

DELTA-9-TETRAHIDROCANNABINOL + CANABIDIOL

En esclerosis múltiple

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha 08/02/2012

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco:

Indicación clínica solicitada: Espasticidad moderada a grave en pacientes con esclerosis múltiple (EM) que no respondan a tratamientos habituales.

Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez, Lucía Cortiñas Villazón

Tipo de informe: Adaptado. Basado en el informe de evaluación de Barceló C, Puigventós F, Hospital Universitari Son Espases, octubre 2011¹

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio que efectuó la solicitud: Neurología

Justificación de la solicitud: No consta

Fecha recepción de la solicitud: 20-07-2011

Petición a título: Consenso

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: 2,7 mg de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y 2,5 mg de cannabidiol (CBD).

Nombre comercial: Sativex® 2,7 mg/2,5 mg Solución para pulverización bucal

Laboratorio: GW Pharma LTD - Almirall S.A

Grupo terapéutico. Denominación: Otros analgésicos y antipiréticos Código ATC: N02BG10

Vía de administración: Bucal

Tipo de dispensación: Diagnóstico Hospitalario sin cupón precinto/ Estupefaciente

Vía de registro: Descentralizada. Reconocimiento mutuo. País de referencia: Reino Unido

| Presentaciones y precio | | | | |
|---|----------------------|--------|----------------------------------|------------------------------|
| Forma farmacéutica y dosis | Envase de x unidades | Código | Coste por unidad PVP con IVA (1) | Coste por unidad PVL con IVA |
| THC/CBD 2,7 mg / 2,5 mg Solución para pulverización bucal | 3 sprays de 10 ml | 672225 | | 141€ |

(1) Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA².

4.1 Mecanismo de acción.

Como parte del sistema endocannabinoide humano, los receptores de cannabinoides CB1 y CB2 se encuentran predominantemente en las terminaciones nerviosas, donde intervienen en la regulación retrógrada de la función sináptica. El THC actúa como agonista parcial en los

receptores CB1 y CB2, imitando los efectos de los endocannabinoides, que pueden modular los efectos de los neurotransmisores. En modelos animales de EM y espasticidad, los agonistas de los receptores CB han mostrado reducir la rigidez de las extremidades y mejorar la función motora.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS:

THC/CBD está indicado como tratamiento adicional para la mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (EM) que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento (Julio 2010).

FDA: No aprobado

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

- Es necesario un período de ajuste de la dosis para alcanzar la dosis óptima.
- La dosis media en ensayos clínicos con pacientes con esclerosis múltiple es de ocho pulverizaciones al día y la dosis máxima de 12 pulverizaciones al día.
- La respuesta del paciente a THC/CBD debe reevaluarse tras cuatro semanas de tratamiento. Si no se observa una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante este periodo inicial de prueba del tratamiento, deberá suspenderse el tratamiento (mejoría de al menos el 20% en los síntomas relacionados con la espasticidad en una escala numérica de valoración NRS).

El envase de 10 mL permite realizar hasta 90 pulverizaciones de 100 microlitros.

4.4 Farmacocinética.

Absorción: Rápida (15 min). Alto grado de variabilidad en los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes.

Distribución: Lipófilos (se absorben y se distribuyen rápidamente en la grasa corporal). Unión elevada a proteínas (97%).

Metabolismo: En el hígado mediante el sistema enzimático del citocromo P450.

Eliminación: Bifásica, semivida inicial de aproximadamente cuatro horas, y semividas de eliminación terminales del orden de 24 a 36 horas, o más. Los cannabinoides se distribuyen por todo el organismo y son fácilmente solubles en lípidos, por lo que se acumulan en el tejido graso. La liberación de cannabinoides del tejido graso es la responsable de la prolongada semivida de eliminación terminal.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

1. La espasticidad severa asociada a la EM se ha tratado con Baclofeno oral o Tizanidina. Todos ellos disponen de ensayos clínicos frente a placebo, consiguiendo una discreta mejora de la sintomatología y siendo equivalentes entre ellos en eficacia y seguridad, aunque tizanidina se asoció más a boca seca y baclofeno más a debilidad motora.
2. Otro agente utilizado es dantroleno oral. Sin embargo existe insuficiente evidencia para determinar su eficacia a en comparación con baclofeno o tizanidina³
3. Otras opciones son la toxina botulínica de gran utilidad en el caso de espasticidad localizada en determinados paquetes musculares y el baclofeno intratecal, de gran utilidad en la espasticidad de los MMII, en los que usualmente no son efectivos los tratamientos orales. Ambas opciones están limitadas por su complejo método de administración. La toxina botulínica ha demostrado que reduce el tono muscular y mejora los movimientos pasivos en la espasticidad de brazos y piernas.

| Características comparadas con otros medicamentos similares | | | | |
|---|--|--|------------------------------|---|
| Nombre | THC/CBD | Baclofeno | Toxina botulínica | Tizanidina |
| Mecanismo de acción | | | | |
| Presentación | Vial con aplicador-spray bucal de 10 ml: 0,1 ml (2,7 mg/2,5 mg DNB/CBD por aplicación) | Comprimidos de 10 y de 20 mg | Vial de 100 UI 10 mL | Comprimidos de 2 y de 4 mg. |
| Posología | Variable: la media en los ensayos clínicos fue de 8 (6-12) aplicaciones/día | Variable: 30-80 mg/día (hasta un máximo de 100 mg/día) | | Dosis óptima usual: 12-24 mg/día cada 6-8 h. Dosis máxima: 36 mg/día. |
| Características diferenciales | Administración bucal Añadido a la medicación basal Medicamento estupefaciente y con potencial de abuso | Administración oral | Administración intramuscular | Administración oral |

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se han encontrado 3 ensayos clínicos pivotaes que comparan THC/CBD con placebo para la espasticidad asociada a la EM y de duración entre 6 y 19 semanas. Son ensayos fase III y doble ciego, el último de los cuales con tratamiento secuencial (ver detalles en tabla).

No existe ningún ensayo clínico que lo compare directamente con al algún otro fármaco o procedimiento empleado para la espasticidad. Estos tres ensayos son los que se han considerado de referencia para realizar la evaluación. Otros tres ensayos se consideran de apoyo: un estudio inicial⁴, un estudio de seguimiento a largo plazo⁵ y un estudio de retirada⁶.

| Estudio | Fase | Población | Diseño | Comparador | Nº Pac (THC/CBD) |
|------------------------------------|---------------|--|--|------------------|------------------|
| Collin C. 2007 | III 6 sem | Pacientes con respuesta insuficiente a la farmacoterapia en curso | Multicéntrico, doble ciego, randomizado 2:1 paralelo | Placebo | 189 (124) |
| Collin C. 2010^b | III 15 sem | Pacientes con respuesta insuficiente a la farmacoterapia en curso | Multicéntrico, doble ciego, randomizado paralelo | Placebo | 337 (167) |
| Novotna A. 2011^c | III 19 sem | Pacientes con respuesta insuficiente a la farmacoterapia en curso que responden a THC/CBD® después de 4 semanas de inducción | Multicéntrico, 2 fases (simple y doble ciego) randomizado paralelo | Placebo (Fase B) | 572 (124) |

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Variables de eficacia para medir la espasticidad

Existen varias escalas para medir la espasticidad en la EM. Evalúan principalmente el movimiento de los brazos y de las piernas, la actividad muscular, la amplitud de movimiento activo y pasivo y la capacidad de realizar las actividades de cuidado personal. Las usadas en los ensayos clínicos que se revisan en este informe son:

-La escala Ashworth.

La escala Ashworth y la Ashworth modificada se basan en una valoración realizada por parte del investigador y valoran la evolución de la rigidez de determinados músculos en un momento específico.

-La escala de valoración numérica NRS (Numeric Rating Scale).

La escala NRS¹⁰ es una escala numérica (0-10) se cumplimenta por parte del paciente que valora la intensidad de los síntomas (0 =sin espasticidad; 10 = peor espasticidad posible en las 24 horas previas). Se trata de una escala analógica visual similar a la empleada en los estudios

de dolor. Al validar la escala NRS se estableció que la magnitud mínima de mejora con significación clínica sería del 18%, considerando un 30% como una mejora importante.

Escala NRS (0-10):

On a scale of 0 to 10, please indicate your level of spasticity over the last 24 hours.

Please tick (✓) 1 box only.

No spasticity Worst possible spasticity

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Figure 1. Spasticity 0–10 numeric rating scale.

La variable principal de los ensayos clínicos suele ser la disminución absoluta de puntuación de la escala NRS (variable cuantitativa) y el % de pacientes que alcanzan una disminución del al menos el 30 % en dicha escala (variable cualitativa).

| Tabla 1 Collin C et al. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2007 | | | | | |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|----------|---------------------|
| Breve descripción del ensayo | | | | | |
| -Nº de pacientes: 189 aleatorizados | | | | | |
| -Diseño: fase III, multicéntrico, doble ciego, comparado con placebo, randomizado con una proporción 2:1(124/65) THC/CBD@/placebo, paralelo. Duración 6 semanas. Estratificación según exposición previa o no de cannabis. | | | | | |
| Tratamiento: THC/CBD (2.7mg THC y 2.5mg CBD) o placebo se administraron mediante un spray bucal. El ajuste de dosis óptima individualizada se llevó a cabo durante las dos primeras semanas (máx 48 pulverizaciones/día). Medicación concomitante permitida durante todo el estudio. | | | | | |
| -Criterios de inclusión: | | | | | |
| ≥18 años, diagnosticados de EM mínimo hacía 3 meses. Espasticidad en al menos 2 grupos musculares; Ashworth score ≥2. No respuesta a la terapia habitual. Tratamiento estable desde los 30 días antes y durante el estudio. Anticoncepción de las pacientes con riesgo potencial de embarazo | | | | | |
| -Criterios de exclusión: | | | | | |
| Consumo de cannabis o cannabinoides desde 7 días antes y durante el estudio.. Psicosis o patología psiquiátrica grave, abuso de alcohol u otras sustancias, enfermedad cardiovascular grave, antecedentes de convulsiones. Embarazo o lactancia | | | | | |
| - Tipo de análisis: intención de tratar (ITT) 184 pacientes randomizados (5 pacientes que tomaron al menos una dosis no tenían datos de eficacia post-baseline. Estudio de seguridad con los 189 pacientes randomizados. | | | | | |
| - Pérdidas: 12 en el grupo THC/CBD (6 por efectos adversos, 4 por retirada del consentimiento, 1 por falta de cumplimiento y 1 por pérdida de seguimiento) y 3 en el grupo placebo (2 por efectos adversos y 1 por desviación significativa del protocolo). | | | | | |
| Resultados | | | | | |
| Variables evaluadas en el estudio | THC/CBD (n=124) | Placebo (n=65) | RA (IC95%) | p | NNT (IC 95%) |
| Resultado principal | | | Diferencia absoluta | | |
| -Reducción de la intensidad de la espasticidad mediante puntuación de la escala NRS (puntuación 0-10) medida diariamente (comparación de la media de los 7 días previos al estudio "baseline data" con la media de la puntuación semanal durante el periodo del estudio) | -1.18 (media inicial 5.49 puntos) | -0.63 (media inicial 5.39 puntos) | 0.52* (-1.029, -0.004) | 0.048 | np |
| Resultados secundarios | THC/CBD (n=124) | Placebo (n=65) | RAR (IC95%) | p | NNT (IC 95%) |
| -Proporción de pacientes con reducción del 30% respecto a su puntuación NRS inicial | 48 (40,0%) | 14 (21,9%) | 18,1% (4.73, 31.52) | 0.014 | 6 (4 a 26) |
| -Proporción de pacientes con reducción del 50% respecto a su puntuación NRS inicial | 21 (17.5%) | 6 (9.4%) | 8.1% (-1.73, 17.98) | ns | np |
| -Reducción en la escala Ashworth (evaluación de la resistencia al movimiento desde la puntuación inicial hasta la visita 4) | -0.64 | -0.53 | RA (IC 95%) np | ns | np |
| -Reducción de la frecuencia diaria de espasmos | -0.39 | -0.22 | np | ns | np |
| -Índice de motricidad (fuerza muscular) piernas | 5.71 | 1.85 | np | ns | np |
| -Índice de motricidad (fuerza muscular) brazos | 3.91 | 2.61 | np | ns | np |

*Resultados extraídos directamente de la publicación del estudio.

Ns: no significativo. Np: No procede (no calculable o con diferencias no significativas)

Después de seis semanas de tratamiento el grupo de THC/CBD presenta un cambio en la escala NRS (0-10) de -1.18 puntos respecto a -0.63 del grupo placebo. Por tanto la diferencia absoluta entre placebo y tratamiento activo es de 0,52 (sobre un escala de 0 a 10), lo que representa una mejoría de escasa relevancia clínica.

La proporción de pacientes con más de un 30 % de mejora del índice NRS es de 40% en el grupo THC/CBD versus 21,9% en el grupo placebo. Por tanto hay que tratar a 6 pacientes (el NNT es de 6) para que un nuevo paciente responda y cabe señalar la elevada proporción de pacientes con respuesta inadecuada en el grupo activo: el 60%.

Las variables secundarias estudiadas, frecuencia de espasmos e índice de motricidad no revelaron diferencias significativas entre placebo y grupo activo. La estratificación según el consumo previo o no de cannabis demostró que no existe una correlación entre esta exposición anterior y el efecto del tratamiento o la aparición de efectos adversos como el mareo.

Originalmente la variable principal del estudio debía ser la escala Ashworth que presentó falta de sensibilidad y reproducibilidad para medir la mejoría funcional clínicamente relevante por lo que se decidió utilizar la escala NRS. Esta enmienda en el protocolo se realizó durante el periodo de reclutamiento, con la aprobación del comité ético responsable.

Tabla 2 Collin C et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res.* 2010

| Breve descripción del ensayo | | | | | |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|----------|-----------------|
| -Nº de pacientes: 337 aleatorizados | | | | | |
| -Diseño: fase III, multicéntrico, doble ciego, comparado con placebo, randomizado (167/170 THC/CBD/placebo), paralelo. Duración 15 semanas. Evaluación NRS en semanas 2, 6, 10 y 14. | | | | | |
| Tratamiento: THC/CBD (2.7mg THC y 2.5mg CBD) o placebo se administraron mediante un spray bucal. La dosis máxima permitida eran 8 pulverizaciones/3h y 24 pulverizaciones/día. Medicación concomitante permitida durante todo el estudio. | | | | | |
| -Criterios de inclusión: | | | | | |
| ≥18 años, diagnosticados de EM mínimo hacía 6 meses | | | | | |
| Espasticidad desde al menos 3 meses atrás sin respuesta completa al tratamiento convencional | | | | | |
| Durante los 6 últimos días de la evaluación inicial, su puntuación NRS debían sumar mín 24 puntos (puntuación diaria mínima 4 puntos, equivalente a espasticidad moderada) | | | | | |
| Tratamiento antiespástico estable desde los 30 días anteriores al inicio del estudio | | | | | |
| -Criterios de exclusión: Espasticidad debida a patología diferente a EM. Psicosis o patología psiquiátrica grave, abuso de alcohol u otras sustancias, enfermedad cardiovascular grave, antecedentes de convulsiones, enfermedad renal o hepática. Embarazo | | | | | |
| -Tipo de análisis: Diseño del estudio para detectar una diferencia de 0.75 puntos respecto placebo, con una SD de aproximadamente 2.0, potencia 80%. Análisis por ITT (335 pacientes) y por protocolo (PP) (incluyendo aquellos pacientes que además de tomar al menos una dosis tenían resultados de la variable principal, total 265 pacientes). | | | | | |
| - Pérdidas: 17 en el grupo THC/CBD (9 por efectos adversos, 2 por retirada del consentimiento, 2 por falta de eficacia, 1 por pérdida de seguimiento, 3 otras razones sin especificar) y 15 en el grupo placebo (5 por efectos adversos, 1 por retirada del consentimiento, 4 por falta de eficacia, 2 por pérdida de seguimiento, 1 por embarazo y 2 por otras razones sin especificar). | | | | | |
| Resultados | | | | | |
| Variable evaluada en el estudio | THC/CBD | Placebo | RA (IC95%) | p | NNT |
| ANALISIS ITT | (N=167) | (n=170) | Diferencia absoluta | | (IC 95%) |
| Resultado principal | | | | | |
| <i>-Reducción de la intensidad de la espasticidad mediante puntuación de la escala NRS (puntuación 0-10) medida diariamente (definida como la resta entre la media de los últimos 14 días de tratamiento* y la media basal)</i> | -1.05 (media inicial 6.77 puntos) | -0.82 (media inicial 6.48 puntos) | np | ns | np |
| Resultados secundarios | | | | | |
| <i>-Proporción de pacientes con reducción del 30% respecto a su puntuación NRS inicial (identificados como respondedores)**</i> | 31% | 25% | np | ns | np |
| <i>-Reducción en la escala Ashworth (evaluación de la resistencia al movimiento) desde la puntuación inicial hasta la visita 4</i> | -2.17 | -2.01 | np | ns | np |
| <i>-Test de recorrido de 10metros cronometrado</i> | -1.0 | -0.5 | np | ns | np |
| <i>-Índice de AVD (actividades de la vida diaria) Barthel</i> | -0.43 | -0.27 | np | ns | np |
| <i>-Impresión global de cambio por el cuidador (CGIC caregiver's global impression of change)</i> | -- | -- | np | ns | np |

*7 días si el paciente se retiraba del estudio antes del día 50. ** No datos para calcular RAR, pero diferencia no significativa, .NS= no significativa. Np: No procede (no calculable o con diferencias no significativas)

Los resultados de eficacia analizados por intención de tratar (ITT) (presentados en la tabla) muestran que no hay diferencias significativas en ninguna de las variables.

El análisis per protocolo (PP) muestra diferencias significativas en algunas variables (entre ellas en la variable principal, con una disminución de 1,30 puntos en la escala NRS sobre una valoración inicial de 6,84 puntos en el grupo THC/CBD, frente a una disminución de 0,84 puntos sobre una valoración inicial de 6,49 puntos en el grupo placebo (p=0,035). Ello representa una diferencia de tan solo 0,46 puntos sobre la escala NRS de 10 puntos.

Según los autores 72 pacientes fueron desestimados para el análisis PP debido principalmente a la finalización temprana del tratamiento. Los pacientes excluidos del grupo de THC/CBD® mostraban una respuesta pobre al tratamiento (-0.52 comparado con -1.22 y -1.46 de las poblaciones ITT y PP respectivamente). En cambio los sujetos omitidos del grupo placebo presentaban una respuesta particularmente aumentada (-1.04 comparado con -0.91 de ambas poblaciones ITT y PP). Este hecho explica las diferencias entre ambos métodos, aunque el análisis PP no se aproxima en mayor grado a la realidad clínica.

Tabla 3 Novotna A et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (THC/CBD), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2011

Breve descripción del ensayo

-Nº de pacientes: 572 pacientes incluidos, 272 alcanzaron mejoría $\geq 20\%$ en la fase A y finalmente 241 pacientes fueron randomizados para la fase B.

-Diseño: fase III, multicéntrico, 2 fases. Fase A: simple ciego, duración 4 semanas para detectar pacientes respondedores (cambio $\geq 20\%$ en la escala NRS). Fase B: doble ciego, comparado con placebo, randomizado (124/117 THC/CBD/placebo), paralelo. Duración 12 semanas. Evaluación NRS cada 4 semanas. Visita final a las 2 semanas de finalizar el tratamiento para evaluar la retirada del fármaco.

Tratamiento: THC/CBD (2.7mg THC y 2.5mg CBD) o placebo se administraron mediante un spray bucal. La dosis máxima permitida eran 12 pulverizaciones/día. Los pacientes individualizaron la dosis óptima durante los primeros 10 días de tratamiento. Medicación concomitante permitida durante todo el estudio.

-Criterios de inclusión:

≥ 18 años, diagnosticados de EM mínimo hacía 6 meses. Espasticidad NRS ≥ 4 desde al menos 3 meses atrás sin respuesta completa al tratamiento convencional. Tratamiento antiespástico estable desde los 30 días anteriores al inicio del estudio

-Criterios de exclusión:

Espasticidad debida a patología diferente a EM

Pacientes con probabilidad por su historia de padecer recurrencias de la enfermedad durante el periodo del estudio

Consumo de cannabis o fármacos cannabinoideos en los 30 días anteriores

Psicosis o patología psiquiátrica grave, abuso de alcohol u otras sustancias, enfermedad cardiovascular grave, antecedentes de convulsiones, enfermedad renal o hepática. Embarazo

-Tipo de análisis: ITT para el periodo de 12 semanas post-randomización. del estudio para detectar una diferencia de 0.75 puntos respecto placebo, con una SD de 1.6 aproximadamente, potencia 90%.

Pérdidas: 15 pacientes del grupo THC/CBD® (8 por efectos adversos, 3 por retirada del consentimiento, 1 embarazo, 1 progresión de la enfermedad) y 2 en el grupo de placebo por retirada del consentimiento.

Resultados

| Variable evaluada en el estudio | THC/CBD | Placebo | RA (IC95%) | p | NNT (IC95%) |
|---|--|-----------------------------------|------------------------|---------|-------------|
| Resultado principal | | | | | |
| Fase A. -Reducción de la intensidad de la espasticidad mediante puntuación de la escala NRS (puntuación 0-10) medida diariamente desde el momento de randomización hasta el final del tratamiento. (4 semanas). | n= 572→241 (42,1%) 3.01 (media inicial 6.91 puntos) | | | | |
| Resultado principal Fase B | n=124 | n=117 | | | |
| -Reducción de la intensidad de la espasticidad mediante puntuación de la escala NRS (puntuación 0-10) medida diariamente desde el momento de randomización hasta el final del tratamiento. (12 semanas) | -0.19 (media inicial 3.87 puntos) | +0.64 (media inicial 3.92 puntos) | 0.83 (-1.29, -0.40) | 0.0002 | np |
| Resultados secundarios Fase B 12 semanas | n=124 | n=117 | RAR (IC95%) | | |
| -Proporción de pacientes con reducción del 30% respecto a su puntuación NRS inicial (identificados como respondedores)** | 74% | 51% | 22,9 % (11,0-34,5) | 0,0003 | 5 (3-10) |
| -Proporción de pacientes con reducción del 50% respecto a su puntuación NRS inicial (identificados como respondedores)** | 45% | 33% | 11,8% (-0,4% a +24,1%) | ns | np |
| | n=124 | n=117 | RA | | |
| -Reducción de la frecuencia diaria de espasmos | -0.03 | +2.56 | -2.53 | 0.005 | np |
| -Alteración del sueño | -0.13 | +0.75 | -0.88 | <0.0001 | np |

| | | | | | |
|--|--------|-------|-------|-----------|----|
| -Índice de AVD (actividades de la vida diaria) Barthel | na | na | 2.04 | 0.0067 | np |
| -Impresión global de cambio por el médico (PGIC physician global impression of change) | na | na | 1.96 | 0.005 | np |
| -Impresión global de cambio por el paciente (SGIC subject global impression of change) | na | na | 1.70 | 0.023 | np |
| -Impresión global de cambio por el cuidador (CGIC caregiver's global impression of change) | na | na | 2.40 | 0.005 | np |
| -Escala de Ashworth modificada | 0,08 | 1,83 | -1,75 | ns | np |
| -Índices de motricidad de brazo, | -10,50 | -8,58 | -1,92 | ns | np |
| -Índices de motricidad de pierna | -3,24 | -4,21 | 0,97 | ns | np |
| -Tiempo de caminar 10 m, | -0,13 | 3,22 | -3,34 | ns | np |
| -Índice de salud EQ-5D, | -0,03 | -0,05 | 0,02 | ns | np |

na: no aportado. np: no procede; ns: No significativo. RA: Diferencia absoluta (variables cuantitativas). RAR: Diferencia absoluta del riesgo (Variable dicotómica)

El particular diseño del ensayo quiere aproximarse a la práctica clínica diaria, estableciendo un periodo inicial de prueba para ver si el paciente responde al nuevo tratamiento. Parece ser que un periodo de 4 semanas es adecuado en este aspecto.

En esta fase A de 4 semanas, los pacientes respondedores que son el 42,1% presentan resultados de eficacia muy altos, con un disminución absoluta en la escala NRS de 3,01 a partir de valores iniciales de 6,91 puntos. De los sujetos desestimados para la fase B (331 pacientes), aproximadamente el 50% no presentó un cambio igual o mayor al 5% en la escala de espasticidad.

Las razones principales para excluir los pacientes de la fase B fueron no alcanzar una mejoría $\geq 20\%$ (274 sujetos), la aparición de efectos adversos (29) y la retirada del consentimiento (10). Solo el 42% de los pacientes incluidos inicialmente en el estudio pudieron continuar en la segunda fase.

En la fase B de 12 semanas, la mejor eficacia de THC/CBD respecto al grupo placebo es de 0,83 en valores absolutos de NRS, valor modesto y de relevancia clínica dudosa. Cabe señalar los resultados de los pacientes incluidos en el grupo placebo, que mantienen el bajo nivel obtenido en la escala NRS en la fase A, durante las 12 semanas restantes con solo una subida media de 0,64 puntos en valores absolutos.

Durante la fase los pacientes tratados con THC/CBD mantuvieron o mejoraron muy ligeramente la mejoría observada durante las primeras 4 semanas, mientras que los tratados con placebo experimentaron un discreto empeoramiento de los síntomas.

Uno de los resultados que llaman la atención es la proporción de pacientes que revelaron una mejoría $>50\%$ al final del estudio. 56 pacientes (45%) en el grupo activo y 39 (33%) en el grupo placebo se clasificaron en esta categoría ($p=0.061$). Esto demuestra un alto porcentaje de respuesta al placebo en este estudio.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Los ensayos disponibles son comparativos con placebo.

No se dispone de estudios comparativos directos con alternativas (baclofeno intratecal y toxina botulínica) para procesos locales ni con los fármacos orales habitualmente empleados.

En los ensayos se mantiene el tratamiento de base con los agentes orales indicados en la espasticidad. Por ejemplo en la población incluida en el ensayo de *Novotna A. 2010* se emplean agentes de acción central como baclofeno o tizanidina en el 73% de los pacientes, antiepilépticos en el 24 % y benzodiacepinas en el 22%. No se dispone de información de si la adición de THC/CBD ha permitido disminuir las dosis del resto de antiespásticos

Diseño

La asignación aleatoria, el seguimiento exhaustivo de todos los sujetos y el análisis por intención de tratar avalan la validez de estos ensayos (Ver anexos). El número de pacientes

incluidos en cada ensayo es bajo (aunque en general están bien balanceados en ambos brazos), y se realizan durante un corto período de tiempo.

Las variables de eficacia usadas en los ensayos no son las usadas habitualmente en la práctica clínica. El resultado principal se valora mediante la escala NRS, que ha sido discutida y posteriormente validada, pero se trata de una escala subjetiva basada en la opinión del paciente.

Los estudios son muy cortos (máximo 16 semanas). Los estudios de extensión⁵ aportan información adicional, pero son en fase abierta y con escaso número de pacientes.

Relevancia de los resultados: Sin diferencias respecto a placebo o con diferencias modestas

El ensayo nº 1 muestra unos resultados de eficacia significativos en la variable principal pero muy modestos en valores absolutos, y no hay diferencia en la mayor parte de las variables de eficacia secundarias.

El ensayo nº 2 no muestra diferencias significativas en ninguna variable en el análisis ITT.

El ensayo nº 3 en que se seleccionan los pacientes respondedores en un periodo inicial de prueba muestra resultados de eficacia de escasa magnitud.

| Estudio | Escala NRS | | | Escala Ashworth | |
|--------------|---|--------------------------|--------|-----------------|----|
| | Diferencia absoluta (Escala NRS de 0 a 10) | Diferencia a relativa | P | Diferencia | P |
| Collin 2007 | 0.52 | (9.5%) | <0.048 | 0.11 | NS |
| Collin 2010 | 0.23 | (3.5%) | NS | 0.16 | NS |
| Novotna 2011 | 0.83 | (21.5%) | 0.0002 | 1.75 | NS |

En la proporción de pacientes que alcanzan una mejora clínicamente significativa (30% en la escala NRS) los resultados no son consistentes en todos los estudios, obteniéndose una diferencia de eficacia entre el grupo THC/CBD y el grupo placebo que en ningún ensayo llega a 1.0 puntos sobre la escala NRS (0-10). Los mejores resultados (RA= 0.83 puntos) se observan en aquellos sujetos que experimentan una respuesta adecuada ($\geq 20\%$ mejora respecto a su NRS basal) desde el comienzo del tratamiento (4 semanas) (Novotna 2011). Cabe señalar que en este estudio los resultados de los pacientes incluidos en el grupo placebo, que mantienen el bajo nivel obtenido en la escala NRS en la fase A, durante las 12 semanas restantes presentan una subida media de solo 0,64 puntos en valores absolutos.

En conjunto las limitaciones de los estudios se basarían en las pocas diferencias respecto placebo, la duración de los estudios a pesar de contemplar un tratamiento crónico, la selección de los sujetos al realizar el análisis de resultados, la falta de estudios comparativos y la poca evidencia sobre la mejora en la calidad de vida del paciente.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Se ha publicado un metanálisis¹¹ que incorpora tres ensayos clínicos, los dos primeros ensayos descritos, más un ensayo publicado anteriormente⁴, en total 666 pacientes.

Wade DT, Collin C, Scott C et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of THC/CBD® (naxibimols) on spasticity in people with multiple sclerosis. Mult Scler 2010; 16:6 (707-14)

Breve descripción del ensayo

- Metanálisis de: Wade et al 2004; Collin et al 2007; Collin et al 2010
- 666 pacientes 363 THC/CBD y 303 placebo
- Variables utilizadas: escala VAS (Visual Analogue Scale), escala NRS, proporción de pacientes respondedores ($\geq 30\%$ mejoría respecto a la puntuación basal) y GIC.

Tratamiento: THC/CBD (2.7mg THC y 2.5mg CBD) o placebo se administraron mediante un spray bucal

Criterios de inclusión:

Metanálisis de: Wade et al 2004; Collin et al 2007; Collin et al 2010

-Criterios de exclusión:

Sujetos que no tenían datos basales o finales de la variable principal. De aquellos pacientes que no completaron el estudio, se utilizaron los datos LOCF (Last Observation Carried Forward).

| -Tipo de análisis: ITT | | | | | |
|--|--------------------------------|--------------------------|---|----------|--------------|
| *análisis de datos a la semana 6 en los estudios Wade et al 2004 y Collin et al 2007; a la semana 13-14 de Collin et al 2010 | | | | | |
| ** análisis de datos a la semana 6 en los 3 estudios | | | | | |
| Resultados | | | | | |
| | THC/CBD ® N:356 | Placebo N:296 | RA (IC95%) Diferencia absoluta | p | |
| Escala NRS. Disminución absoluta al final del estudio | -1,30 | -0,97 | -0,32 (-0,04 a -0,61) | 0,026 | -- |
| Escala NRS. Disminución absoluta en la semana 6 | -1,27 | -0,95 | -0,31 (-0,04 a -0,59) | 0,026 | -- |
| | | | RAR (IC95%) | | NNT |
| -Proporción de pacientes con reducción del 30% respecto a su puntuación NRS inicial, valorada al final de los estudios | 37% | 26% | 10,5 % (3,4 a 17,6) | 0,0073 | 10 (6-30) |
| -Proporción de pacientes con reducción del 30% respecto a su puntuación NRS inicial, valorada en la semana 6 | 35% | 25% | 9,9% (2,9 a 16,9) | 0,014 | 11 (6-35) |

El resultado del metanálisis muestra una reducción estadísticamente significativa de los síntomas de espasticidad en el grupo de tratamiento con THC/CBD y que el efecto se hace evidente desde la tercera semana.

Sin embargo en valores absolutos la disminución es poco relevante desde el punto de vista clínico, del orden de 0,30 puntos de la escala de NRS (de 0 a 10). En valores relativos solo aproximadamente un tercio de los pacientes experimenta una mejoría $\geq 30\%$ respecto a su estado basal en la escala NRS. Esta proporción es del 25 % en el grupo placebo, por ello solo aproximadamente 1 de cada 10 pacientes alcanza una mejoría respecto al uso de placebo.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

- **Peninsula Health Technology Commissioning Group (Diciembre 2010)¹²**: se concluye que el tratamiento de THC/CBD para la espasticidad en EM recibe la clasificación de (*Generally supportable*). Pero se considera que no es coste-efectivo, por lo tanto no se recomendaría su prescripción. Esta decisión se basa en la escasa diferencia entre a proporción de pacientes que recibiendo el fármaco alcanzan una respuesta significativa comparado con el grupo placebo. También se especifica en el informe la escasez de datos sobre la utilización del fármaco a largo plazo y la valoración coste-efectividad (teniendo en cuenta la calidad de vida del paciente) que resulta desfavorable y calcula la reducción en el precio de THC/CBD necesaria para que entre dentro del rango establecido.
- **Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC) (Febrero 2011)¹³**: clasifica THC/CBD en la categoría D (no puede ser recomendado para su prescripción por el nivel inadecuado de evidencia disponible en cuanto a eficacia y seguridad). Los resultados publicados de las comparaciones de THC/CBD con placebo son inconsistentes. Dentro de las limitaciones halladas se destacan: la falta de definición de la gravedad de la enfermedad en los pacientes, la utilización de escalas de valoración de la espasticidad poco comunes en la práctica diaria, la escasa magnitud de la eficacia demostrada y la falta de estudios comparativos.
- **North East Treatment Advisory Group (NETAG) (Octubre 2010)¹⁴**: no recomienda la prescripción de THC/CBD para la EM. Las razones para esta conclusión son: la baja calidad de la evidencia sobre eficacia, el modesto e incierto beneficio demostrado y su alto coste de adquisición y ser improbable que cumpla los criterios de coste-efectividad. En circunstancias excepcionales puede ser un tratamiento adecuado.
- **Sastre Garriga, J¹⁵**: Concluye que los estudios muestran una reducción en la gravedad de los síntomas asociados a la espasticidad, lo que conduce a una mayor habilidad para realizar las actividades de la vida diaria y una mejor percepción de los pacientes y de sus cuidadores en relación a su estado funcional. No obstante, no todos los pacientes con

espasticidad debida a EM se pueden beneficiar del tratamiento, serían necesarios más estudios para evaluar el beneficio-riesgo del mismo.

- ¹⁶
- **Blog elcomprimido** : “A nadie se le escapa la altísima respuesta en el grupo placebo y la pequeña diferencia absoluta de eficacia, a lo que se añade la incertidumbre de la eficacia a largo plazo. A la modesta eficacia se añade que, en el ensayo principal, un 53% de los pacientes tratados con el extracto presentaron reacciones adversas, aunque mayoritariamente de carácter leve. Las más frecuentes fueron mareos, cansancio, somnolencia, náuseas y sequedad de boca. También se ha descrito la aparición de lesiones locales en la mucosa oral y alteraciones psiquiátricas como confusión, ansiedad, ilusiones, cambios del comportamiento e ideación paranoide. No se han realizado ensayos clínicos frente a otro comparador activo (baclofeno, gabapentina u otros fármacos empleados para la espasticidad) o frente a otras técnicas como la fisioterapia. Tampoco hay evidencia de que el medicamento mejore la calidad de vida de estos pacientes. Pero lo que más sorprende es el elevado precio de un medicamento que, aparentemente, ha precisado de un desarrollo galénico sencillo, consistente en la obtención del extracto vegetal y su formulación como pulverizador de administración sobre la mucosa oral”.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En el programa clínico de THC/CBD se han incluido más de 1.500 pacientes con esclerosis múltiple (EM) en ensayos controlados con placebo y estudios abiertos a largo plazo en los que algunos pacientes han recibido hasta 48 pulverizaciones al día.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante las primeras cuatro semanas de exposición fueron mareos (presentes principalmente durante el período de ajuste de la dosis inicial) y fatiga. Estas reacciones son normalmente de carácter leve a moderado y remiten en pocos días, incluso si se continúa con el tratamiento. Cuando se utilizó la pauta de ajuste de la dosis recomendada, la incidencia de mareos y fatiga en las primeras cuatro semanas fue mucho menor. Posteriormente la reacción adversa más frecuente son los mareos, produciéndose, según los ensayos clínicos, en 1 de cada 6 pacientes tratados.

A continuación se indica la frecuencia de los acontecimientos adversos que presentan una relación plausible con THC/CBD, que se reflejan en la ficha técnica a partir de ensayos controlados con placebo de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (algunos de estos acontecimientos adversos pueden formar parte de la enfermedad subyacente).

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Muy Frecuent es $\geq 1/10$ | Frecuentes de $\geq 1/100$ a $< 1/10$ | Poco frecuentes de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ |
|---|-----------------------------|--|---|
| Infecciones | | | faringitis |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | anorexia (incluyendo apetito disminuido), aumento del apetito | |
| Trastornos psiquiátricos | | depresión, desorientación, disociación, estado de ánimo eufórico | alucinación (no especificadas, auditivas, visuales), ilusiones, paranoia, ideación suicida, percepción delirante* |
| Trastornos del sistema nervioso | mareos | amnesia, alteración del equilibrio, alteración de la atención, disartria, disgeusia, letargia, alteración de la memoria, somnolencia | síncope |
| Trastornos oculares | | visión borrosa | |
| Trastornos del oído y del laberinto | | Vértigo | |
| Trastornos cardíacos | | palpitaciones, taquicardia | |
| Trastornos vasculares | | hipertensión | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | irritación de garganta | |

| | | | |
|---|--------|---|--|
| Trastornos gastrointestinales | | estreñimiento, diarrea, boca seca, glosodinia, ulceración de la boca, náuseas, molestias en la boca, dolor bucal, vómitos | dolor abdominal (superior), cambio de color de la mucosa oral*, alteración oral, exfoliación de la mucosa oral*, estomatitis, cambio de color de los dientes |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | fatiga | dolor en la zona de aplicación, astenia, sensación anormal, sensación de embriaguez, malestar general | irritación en la zona de aplicación |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y comp. de proced. terapéuticos | | caída | |

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

- *Wang T¹⁷*: revisión sistemática de los efectos adversos publicados de los cannabinoides. A parte de la combinación THC/CBD también evalúa el THC en distintas indicaciones y dosis. Concluye que muchos de los efectos adversos no son graves ni esperados y que serán necesarios más estudios que avalen el perfil de toxicidad de estos fármacos.
- *Smith P¹⁸*: concluye que los cannabinoides no parecen tener reacciones adversas serias sobre la cognición y el estado de ánimo a largo plazo pero sí preocupa el efecto de los cannabinoides en los adolescentes, las personas predispuestas a la psicosis y el efecto en el SNC del feto.
- *Revisión de expertos, Robson P.* La evidencia sugiere que el abuso o dependencia a THC/CBD sólo ocurriría en una muy pequeña parte de la población ya que en los ensayos clínicos no se observa tolerancia ni síndrome de retirada y sólo refieren euforia un 2.2% de los pacientes.
- *Aragona M¹⁹*: el seguimiento de 17 pacientes randomizados para tomar placebo o cannabis (estudio paralelo y cruzado) pone de manifiesto que el tratamiento con cannabinoides no induce psicopatologías y no genera deterioro cognitivo. No obstante, si dicho fármaco se toma a dosis superiores a las terapéuticas sí aumentaría la sensibilidad, la agresividad y la paranoia.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones

-*Pediatría* No se recomienda su uso en niños o adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

-Embarazo

Los hombres y mujeres en edad fértil deben adoptar medidas anticonceptivas fiables durante el tratamiento y durante tres meses tras su interrupción. No debe utilizarse en el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento es mayor que los riesgos potenciales para el feto.

-Lactancia

Está contraindicado debido a la probabilidad de niveles considerables de cannabinoides en la leche materna y a los posibles efectos adversos en el desarrollo del lactante.

-Ancianos

No se han realizado estudios específicos en ancianos, aunque en los ensayos se han incluido pacientes de hasta 90 años de edad. Dado que los pacientes ancianos pueden ser más propensos a desarrollar algunas reacciones adversas sobre el sistema nerviosa central, debe tenerse cuidado en términos de seguridad personal.

-Insuficiencia Renal o Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa. En estos pacientes los efectos de THC/CBD pueden ser exagerados o prolongados. Para esta población se recomienda efectuar una evaluación clínica frecuente.

No se recomienda si uso en pacientes con enfermedad cardiovascular grave.

Se debe tener cuidado al tratar a pacientes con antecedentes de epilepsia o crisis recurrentes hasta que no se disponga de más información.

Es posible que los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias sean más propensos a abusar también de THC/CBD.

La interrupción brusca del tratamiento con THC/CBD a largo plazo no da lugar a un patrón uniforme de los síntomas de abstinencia y probablemente sus consecuencias se limiten a trastornos pasajeros del sueño, del estado emocional o del apetito en algunos pacientes. No se observaron incrementos en la dosificación diaria en el uso a largo plazo y los niveles de "intoxicación" notificados por los propios pacientes son bajos. Por ello es improbable la aparición de dependencia a THC/CBD.

Contraindicaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad a los cannabinoides o a alguno de los excipientes.
- Antecedentes personales conocidos o sospechados o antecedentes familiares de esquizofrenia u otras enfermedades psicóticas, antecedentes de trastorno grave de la personalidad u otros trastornos psiquiátricos importantes distintos de la depresión asociada a la enfermedad subyacente.
- Mujeres en período de lactancia, debido a la probabilidad de niveles considerables de cannabinoides en la leche materna y a los posibles efectos adversos en el desarrollo del lactante.

Interacciones:

Los efectos inhibidores de THC/CBD sobre el sistema del citocromo P450 observados in vitro y en modelos animales sólo se apreciaron a exposiciones significativamente superiores a la exposición máxima observada en ensayos clínicos.

En un estudio in vitro con THC de origen vegetal y CBD de origen vegetal 1:1% (v/v), no se observó ninguna inducción relevante de enzimas del citocromo P450 para las enzimas humanas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 en hepatocitos humanos a dosis de hasta 1 µM (314 ng/ml).

Al administrar THC/CBD junto con alimentos, la $C_{máx}$ media y el AUC del THC fueron 1,6 y 2,8 veces superiores en comparación con las condiciones en ayunas. Las cifras correspondientes para el CBD fueron 3,3 y 5,1 veces superiores, respectivamente.

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Educación del paciente sobre la técnica de administración.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

El coste del tratamiento farmacológico de la EM es muy elevado, donde cabe destacar los tratamientos modificadores de la enfermedad. En la actualidad el tratamiento antiespástico representa solo del orden del 5% del coste farmacológico global de la enfermedad. La incorporación de THC/CBD podría modificar esto, ya que el coste del mismo es de aproximadamente el 50% de l coste de los fármacos modificadores de la enfermedad.

| Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento | | | |
|--|--|---|--|
| | THC/CBD (Sativex)® 2,7 mg/2,5 mg env 10ml solución para pulverización bucal | Baclofeno (Lioresal®) Comp 10mg Comp 25mg | Tizanidina (Sirdalud®) Comp 2mg Comp 4mg |
| Precio unitario (PVL+ IVA) | 141.09€ /vial = 90 pulverizaciones | 0.06€/comp 10mg 0.10€/comp 25mg | 0.07€/comp 2mg 0.14€/comp 4mg |

| | | | |
|---|--------------------------------------|--|--|
| | 1.57€/pulverización | | |
| Posología | 8 pulverizaciones/día (máx 12) | 10-120 mg/día ²⁰ | 2-36 mg/día |
| Coste día | 12.54€ (máx 18.81€/día) | 0.06-0.72€/día 0.10-0.50€/día | 0.07-1.26€/día |
| Coste tratamiento/año | 4.577,1 €/año (máx 6.865,6€/año) | 21,9-262,8€/año 36,5-182,5€/año | 25,55-459,9€/año |
| Coste global o coste global tratamiento/año | 4.577,1€/año (máx 6.865,6 €/año) | 21.9-262,8€/año 36.5-182,5€/año | 25,55-459,9€/año |
| Coste incremental (diferencial) respecto a terapias empleadas via oral | 4.577,1€/año (máx 6.865,6€ / año) | +4.314,3 a +4.555.2 € +6.593,8 a +6.834,7 € | +4.551,5 a +4.117,2 € +6.831,0 a + 6396,7 € |

Está indicado como terapia adicional al tratamiento base. El coste adicional estimado será el mismo coste global **4.577,1€/año (máx 6.865,6€ / año)** por paciente.

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

| Coste Eficacia Incremental (CEI) | | | | | |
|---|--|---------------------------|----------------|---|--------------------------------|
| Variables binarias | | | | | |
| Referencia | Tipo de resultado VARIABLE evaluada | Med con el que se compara | NNT (IC 95%) | Coste incremental 8 pulverizaciones/día | CEI (IC95%) |
| <i>Metanálisis de Wade DT 2010 (Mult Scler 2010)</i> | <i>Proporción de pacientes con 30% reducción de la espasticidad en la escala NRS</i> | placebo | 10 (6 a 30) | 4.577,1 €/año | 45.771 € (27.463 a 137.313) |
| <i>Ensayo secuencial Novotna A 2011 (Eur J Neurol 2011)</i> | <i>Proporción de pacientes con reducción del ≥30% de la espasticidad en la escala NRS (grupo de pacientes identificados como respondedores, fase B del ensayo)</i> | placebo | 5 (3-10) | 4.577,1 €/año | 22.886 € (13.731 a 45.771) |

Interpretación:

Según los datos de eficacia del metanálisis, por cada paciente adicional que se obtenga una reducción del 30 % en la escala NRS durante el transcurso de un año, el coste adicional estimado es de 45.771 €, aunque también es compatible con un CEI de 27.463 € y 137.313 €.

Según los datos del ensayo secuencial de Novotna A, con identificación previa de pacientes respondedores, por cada paciente adicional que se obtenga una reducción del 30 % en la escala NRS durante el transcurso de un año, el coste adicional estimado es de 22.886 €, aunque también es compatible con un CEI de 13.731 € y 45.771 €.

Si la media de pulverizaciones/día asciende a 12, las cantidades anteriores deben aumentarse un 33%.

El CEI respecto a la terapia de referencia como el baclofeno intratecal o respecto a los antiespásticos orales no se puede calcular al carecer de ensayos comparativos directos de eficacia.

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

Se ha publicado una evaluación económica¹¹ realizada en Gran Bretaña sobre un modelo basado en una cohorte de pacientes con espasticidad moderada o grave por EM y que no responden de forma adecuada a los fármacos antiespásticos vía oral. Con un horizonte de 5 años, incluye costes de adquisición, administración, monitorización del tratamiento y efectos adversos. En el caso base se administran una media 8 pulverizaciones al día.

El resultado es un CEI de de 48.588 libras por AVAC. Concluye que no es coste-efectiva.

El coste del envase de tres cartuchos en Gran Bretaña es de 375 libras, y se considera que para que fuera coste efectivo debería reducirse al menos un 38,9%.

En el mismo estudio se estima el impacto económico asumiendo que el 42 % de los pacientes continúan el tratamiento a largo plazo y el 58 % lo discontinúan al final del periodo de prueba de 4 semanas. Estiman que para una población de 1,6 millones de habitantes, hay 50 candidatos a recibir THC/CBD y el coste anual es de 110.273 libras.

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

Desde Agosto de 2011 se ha solicitado este fármaco para 13 pacientes. 12 comenzaron tratamiento, de ellos, 5 lo han suspendido por ineficacia/intolerancia. Otros 3 continúan con él aunque por intolerancia están con dosis bajas que parecen ineficaces. 1 acaba de iniciar, en otro no tenemos datos de eficacia y en 2 de ellos parece eficaz. En ninguno de los pacientes se hizo la valoración al inicio y al mes de tratamiento para valorar la continuación.

En los 5 meses que se lleva utilizando el fármaco, su consumo ha supuesto un coste de 12.416 €, del que solo han obtenido beneficio real 2 pacientes. Si se continuara con las mismas circunstancias, extrapolando a 12 meses, el beneficio de estos 2 pacientes supondría un coste de 29.800 € (14.900€/paciente).

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Eficacia:

La eficacia de la combinación de cannabinoides DNB/CBD se ha estudiado frente a placebo y en combinación con otros tratamientos con actividad antiespástica. Los resultados obtenidos muestran una discreta actividad cuando la valoración de la espasticidad se hace mediante una escala visual analógica, basada en la percepción del paciente. En esta escala, la diferencia de DNB/CBD frente a placebo es variable, oscilando entre el 10-30%. El uso de escalas similares, utilizadas en la valoración del dolor, que si han sido validadas, han mostrado que variaciones entorno al 20% carecen de significación clínica. La validación de esta escala en la valoración de la espasticidad asociada a EM ha mostrado que mejoras superiores a un 29,5 % respecto al valor basal pueden ser clínicamente relevantes.

En el subgrupo de pacientes que presentan respuesta temprana (disminución de al menos un 20% en el valor basal en la escala NRS a las 4 semanas de iniciado el tratamiento), el porcentaje de pacientes que presentan respuesta es mayor, con una diferencia absoluta en la proporción de pacientes que alcanza más de un 30% de mejoría del 23,5% (IC95% 12 a 35%), si bien ni en éste ni en ningún ensayo la mejoría llega a un punto en la escala NRS que va de 0 a 10. En base a estos datos la significación clínica de las diferencias encontradas en los ensayos es cuestionable.

Parece que podría haber una mejora en la calidad de vida respecto al tratamiento con placebo.

Seguridad:

Las reacciones adversas son frecuentes con DNB/CBD, produciéndose, prácticamente en la misma medida que la respuesta terapéutica, mareo en uno de cada 6 pacientes tratados. Otras reacciones adversas, aunque con frecuencia inferior, se han asociado con el tratamiento con DNB/CBD.

El hecho de que se trate de una sustancia estupefaciente, lo hace un fármaco de un potencial abuso importante. Habría que valorar este aspecto en un uso fuera de las condiciones de un ensayo clínico, prestando una especial monitorización a los cambios en la pauta de tratamiento.

Coste:

El coste estimado será de 4.577,1€/año (máx 6.865,6€ / año) por paciente., muy superior a los tratamientos orales disponibles.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: 15-02-2012

Fecha de notificación: 15-03-2012

“Decisión adoptada por la CFyT” :NO INCLUIR

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

ANEXO

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACION

Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez y Lucía Cortiñas Villazón declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Instrucciones “Declaración de conflicto de intereses”:

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

-De importe superior a 2.000 € anuales

-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.

-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas

- Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
- Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

- Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
- Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- ¹ Barceló C, Puigventós F, , Delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol. Espasticidad en esclerosis múltiple. Hospital Universitari Son Espases. Octubre 2011.
- ² Ficha técnica Sativex®. Disponible en:
- ³ Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28(2):140–75.
- ⁴ Wade DT, Makela P, Robson P et al. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler.* 2004 Aug;10(4):434-41
- ⁵ Wade DT, Makela PM, House H et al. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006 Oct;12(5):639-45.
- ⁶ Notcutt W, Langford R, Davies P, Ratcliffe S, Potts R. A placebo-controlled, parallel-group, randomised withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term THC/CBD(R) (nabiximols). *Mult Scler.* 2011 Aug 30.
- ⁷ Collin C, Davies P, Mutiboko IK et al. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2007 Mar;14(3):290-6
- ⁸ Collin C, Eh Collin C, Ehler E et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res.* 2010;32(5):451-9.
- ⁹ Novotna A, Mares J, Ratcliffe S et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (THC/CBD®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2011 Sep;18(9):1122-31.
- ¹⁰ Farrar JT, Troxel AB, Stott C, et al. Validity, reliability, and clinical importance of change in a 0-10 numeric rating scale measure of spasticity: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 2008 May;30(5):974-85
- ¹¹ Wade DT, Collin C, Scott C et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex® (nabiximols) on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16 (6):707-714
- ¹² Peninsula Health Technology Commissioning group. Health Technology Assessment and Commissioning Decisión: Sativex® for treatment of spasticity in multiple sclerosis. December 2010
- ¹³ Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee. Commissioning guidance Cannabis extract (Sativex) for the management of spasticity in multiple sclerosis. February 2011
- ¹⁴ North East Treatment Advisory Group. Sativex oromucosal spray for spasticity due to multiple sclerosis. October 2010
- ¹⁵ Sastre-Garriga J., Vila C., Clissold S., Montalban X. THC and CBD oromucosal spray (Sativex®) in the management of spasticity associated with multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2010. 11(5): 627-37.
- ¹⁶ Anónimo: Extracto de cannabis para la espasticidad de la esclerosis múltiple: un alto coste a cambio de una eficacia limitada 30-03-2011. Blog elcomprimido, disponible en:
<http://elcomprimido-ibsalut.blogspot.com/2011/03/extracto-de-cannabis-para-la.html>
- ¹⁷ Wang Tongtong, Collet JP, Shapiro S, Ware M. Adverse effects of medial cannabinoids: a systematic review. *CMAJ* 2008; 178 (13): 1669-78.
- ¹⁸ Smith P. New approaches in the management of spasticity in multiple sclerosis patients: role of cannabinoids. *Ther Clin Risk Manag* 2010; 6 59-63.
- ¹⁹ Aragona, M et al. Psychopathological and Cognitive Effects of Therapeutic Cannabinoids in Multiple Sclerosis: A Double-Blind, Placebo Controlled, Crossover Study. *Clin. Neuropharm* 2009; 32:41-47.
- ²⁰ González C, López MJ, Rivas MJ, Martínez F. Guía Clínica de la esclerosis múltiple. Junio 2006. Disponible en:
<http://www.fisterra.com/fisterrae/>