15; 2,28]; z opcją badania *Collin 2010* – wyniki z 6 tyg.: OR=1,57 [95%CI: 1,11; 2,23]).

Zgodnie z zapisami ocenianego projektu programu lekowego, odpowiedź na leczenie zdefiniowana jest jako redukcja spastyczności ocenianej w skali MAS o 1 punkt lub więcej oraz w skali NRS o 2 punkty lub więcej w stosunku do wartości wyjściowej, po 4-tygodniowym okresie terapii.

Należy zaznaczyć, iż żadne z włączonych do przeglądu systematycznego badań nie odpowiadało w pełni ocenianemu projektowi programu lekowego. Analizując dane z poszczególnych badań dla grupy pacjentów otrzymujących Sativex, w odniesieniu do oceny spastyczności w skali VAS/NRS, tylko w jednym badaniu

Wade 2004 (wynik po 6 tyg.; skala VAS przeliczona na NRS) uzyskano redukcję wyniku o więcej niż 2 punkty.

W odniesieniu do wyników uzyskanych w skali Ashwortha/zmodyfikowanej skali Ashwortha, redukcję powyżej 1 punktu uzyskano dla jednego badania *Collin 2010* tj. średnia redukcja punktacji wyniosła 2,17 pkt. w grupie pacjentów przyjmujących Sativex. W badaniu *Novotna 2011* oraz *Notcutt 2012* odnotowano wzrost średniej punktacji zarówno w grupie stosującej Sativex jak i w grupie placebo, co sugeruje pogorszenie stanu pacjentów w obu grupach.

Skuteczność praktyczna

Jako źródła dowodów skuteczności praktycznej wskazano badania: *Flachenecker 2014*, *Koehler 2014*, *Serpell 2013*, *Garcia-Merino 2013* oraz *Wade 2006*. Wyniki płynące z badań obserwacyjnych nie odbiegają od wyników badań klinicznych.

Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych, jakie wystąpiły w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*) wykazały, że istotnie statystycznie częściej w grupie otrzymującej Sativex niż w grupie otrzymującej placebo występowały:

- zdarzenia niepożądane ogółem w badaniu *Collin 2010* – tj. w grupie otrzymującej Sativex istniało ponad 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem niż w grupie otrzymującej placebo (OR=4,08 [95% CI: 2,01; 8,30]; p=0,0001),
- zaburzenia układu nerwowego w badaniu *Collin 2010* – tj. w grupie otrzymującej Sativex istniało ponad 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń układu nerwowego niż w grupie otrzymującej placebo (OR=4,38 [95% CI: 2,78; 9,62]; p<0,00001),
- zaburzeń układu nerwowego w postaci zawrotów głowy – tj. w grupie otrzymującej Sativex istniało ponad 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia bólów głowy niż w grupie otrzymującej placebo (OR=4,18 [95% CI: 2,30; 7,61]; p<0,0001). Podobny wynik otrzymano w metaanalizie badania *Collin 2010* i badania *Novotna 2011* (OR=4,37 [95% CI: 2,44; 7,85]; p<0,00001),
- senność w badaniu *Collin 2010* – tj. w grupie otrzymującej Sativex istniało prawie 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia senności niż w grupie otrzymującej placebo (OR=3,91 [95% CI: 1,64; 9,34]; p=0,002),
- zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania w badaniu *Collin 2010* (OR=2,12 [95% CI: 1,35; 3,34]; p=0,001) oraz w metaanalizie badań *Collin 2010* i *Novotna 2011* – tj. wynik metaanalizy wskazywał, że w grupie otrzymującej Sativex istniało ponad 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia tych zdarzeń niż w grupie otrzymującej placebo (OR=2,10 [95% CI: 1,41; 3,13]; p=0,0003),
- zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania w postaci uczucia słabości w badaniu *Collin 2010* – tj. w grupie otrzymującej Sativex istniało ponad 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia uczucia słabości niż w grupie otrzymującej placebo (OR=2,67 [95% CI: 1,27; 5,59]; p=0,009),
- zaburzenia pracy żołądka i jelit w badaniu *Collin 2010* (OR=2,13 [95% CI: 1,30; 3,48]; p=0,003) oraz w metaanalizie badań *Collin 2010* i *Novotna 2011* – tj. wynik metaanalizy wskazywał, że w grupie otrzymującej Sativex istniało prawie 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia tych zdarzeń niż w grupie otrzymującej placebo (OR=1,92 [95% CI: 1,27; 2,91]; p=0,002),
- zaburzenia pracy żołądka i jelit pod postacią nudności w badaniu *Collin 2010* (OR=4,18 [95% CI: 2,30; 7,61]; p<0,00001) i metaanalizie badań *Collin 2010* i *Novotna 2011* – tj. wynik metaanalizy wskazywał, że w grupie otrzymującej Sativex istniało prawie 3-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia nudności niż w grupie otrzymującej placebo (OR=3,93 [95% CI: 2,24; 6,89]; p<0,00001),
- zaburzenia pracy żołądka i jelit pod postacią suchości w ustach w badaniu *Collin 2010* (OR=3,91 [95% CI: 1,64; 9,34]; p=0,002) oraz w metaanalizie badań *Collin 2010* i *Novotna 2011* – tj. wynik metaanalizy wskazywał, że w grupie otrzymującej Sativex istniało prawie 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia suchości w ustach niż w grupie otrzymującej placebo (OR=3,90 [95% CI: 1,73; 8,78]; p=0,001),
- zawrotów głowy o charakterze ośrodkowym (ang. *vertigo*) w badaniu *Collin 2010* (OR=2,99 [95% CI: 1,22; 7,31]; p=0,016) oraz w metaanalizie badań *Collin 2010* i *Novotna 2011* – tj. wynik metaanalizy wskazywał, że w grupie otrzymującej Sativex istniało ponad 3,5-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zawrotów głowy niż w grupie otrzymującej placebo (OR=3,53 [95% CI: 1,56; 7,98]; p=0,002),
- zaburzenia psychiatryczne w metaanalizie badań *Collin 2010* i *Novotna 2011* – tj. w grupie otrzymującej Sativex istniało ponad 1,5-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych niż w grupie otrzymującej placebo (OR=1,74 [95% CI: 1,03; 2,96]; p=0,04).

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*) wykazały, że istotnie statystycznie częściej w grupie otrzymującej Sativex niż w grupie otrzymującej placebo występowały:

- zdarzenia niepożądane ogółem w badaniu *Collin 2010* – tj. w grupie otrzymującej Sativex istniało ponad 5-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem niż w grupie otrzymującej placebo (OR=5,20 [95% CI: 3,03; 8,94]; $p < 0,00001$),
- zaburzeń układu nerwowego w postaci zawrotów głowy w badaniach *Wade 2004*, *Collin 2007* i *2010* oraz w metaanalizie tych badań – tj. metaanaliza tych badań wykazała, iż w grupie otrzymującej Sativex istniało prawie 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia bólów głowy niż w grupie otrzymującej placebo (OR=3,90 [95% CI: 2,56; 5,94]; $p < 0,00001$),
- senność w badaniu *Collin 2010* – tj. w grupie otrzymującej Sativex istniało prawie 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia senności niż w grupie otrzymującej placebo (OR=4,72 [95% CI: 1,55; 8,92]; $p = 0,003$) oraz w metaanalizie badań *Wade 2004*, *Collin 2007* i *2010* (OR=4,08 [95% CI: 1,92; 8,68]; $p = 0,0003$),
- zmęczenia w badaniu *Wade 2004* – tj. w grupie otrzymującej Sativex istniało ponad 4,5-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zmęczenia niż w grupie otrzymującej placebo (OR=4,53 [95% CI: 1,23; 16,73]; $p = 0,023$) oraz w metaanalizie badań *Wade 2004*, *Collin 2007* i *2010* (OR=1,87 [95% CI: 1,18; 2,95]; $p = 0,007$),
- uczucia słabości/męczliwości w badaniu *Collin 2010* – tj. w grupie otrzymującej Sativex istniało ponad 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia słabości/męczliwości niż w grupie otrzymującej placebo (OR=2,43 [95% CI: 1,11; 5,30]; $p = 0,026$) oraz w metaanalizie badań *Collin 2007* i *2010* (OR=2,39 [95% CI: 1,14; 5,00]; $p = 0,02$),
- zaburzenia pracy żołądka i jelit pod postacią nudności w badaniu *Collin 2010* (OR=2,86 [95% CI: 1,28; 6,38]; $p = 0,01$) i metaanalizie badań *Wade 2004*, *Collin 2007* i *2010* – tj. wynik metaanalizy wskazywał, że w grupie otrzymującej Sativex istniało ponad 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia nudności niż w grupie otrzymującej placebo (OR=2,01 [95% CI: 1,12; 3,58]; $p = 0,02$),
- zaburzenia ucha i błędnika pod postacią zawrotów głowy o charakterze ośrodkowym (ang. *vertigo*) w badaniu *Collin 2010* oraz w metaanalizie badań *Collin 2010* i *Wade 2004* – tj. wynik metaanalizy wskazywał, że w grupie otrzymującej Sativex istniało ponad 3-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zawrotów głowy o charakterze ośrodkowym niż w grupie placebo (OR=3,44 [95% CI: 1,48; 8,01]; $p = 0,004$),
- dezorientacji w metaanalizie badań *Wade 2004* i *Collin 2007* – tj. w grupie otrzymującej Sativex istniało ponad 5-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia dezorientacji niż w grupie otrzymującej placebo (OR=5,73 [95% CI: 1,07; 30,79]; $p = 0,04$).

Na podstawie badania *Aragona 2009* wykazano, że grupa przyjmująca Sativex częściej doświadczała: suchości w ustach lub pieczenia, zmęczenia, nudności i wymiotów, senności lub wolniejszego myślenia, zawrotów głowy, drżenia i słabości kończyn dolnych. Tak samo często w obu grupach występowały depresja, euforia i ból głowy. Nie podano informacji na temat istotności statystycznej uzyskanych wyników, ponadto należy zauważyć, że wnioskowanie statystyczne na podstawie grup o niewielkiej liczebności obarczone jest niepewnością.

Na podstawie badań włączonych do analizy skuteczności wykazano, że istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej Sativexem niż w grupie placebo występowały:

- zaburzenia psychiatryczne ogółem jako zdarzenia występujące w trakcie trwania leczenia w metaanalizie badań *Collin 2010* i *Novotna 2011* (OR=1,74 [95% CI: 1,03; 2,96]; $p = 0,04$) – przy czym nie wykazano istotności statystycznej w każdym z tych badań z osobna,
- zaburzenia uwagi jako zdarzenia związane z zastosowaniem leczenia w metaanalizie badań *Wade 2004* i *Collin 2007* (OR=9,72 [95% CI: 1,28; 74,03]; $p = 0,03$) – przy czym nie wykazano istotności statystycznej w każdym z tych badań z osobna.

Według ChPL Sativex najczęściej opisywane działania niepożądane podczas pierwszych czterech tygodni stosowania to zawroty głowy, które występowały głównie podczas początkowego okresu ustalania dawki oraz zmęczenie. Nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa odnoszących się do leku Sativex na stronach internetowych EMA, FDA i URPL.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA) stosowania leku Sativex jako uzupełnienia standardowej opieki w porównaniu z postępowaniem standardowym w łagodzeniu spastyczności o ciężkim przebiegu w stwardnieniu

rozsianym, u pacjentów u których brak jest wystarczającej odpowiedzi na inne produkty łagodzące spastyczność. Analizę przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej, w 5-letnim horyzoncie czasowym.

Oszacowania wnioskodawcy

Według modelu wnioskodawcy, w analizowanym 5-letnim horyzoncie czasowym, terapia lekiem Sativex i terapią standardową jest droższa od samej terapii standardowej – w perspektywie płatnika publicznego o 28 224,87 zł bez uwzględniania RSS (z RSS: [redacted]), zaś w perspektywie wspólnej o 26 779,15 zł bez uwzględniania RSS (z RSS: [redacted]), pozwala jednak uzyskać lepszy wynik zdrowotny (inkrementalną wartość QALY oszacowano na 0,3051).

Zaproponowany instrument podziału ryzyka pozwala uzyskać oszczędności w budżecie płatnika oszacowane na [redacted] w 5 letnim horyzoncie czasu.

Z perspektywy płatnika publicznego, wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii lekiem Sativex i terapią standardową vs terapia standardowa w wariancie bez uwzględnienia RSS wyniesie 92 510,78 zł/QALY, zaś w wariancie z RSS [redacted].

Z perspektywy wspólnej, wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii lekiem Sativex i terapią standardową vs terapia standardowa w wariancie bez uwzględnienia RSS 87 772,21 zł/QALY, zaś w wariancie z RSS [redacted].

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie podstawowym, wnioskowana technologia jest zatem efektywna kosztowo (ICUR <3xPKB *per capita*).

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości wskazują, że w większości ze scenariuszy nie dochodzi do zmiany wniosku dotyczącego opłacalności stosowania technologii Sativex w zależności od zmiany założeń.

Parametrem, którego zmiana w największym stopniu wpływa na zwiększenie współczynnika ICUR w stosunku do wartości w analizie podstawowej jest w perspektywie NFZ zmniejszenie o 25% w stosunku do analizy podstawowej wartości użyteczności. Powoduje to wzrost współczynnika ICUR o 33% tj. do wartości 123 347,70 zł/QALY bez RSS (z RSS: [redacted]). Parametrem, który w perspektywie NFZ powoduje największy spadek wartości współczynnika ICUR w stosunku do wartości z analizy podstawowej jest zmniejszenie dawkowania produktu Sativex do 4,2 podań na dobę, co powoduje spadek wartości współczynnika ICUR o -83,46% bez RSS (z RSS o [redacted] w stosunku do wartości z analizy podstawowej, tj. do wartości 15 300,78 zł/QALY bez RSS (z RSS: [redacted])).

Parametrem, którego zmiana w największym stopniu wpływa na zwiększenie współczynnika ICUR w stosunku do wartości w analizie podstawowej jest w perspektywie wspólnej zmniejszenie o 25% w stosunku do analizy podstawowej wartości użyteczności. Powoduje to wzrost współczynnika ICUR o 33% tj. do wartości 117 029,61 zł/QALY bez RSS (z RSS: [redacted]). Parametrem, który w perspektywie wspólnej powoduje największy spadek wartości współczynnika ICUR w stosunku do wartości z analizy podstawowej jest zmniejszenie dawkowania produktu Sativex do 4,2 podań na dobę, co powoduje spadek wartości współczynnika ICUR o -87,97% bez RSS (z RSS o [redacted] w stosunku do wartości z analizy podstawowej, tj. do wartości 10 562,21 zł/QALY bez RSS (z RSS: [redacted])).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Sativex wynosi 2 123,39 zł z perspektywy NFZ w wariancie bez RSS i z RSS. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Sativex wynosi 2 175,45 zł z perspektywy wspólnej w wariancie bez RSS i z RSS.

Oszacowania analityków Agencji

Ze względu na niezgodności kosztów baklofenu, tyzanidyny i gabapentyny oraz wyjściowych odsetków pacjentów z poszczególnymi wyjściowymi odsetkami pod kątem nasilenia spastyczności, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne. Jako dodatkowy wariant obliczeniowy analitycy Agencji przedstawili wariant uwzględniający ww. korekty i maksymalne dawkowanie leku Sativex, wynikające z projektu programu lekowego.

- Wariant uwzględniający dawkowanie zgodne z ChPL

Według skorygowanego modelu wnioskodawcy, w analizowanym 5-letnim horyzoncie czasowym, terapia lekiem Sativex i terapią standardową jest droższa od samej terapii standardowej – w perspektywie płatnika publicznego o 28 317,00 zł bez uwzględniania RSS (z RSS: [redacted]) zaś w perspektywie wspólnej o 26 801,82 zł bez uwzględniania RSS (z RSS: [redacted]), pozwala jednak uzyskać lepszy wynik zdrowotny (inkrementalną wartość QALY oszacowano na 0,3031). Zaproponowany instrument podziału ryzyka pozwala uzyskać oszczędności w budżecie płatnika oszacowane na [redacted] w 5 letnim horyzoncie czasu.

Z perspektywy płatnika publicznego, wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii lekiem Sativex i terapią standardową vs terapia standardowa w wariancie bez uwzględnienia RSS wyniesie 93 420,99 zł/QALY, zaś w wariancie z RSS [REDACTED].

Z perspektywy wspólnej, wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii lekiem Sativex i terapią standardową vs terapia standardowa w wariancie bez uwzględnienia RSS 88 422,25 zł/QALY, zaś w wariancie z RSS [REDACTED].

Wnioskowana technologia jest zatem efektywna kosztowo (ICUR <3xPKB *per capita*).

- Wariant uwzględniający dawkowanie 9,6 podań na dobę

Według skorygowanego modelu wnioskodawcy, w analizowanym 5-letnim horyzoncie czasowym, terapia lekiem Sativex i terapią standardową jest droższa od samej terapii standardowej – w perspektywie płatnika publicznego o 39 663,11 zł bez uwzględnienia RSS (z RSS: [REDACTED]) zaś w perspektywie wspólnej o 38 147,93 zł bez uwzględnienia RSS (z RSS: [REDACTED]), pozwala jednak uzyskać lepszy wynik zdrowotny (inkrementalną wartość QALY oszacowano na 0,3031).

Zaproponowany instrument podziału ryzyka pozwala uzyskać oszczędności w budżecie płatnika oszacowane na 6 345,95 zł w 5 letnim horyzoncie czasu.

Z perspektywy płatnika publicznego, wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii lekiem Sativex i terapią standardową vs terapia standardowa w wariancie bez uwzględnienia RSS wyniesie 130 853,09 zł/QALY, zaś w wariancie z RSS [REDACTED].

Z perspektywy wspólnej, wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii lekiem Sativex i terapią standardową vs terapia standardowa w wariancie bez uwzględnienia RSS 125 854,35 zł/QALY, zaś w wariancie z RSS [REDACTED].

Wnioskowana technologia nie jest efektywna kosztowo w wariancie bez uwzględnienia RSS. Jedynie w wariancie z RSS inkrementalny współczynnik użyteczności-kosztów znajduje się poniżej ustalonego progu efektywności kosztowej (ICUR <3xPKB *per capita*).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł w wariancie uwzględniającym dawkowanie zgodne z ChPL, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Sativex wynosi 2 111,52 zł z perspektywy NFZ w wariancie bez RSS i z RSS oraz 2 166,09 zł z perspektywy wspólnej w wariancie bez RSS i z RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł w wariancie uwzględniającym dawkowanie 9,6 podań na dobę, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Sativex wynosi 1 725,42 zł z perspektywy NFZ w wariancie bez RSS i z RSS oraz 1 770,01 zł z perspektywy wspólnej w wariancie bez RSS i z RSS.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości przeprowadzonych w wariancie uwzględniającym dawkowanie zgodne z ChPL wskazują, że w większości scenariuszy nie dochodzi do zmiany wniosku dotyczącego opłacalności stosowania technologii Sativex w zależności od zmiany założeń, z wyjątkiem scenariusza zakładającego wartości użyteczności mniejsze o 25% w stosunku do analizy podstawowej w perspektywie NFZ.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości przeprowadzonych w wariancie uwzględniającym dawkowanie 9,6 podań na dobę wskazują, że w większości scenariuszy nie dochodzi do zmiany wniosku dotyczącego opłacalności stosowania technologii Sativex w zależności od zmiany założeń z wyjątkiem:

- scenariuszy zakładających: spadek kosztu hospitalizacji na oddziale neurologii o 25% w stosunku do analizy podstawowej, wartości użyteczności mniejsze o 25%, wartość ICUR w I roku leczenia i rozkład pacjentów otrzymujących II linię leczenia wg danych włoskich pacjenci ze spastycznością [REDACTED] w perspektywie NFZ,

- scenariuszy zakładających: spadek kosztu hospitalizacji na oddziale neurologii o 25% w stosunku do analizy podstawowej w wariancie bez RSS, wartości użyteczności mniejsze o 25%, wartość ICUR w I roku leczenia i rozkład pacjentów otrzymujących II linię leczenia wg danych włoskich pacjenci ze spastycznością [REDACTED] w perspektywie wspólnej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wnioskodawcy „(...) jest analiza wpływu wprowadzenia programu lekowego „Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)” dotyczącego leku Sativex (delta-9-tetrahydrokannabinol (THC) oraz kannabidiol (CBD)) stosowanego 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, na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia w perspektywie 2 kolejnych lat”.

Z powodu zidentyfikowania różnic w ekstrakowaniu danych oraz wątpliwości odnośnie przyjęcia niektórych założeń, zdecydowano się na przedstawienie obliczeń własnych.

Oszacowana w ramach obliczeń własnych analityków Agencji liczba pacjentów, u których może być stosowany wyniosła w I roku na [redacted] w scenariuszu podstawowym ([redacted] w scenariuszu minimalnym oraz [redacted] w scenariuszu maksymalnym). Oszacowania te są zgodne z populacją wskazaną przez Prof. dr hab. Danutę Ryglewicz (Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii), która wyraziła opinię, iż populacja docelowa obejmuje 3 tys. pacjentów. W II roku, liczebności chorych leczonych ogółem w programie wynoszą odpowiednio [redacted] w scenariuszu podstawowym ([redacted] w scenariuszu minimalnym oraz [redacted] w scenariuszu maksymalnym).

Według oszacowań własnych analityków Agencji, koszty inkrementalne (tj. całkowite koszty programu lekowego) w stosunku do scenariusza obecnego wyniosły, w zależności od założonego dawkowania leku Sativex 8, 8,3 bądź 9,6 podań na dobę, w wariancie bez RSS (z RSS):

- w 1. roku finansowania programu lekowego:
 - ✓ od 15 891 815 PLN do 18 678 801 PLN (z RSS od [redacted] PLN do [redacted] PLN) w scenariuszu podstawowym w zależności od założonego dawkowania leku Sativex,
 - ✓ od 13 870 363 do 16 302 841 PLN (z RSS od [redacted] PLN do [redacted] PLN) w scenariuszu minimalnym w zależności od założonego dawkowania leku Sativex,
 - ✓ od 18 204 494 PLN do 21 397 059 PLN (z RSS od [redacted] PLN do [redacted] PLN) w scenariuszu maksymalnym w zależności od założonego dawkowania leku Sativex,
- w 2. roku finansowania programu lekowego:
 - ✓ od 26 073 408 PLN do 31 200 692 PLN (z RSS od [redacted] PLN do [redacted] PLN) w scenariuszu podstawowym w zależności od założonego dawkowania leku Sativex,
 - ✓ od 22 610 845 PLN do 27 060 328 PLN (z RSS od [redacted] PLN do [redacted] PLN) w scenariuszu minimalnym w zależności od założonego dawkowania leku Sativex,
 - ✓ od 30 059 404 do 35 966 449 PLN (z RSS od [redacted] PLN do [redacted] PLN) w scenariuszu maksymalnym w zależności od założonego dawkowania leku Sativex.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi analityków Agencji

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz z wnioskowanym projektem programu lekowego, maksymalna dopuszczalna dobową dawką produktu leczniczego Sativex to 12 podań na dobę. Należy przy tym zaznaczyć, że założenia wnioskowanego programu lekowego obejmują wydanie maksymalnie 1 opakowania produktu leczniczego Sativex na miesiąc tj. 270 dawek, co w przeliczeniu na 1 cykl (28 dni) daje 9,6 rozpyłek na dobę.

Uwagi ekspertów klinicznych

W opinii eksperta poproszonego przez AOTMiT o przekazanie opinii, [redacted] „powinno być wprowadzone do programu ostrzeżenie o zaniechaniu prowadzenia pojazdów podczas rozpoczynania terapii i zwiększania dawki oraz o szczególną ostrożność a nawet rozważenie odstawienia leczenia w wypadku regularnych napadów padaczkowych i występowania padaczki w wywiadzie. Zarówno kobiety jak i mężczyźni powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia oraz 3 miesiące po zakończeniu leczenia.” Ekspert podkreślił także, iż „ważnym aspektem programu jest też monitorowanie ewentualnego zmniejszenia bólu ocenianego skalą VAS”.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do stosowania leku Sativex w leczeniu spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego: wytyczne brytyjskie z 2014 r. (*National Institute for Health and Care Excellence, NICE*), amerykańskie z 2014 r. (*American Academy of Neurology, AAN*), polskie z 2013 r. (*Zalecenia Ekspertów*), hiszpańskie z 2013 r. (*Sociedad Espanola de Neurologia, Gold 2013*) i chorwackie z 2012 r. (*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, CSNDCM CSNCMA RCDD*).

Tylko wytyczne brytyjskie nie rekomendują stosowania leku Sativex w leczeniu spastyczności w stwardnieniu rozsianym ze względu na brak efektywności kosztowej tej terapii, jednak dopuszczają możliwość jego

stosowania u chorych, którzy już rozpoczęli leczenie lekiem Sativex i mogą je kontynuować do czasu, kiedy ich lekarz prowadzący zdecyduje inaczej.

Wytyczne amerykańskie rekomendują stosowanie leku Sativex jako terapii uzupełniającej do standardowych terapii leczenia spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego, jednakże podkreślają, że Sativex jest prawdopodobnie nieefektywny w redukcji spastyczności mierzonej obiektywnymi skalami.

Wytyczne polskie zalecają stosowanie leku Sativex w objawowym leczeniu spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego, jednak nie wskazują, w której linii leczenia miałby być stosowany Sativex.

Wytyczne hiszpańskie rekomendują stosowanie leku Sativex u pacjentów ze spastycznością w przebiegu stwardnienia rozsianego nieodpowiadających właściwie na terapię baklofenem lub tyzanidyną w monoterapii – tj. jako drugą linię leczenia jako terapia dodatkowa lub jako terapia skojarzona z baklofenem i tyzanidyną (jest to rekomendacja najbardziej odpowiadająca zapisom proponowanego programu lekowego).

Wytyczne chorwackie jedynie wymieniają Sativex jako opcję farmakologicznego leczenia spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne (francuską - HAS z 2014 r., australijską - PBAC z 2013 r. i szkocką - SMC z 2011 r.), odnoszące się do finansowania leku Sativex, jednakże wszystkie dotyczyły szerszej populacji niż wnioskowana, tj. osób ze spastycznością w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego w przebiegu stwardnienia rozsianego.

Tylko rekomendacja HAS z 2014 r. opowiadała się za finansowaniem leku Sativex w leczeniu objawów spastyczności w stopniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu stwardnienia rozsianego u osób dorosłych, którzy nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi na inne leki i u których wykazano znaczną poprawę kliniczną tych objawów po początkowym okresie leczenia lekiem Sativex.

W dokumencie PBAC z 2013 r. nie rekomendowano objęcia refundacją leku Sativex w leczeniu spastyczności w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego w przebiegu stwardnienia rozsianego u chorych, którzy nie tolerują leków antyspastycznych lub/i u których nie wystąpiła właściwa odpowiedź na leczenie antyspastyczne. Jako główne przyczyny negatywnej rekomendacji podano brak wystarczających dowodów dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii z terapią standardową u pacjentów, którzy nie tolerują leków antyspastycznych oraz brak dowodów dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii z wysokimi dawkami baklofenu w monoterapii lub w połączeniu z dantrolenem lub diazepamem jako druga linia leczenia.

Negatywna rekomendacja SMC z 2011 r. wynika z braków formalnych (brak dokumentów potwierdzających dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu).

Na stronie brytyjskiej agencji HTA (*National Institute for Health and Care Excellence*, NICE) odnaleziono informację z 2011 r. dotyczącą zawieszenia prac nad oceną leku Sativex w leczeniu spastyczności w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego w przebiegu stwardnienia rozsianego jako terapii dodatkowej. Odroczenie prac nastąpiło z powodu aktualizacji wytycznych dotyczących postępowania w stwardnieniu rozsianym. W zaktualizowanych wytycznych z 2014 r. dotyczących postępowania w stwardnieniu rozsianym nie rekomendowano jednak podawania chorym na stwardnienie rozsiane leku Sativex w leczeniu spastyczności ze względu na fakt, że nie jest to terapia efektywna kosztowo. Zaznaczono, że nie dotyczy to chorych, którzy już rozpoczęli leczenie lekiem Sativex i mogą je kontynuować do czasu, kiedy ich lekarz prowadzący zdecyduje inaczej.

Uwagi dodatkowe

Brak.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Analiza kliniczna i problem zdrowotny	
AAN 2014	Yadav V., Bever Ch. Jr. i in., 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
AAN 2014 (2)	Yadav V. i Narayanaswami P., Complementary and alternative medical therapies in multiple sclerosis – The American Academy of Neurology Guidelines: A commentary, Clinical Therapeutic 2014, vol. 36, nr 12
Aragona 2009	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
Bohannon 1986	Bohannon R.W., Smith M.B., Interrater of a modified Ashworth Scale of muscle spasticity. Phys Ther 1986; 67: 206-207
ChPL Sativex	ChPL Sativex (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 12.02.2014 r.)
Collin 1990	Collin C. i Wade D., Assessing motor impairment after stroke: pilot reliability study, Journal of Neurology, neurosurgery, and Psychiatry 1990; 53:576-579
Collin 2007	Collin C., Davies P. i in., Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis, European Journal of Neurology 2007, 14: 290–296
Collin 2010	Collin C., Ehler E., A double-blind, randomized, placebo controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis, Neurological Research 2010 vol. 000 nr 000
CSNDCM, CSNCMA, RCDD 2012	Kes V., B, Zavoreo I. i in., 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
Diagnoza, wstęp do stwardnienia rozsianego 2008	http://www.mssociety.org.uk/sites/default/files/Documents/Core%20pubs/Just_Diagnosed_Polish_0808_-_web.025a581e.pdf (data dostępu: 19.01.2014 r)
Farrar 2008	Farrar J.T., Troxel A.B. i in., 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, Vol. 30, Nr 5,
Flachenecker 2014	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
Garcia-Merino 2013	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
Giampaolo 2013	Giampaolo D.L., Bhigjee A. i in., Guideline for the diagnosis and management of multiple sclerosis” A Southern African perspective, S Afr Med J 2013; 103 (9 Suppl 3): 670-691
Gold 2013	Gold R. i Oreja-Guevara C., Advances in the management of multiple sclerosis spasticity: multiple sclerosis spasticity guidelines, Expert Rev. Neurother. 2013, 13(12s), 55-59
Koehler 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
Koppel 2014	Koppel S.B., Brust J.C.M. i in., 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
Kurtzke 1983	Kurtzke J.F., Rating neurological impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS), Neurology (Cleveland) 1983; 33:1444-52
MS 2009	MS Australia Practice for Health Professionals. Spasticity and sclerosis (MS), http://www.msaustralia.org.au/sites/default/files/spasticity.pdf (data dostępu: 05.02.2015 r.)
MSC 2005	Wytyczne praktyki klinicznej: Spasticity management in multiple sclerosis, Evidence-based management strategies for spasticity treatment in multiple sclerosis, The Journal of Spinal Cord Medicine 2005, vol. 28, nr 2
MSTCG 2006	Henze T., Ricekman P. i Toyka K.V., Symptomatic treatment of Multiple Sclerosis, Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of German Multiple Sclerosis Society, Eur Neurol 2006; 56:78-105
NICE 2014	Multiple Sclerosis: management of multiple sclerosis in primary and secondary care, NICE clinical guideline 186, October 2014
Notcutt 2012	Notcutt W., Langford R. i in., 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), Mult Scler 2012 18: 219
Novotna 2011	Novotna A., Mares J. i in., 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, European Journal of Neurology 2010
Opara 2005	Opara J., Klinimetria w stwardnieniu rozsiałym, Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii 2005, 3, 219.226
Opara 2006	Opara J., Jaracz K. i Broła W., Aktualne możliwości oceny jakości życia w stwardnieniu rozsiałym, Neurologia i Neurochirurgia Polska 2006; 40, 4: 336–341
Palasik 2007	Palasik W., Stwardnienie rozsiane – nowe tendencje terapeutyczne, http://www.termedia.pl/Stwardnienie-rozsiane-8211-nowe-tendencje-terapeutyczne,8.9425.0.0.html (data dostępu: 05.02.2015 r.)
Pierzchała 2009	Pierzchała K., Kubicka K., Rola czynników środowiskowych w patogenezie stwardnienia rozsianego; Wiadomości lekarskie, 2009,LXII,1; 37-41;
Raport AOTM-OT-4351-30/2014	Analiza weryfikacyjna Agencji nr AOTM-OT-4351-30/2014: „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecfidera (fumaran dimetylu) we wskazaniu: Leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego”.
Serpell 2013	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
Szczeklik 2013	Szczeklik A., Gajewski P. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2013
Szczeklik 2014	Gajewski P. (red.), Interna Szczeklik, Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna 2014
Tylka 2009	Tylka J. i Piotrowicz R., Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska, kardiologia Polska 2009, 67:1166-1169
Wade 2004	Wade D.T., Makela P. i in., Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebocontrolled study on 160 patients, Multiple Sclerosis 2004; 10:434-441
Wade 2006	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
Wade 2010	Wade D., Collin Ch. i in., Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis, Multiple Sclerosis 2010, 16(6) 707–714
Zalecenia Ekspertów 2013	Bartosik-Psujek H., Malec-Milewska M. i in., Standardy postępowania w nowoczesnym leczeniu objawowym w stwardnieniu rozsiałym, Zalecenia ekspertów, ER Medical 2013
Załącznik nr 1 do Rozporządzenia MZ z dnia 23.12.2010 r.	Załącznik nr 1 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 23.12.2010 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej (Dz.U.255 poz. 1719)
Analiza ekonomiczna	
AWTTC 2014	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre, AWMSG Secretariat Assessment Report , Delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol (Sativex), 2,7 mg/2,5 mg oromuscal spray , reference number: 644
Arroyo 2011	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
ChPL Baclofen Polpharma	Charakterystyka Produktu Leczniczego Baclofen Polpharma (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego 03.04.2008 r.)
Flaschenecker 2013	Flaschenecker P., A new multiple sclerosis spasticity treatment option: effect in everyday clinical practice and cost – effectiveness in Germany, Expert Rev. Neurother. 2013 13(3 Suppl. 1), 15–19
Golicki 2010	Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. Value Health. 2010 Mar-Apr;13(2):289-97.
Komunikat DGL za styczeń-maj 2014 r.	Informacja o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN narastająco od stycznia do grudnia 2013 r.
Lu 2012	Lu L., Pearce H. i in., Cost Effectiveness of Oromucosal Cannabis-Based Medicine (Sativex) for Spasticity in Multiple Sclerosis, Pharmacoeconomics 2012; 30 (12): 1157-1171
Obwieszczenie MZ z 22.08.2014	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64)
Orlewska 2005	Orlewska E, Mierzejewski P, Zaborski J, Kruszewska J, Wicha W, Fryze W et al. Prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease. European Journal of Neurology 2005, 12: 31–39
PBAC 2013	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document, Nabiximols, oral spray, 10 mL (90 actuations of 100 microlitres), Sativex, July 2013
Rizzo 2004	Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. Multiple Sclerosis 2004; 10: 589
Slof 2012	Slof J. i Gras A., Sativex in multiple sclerosis spasticity: a cost-effectiveness model, Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res. 201212(4), 525–538
Zarządzenie 82/2013/DSOZ	Zarządzenie nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r.
Zarządzenie 23/2014/DSOZ	Zarządzenie nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r.
Zarządzenie	Zarządzenie nr 80/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 16 grudnia 2013 r.

80/2013/DSOZ	
Zarządzenie 87/2013/DSOZ	Zarządzenie nr 87/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r.
Analiza wpływu na budżet	
Kułakowska 2010	Kułakowska A, Bartos k-Psujek H, Hozejowski R, Mitosek-Szewczyk K, Drozdowski W, Stelmasiak Z. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland - a multicentre pilot study. <i>Neurochir Pol.</i> 2010 Sep-Oct;44(5):443-52
MOVE-1 2014	Vermersch P. MObility ImproVEment with spasticity in multiple sclerosis in Europe: the MOVE 1 EU study. <i>Neurodegener Dis Manag.</i> 2014 Dec;4(6):407-15
Opara 2008	Opara J. Rehabilitation in spasticity in multiple sclerosis; <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> , 2008, tom 4, supl. A
Potemkowski 2009	Potemkowski A Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce – ocena epidemiologiczna; <i>Multiple sclerosis in Poland and worldwide – epidemiological considerations; Aktualn Neurol</i> 2009, 9 (2), p. 91-97
Rekomendacje refundacyjne	
HAS 2014	Rekomendacja refundacyjna Haute Autorite de Sante z 2014 r. dotycząca leku Sativex
SMC 2011	Rekomendacja refundacyjna Scottish Medicines Consortium z 2011 r. dotycząca leku Sativex
Strony internetowe	
http://leki.urpl.gov.pl/files/Gabagamma300_kapstward_300mg.pdf data dostępu: 03.02.2015 r.).	
http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2014-07-11_mydocalm_chpl_gedeon_richter.pdf data dostępu: 03.02.2015 r.),	
https://www.nice.org.uk/article/pmg4/resources/non-guidance-methods-for-the-development-of-nice-public-health-guidance-third-edition-pdf (dostęp: 27.01.2015 r.)	
http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm421168.htm (dostęp: 15.01.2015 r.)	
http://www.neurology.org/content/suppl/2002/02/01/58.2.169.DC3/DATLONG.pdf (dostęp: 16.01.2015 r.)	
http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm421168.htm (dostęp: 15.01.2015 r.)	
http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-TAG368 (dostęp: 13.01.2015 r.)	

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] Sativex(THC + CBD) w łagodzeniu objawów spastyczności o przebiegu ciężkim u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, Analiza efektywności klinicznej, HealthQuest, Warszawa, Lipiec 2014;
- Zal. 2. [REDACTED] Sativex (THC + CBD) w łagodzeniu objawów spastyczności o przebiegu ciężkim u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, Analiza ekonomiczna, HealthQuest, Warszawa, Lipiec 2014;
- Zal. 3. [REDACTED] Sativex (THC + CBD) w łagodzeniu objawów spastyczności o przebiegu ciężkim u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, Analiza wpływu na budżet, HealthQuest, Warszawa, Lipiec 2014;
- Zal. 4. [REDACTED] Sativex (THC + CBD) w łagodzeniu objawów spastyczności o przebiegu ciężkim u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, Analiza racjonalizacyjna, HealthQuest, Warszawa, Lipiec 2014.