



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

**College voor
zorgverzekeringen
Pakket**

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.cvz.nl
info@cvz.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon
mw. J.E. de Boer
T +31 (0)20 797 85 23

0530.2014024236

Datum 5 maart 2014
Betreft GVS beoordeling Sativex®
Uw kenmerk Farma-3164286

Onze referentie
2014024236

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 10 juni 2013 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel delta-9-tetrahydrocannabinol en cannabidiol (Sativex®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. Het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC)/cannabidiol (CBD) is beschikbaar als een spray voor oromucosaal gebruik. Het is geregistreerd voor de verlichting van symptomen bij volwassen patiënten met matige tot ernstige spasticiteit vanwege multiple sclerose (MS) die niet adequaat gereageerd hebben op andere medicatie tegen spasticiteit en die tijdens een eerste proefbehandelingsperiode een klinisch significante verbetering hebben laten zien wat betreft de spasticiteitsgerelateerde symptomen. De onderhoudsdosering bedraagt 8 verstuivingen per dag (21,6 mg THC en 20 mg CBD).

Op basis van het beschikbare bewijs is geconcludeerd dat Sativex® bij de geregistreerde indicatie een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van placebo. De reden hiervoor is dat de klinische relevantie van het gevonden verschil van Sativex® ten opzichte van placebo bij de behandeling van spasticiteit bij MS, als toevoeging aan de bestaande behandeling tegen spasticiteit, bij patiënten die op een proefbehandeling een verbetering lieten zien, niet is aangetoond.

Op grond van deze conclusie adviseren wij u Sativex® niet op te nemen in het GVS.

Hoogachtend,


Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

GVS rapport 14/04
Delta-9-tetrahydrocannabinol / cannabinoel
(Sativex®)

Datum	05 maart 2014
Status	Definitief

Colofon

Volnummer	2014025304
Contactpersoon	M. van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Pakket
Uitgebracht aan	minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Voorstel fabrikant—5
2	Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7
2.1	Samenstelling—7
2.2	Geregistreerde indicatie—7
2.3	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
2.4	Conclusie onderlinge vervangbaarheid—7
3	Therapeutische waarde bepaling—9
3.1	Beoordeling therapeutische waarde bepaling—9
3.2	Conclusie therapeutische waarde—9
4	Beoordeling doelmatigheid—11
4.1	Beoordeling doelmatigheid—11
4.2	Conclusie beoordeling doelmatigheid—11
5	Kostenconsequentieraming—13
5.1	Beoordeling Kostenconsequentieraming—13
5.2	Conclusie kostenconsequentieraming—13
6	Conclusie—15
7	Literatuur—17

1 Inleiding

In de brief van 10 juni 2013 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Δ 9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol (Sativex®).

1.1 **Voorstel fabrikant**

Opname op bijlage 1B.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

2.1 Samenstelling

Δ9-tetrahydrocannabinol en cannabidiol. Spray voor oromucosaal gebruik.

2.2 Geregistreerde indicatie

Behandeling voor de verlichting van symptomen bij volwassen patiënten met matige tot ernstige spasticiteit vanwege multiple sclerose (MS) die niet adequaat gereageerd hebben op andere medicatie tegen spasticiteit en die tijdens een eerste proefbehandelingsperiode een klinisch significante verbetering hebben laten zien wat betreft de spasticiteitsgerelateerde symptomen.

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Sativex® is bedoeld om te worden gebruikt naast de huidige medicatie tegen spasticiteit van de patiënt, indien hiermee niet kan worden uitgekomen. Er is voor deze indicatie geen geneesmiddel beschikbaar in het GVS waarmee Sativex® kan worden vergeleken.

2.3 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

n.v.t.

2.4 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Sativex® is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen middel.

Op grond van bovenstaande kan Sativex® niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of Sativex® in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B. Plaatsing vereist een bepaling van de therapeutische waarde, de kostenconsequenties en de onderbouwing van de doelmatigheid.

3 Therapeutische waarde bepaling

3.1 **Beoordeling therapeutische waarde bepaling**

De klinische relevantie van het gevonden verschil van Sativex® ten opzichte van placebo bij de behandeling van spasticiteit bij MS, wanneer toegevoegd aan een bestaande behandeling tegen spasticiteit, bij patiënten die op een proefbehandeling een verbetering lieten zien, is niet aangetoond. Reden is dat de externe validiteit van de belangrijkste studie onvoldoende is en deze studie een te korte follow-up heeft, mede met het oog op het progressieve beloop van de onderliggende ziekte. Ook weegt het risico op deblindering mee. De ongunstige effecten van de studiebehandeling zijn veelal niet ernstig en leiden niet vaak tot studiediscontinuatie. De onzekerheid over ongunstige effecten op lange termijn zijn mogelijk nog onderbelicht. Dit weegt echter niet doorslaggevend mee in de eindconclusie.

3.2 **Conclusie therapeutische waarde**

Bij de indicatie 'verlichting van symptomen bij patiënten met matige tot ernstige spasticiteit vanwege multiple sclerose (MS) die niet adequaat gereageerd hebben op andere medicatie tegen spasticiteit en die tijdens een eerste proefbehandelingsperiode een klinisch significante verbetering hebben laten zien wat betreft de spasticiteitsgerelateerde symptomen' heeft behandeling met Sativex® een therapeutische minderwaarde ten opzichte van placebo.

4 Beoordeling doelmatigheid

4.1 **Beoordeling doelmatigheid**

Niet van toepassing gezien conclusie therapeutische minderwaarde.

4.2 **Conclusie beoordeling doelmatigheid**

Niet van toepassing gezien conclusie therapeutische minderwaarde.

5 Kostenconsequentieraming

5.1 **Beoordeling Kostenconsequentieraming** n.v.t.

5.2 **Conclusie kostenconsequentieraming** Niet van toepassing gezien conclusie therapeutische minderwaarde.

6 Conclusie

Sativex® is niet onderling vervangbaar met enig ander geneesmiddel in het GVS en kan niet geplaatst worden op bijlage 1A. Bij een besluit tot opname dient het te worden opgenomen op bijlage 1B. Sativex® heeft echter een therapeutische minderwaarde en komt daarmee niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B.

7 Literatuur

Farmacotherapeutisch Rapport Sativex® (2013) CVZ, Diemen

Farmacotherapeutisch rapport delta-9-tetrahydrocannabinol en cannabidiol (Sativex®) bij de indicatie 'verlichting van symptomen bij patiënten met matige tot ernstige spasticiteit vanwege multiple sclerose (MS) die niet adequaat gereageerd hebben op andere medicatie tegen spasticiteit en die tijdens een eerste proefbehandelingsperiode een klinisch significante verbetering hebben laten zien wat betreft de spasticiteitsgerelateerde symptomen'.

De Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel delta-9-tetrahydrocannabinol en cannabidiol (Sativex®) spray voor oromucosaal gebruik, als toevoeging aan de bestaande behandeling. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met placebo, toegevoegd aan de bestaande behandeling. Hierbij is zij tot onderstaande conclusie gekomen.

Bij de indicatie 'verlichting van symptomen bij patiënten met matige tot ernstige spasticiteit vanwege multiple sclerose (MS) die niet adequaat gereageerd hebben op andere medicatie tegen spasticiteit en die tijdens een eerste proefbehandelingsperiode een klinisch significante verbetering hebben laten zien wat betreft de spasticiteitsgerelateerde symptomen' heeft behandeling met Sativex® een therapeutische minderwaarde ten opzichte van placebo.

Geneesmiddel delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) en cannabidiol (CBD) spray voor oromucosaal gebruik

Geregistreerde indicatie. "Behandeling voor de verlichting van symptomen bij volwassen patiënten met matige tot ernstige spasticiteit vanwege multiple sclerose (MS) die niet adequaat gereageerd hebben op andere medicatie tegen spasticiteit en die tijdens een eerste proefbehandelingsperiode een klinisch significante verbetering hebben laten zien wat betreft de spasticiteitsgerelateerde symptomen."

Dosering. 2,7 mg THC en 2,5 mg CBD (1 verstuiving) tot maximaal 32,4 mg THC en 30,0 mg CBD (12 verstuivingen) per dag, 1 tot 2dd. De optimale dosering dient te worden bereikt middels een titratieperiode. Op basis van klinisch onderzoek is de gemiddelde onderhoudsdosering 8 verstuivingen per dag (21,6 mg THC en 20,0 mg CBD).

Werkingsmechanisme. THC is een partiële agonist van zowel de CB₁- als de CB₂-receptoren, die onderdeel uitmaken van het endocannabinoïdsysteem. Deze receptoren spelen een rol bij de retrograde regulering van de synaptische functie.

Bijzonderheden. Sativex® is bedoeld om te worden gebruikt naast de huidige medicatie tegen spasticiteit van de patiënt.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Tussen Sativex® en placebo is tijdens de gerandomiseerde fase van het belangrijkste klinische onderzoek een statistisch significant verschil gevonden van 0.84 punten op de 11-punts NRS-schaal van spasticiteit. Dit verschil werd aangetoond na selectie van 'responders' tijdens een 4-weekse éénarmige "roll-in" fase, die enkelblind plaatsvond. Ook op een schaal voor algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL) werd een statistisch significant verschil gevonden tussen Sativex® en placebo. Kwaliteit van leven verschilde niet statistisch significant tussen Sativex® en placebo. Onduidelijkheid over bestaande anti-spasticiteitsmedicatie in de studie en de afwijkingen ten opzichte van de geneesmiddelen die in Nederland gebruikelijk zijn trekt de externe validiteit van de studie in twijfel. Daarnaast is de follow-up van 16 weken in relatie tot de chronische behandeling van spasticiteit te kort, mede met het oog op het progressieve beloop van MS, om de gunstige effecten van Sativex® op lange termijn te kunnen vaststellen. Ook kan er deblinding zijn opgetreden bij de randomisatiefase bij patiënten in de placeboarm. Dit alles maakt dat de klinische relevantie van het gevonden verschil van Sativex® ten opzichte van placebo niet is aangetoond.

Ongunstige effecten. Sativex® leidt tot een toename van incidentie van ongunstige effecten ten opzichte van placebo, meest frequent duizeligheid en vermoeidheid. De ongunstige effecten zijn echter veelal niet ernstig, van voorbijgaande aard en leiden niet vaak tot staken van de behandeling. Omdat niet veel patiënten langer dan een jaar met Sativex® zijn behandeld, kunnen ongunstige effecten die optreden na langdurig gebruik nog onderbelicht zijn.

Ervaring. De ervaring met Sativex® is beperkt.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van Sativex® kan worden beperkt door interacties met bestaande medicatie en vergrote kans op, of historie van, psychische aandoeningen.

Gebruiksgemak. Toevoegen van Sativex® aan de bestaande behandeling leidt tot een, waarschijnlijk kleine, vermindering van het gebruiksgemak van de antispasticiteitsbehandeling als geheel.

Eindconclusie therapeutische waarde.

De klinische relevantie van het gevonden verschil van Sativex® ten opzichte van placebo bij de behandeling van spasticiteit bij MS, wanneer toegevoegd aan een bestaande behandeling tegen spasticiteit, bij patiënten die op een proefbehandeling een verbetering lieten zien, is niet aangetoond. Reden is dat de externe validiteit van de belangrijkste studie onvoldoende is en deze studie een te korte follow-up heeft, mede met het oog op het progressieve beloop van de

onderliggende ziekte. Ook weegt het risico op deblindering mee. De ongunstige effecten van de studiebehandeling zijn veelal niet ernstig en leiden niet vaak tot studiediscontinuatie. De onzekerheid over ongunstige effecten op lange termijn zijn mogelijk nog onderbelicht. Dit weegt echter niet doorslaggevend mee in de eindconclusie.

Bij de indicatie 'verlichting van symptomen bij patiënten met matige tot ernstige spasticiteit vanwege multiple sclerose (MS) die niet adequaat gereageerd hebben op andere medicatie tegen spasticiteit en die tijdens een eerste proefbehandelingsperiode een klinisch significante verbetering hebben laten zien wat betreft de spasticiteitsgerelateerde symptomen' heeft behandeling met Sativex® een therapeutische minderwaarde ten opzichte van placebo.

1. Aandoening

Ontstaanswijze. Multiple sclerose (MS) is een op den duur invaliderende, neurologische aandoening met een sterk wisselend beloop, waarbij het immuunsysteem zich richt tegen de eigen myeline in het centrale zenuwstelsel en axonen. In het begin zijn er acute episoden, die helemaal over kunnen gaan of restschade achterlaten. Door herhaalde aanvallen van ontsteking (schubs, relapsen, exacerbaties) van myelineweefsel ontstaan haarden van demyelinisatie in de witte stof van hersenen en ruggenmerg. Dit leidt tot functionele stoornissen en laesies/littekens, die met 'magnetic resonance imaging' (MRI) zichtbaar zijn. In een later stadium van de ziekte is het in de loop van de tijd opgetreden verval van axonen verantwoordelijk voor de geleidelijke progressie van de functionele beperkingen. Spasticiteit kan ontstaan als gevolg van verval van axonen of demyelinisatie doordat centrale afdalende vezelbanen ontregeld raken. De hieruit voortkomende verstoring van inhiberende interneuronen in spinale netwerken kan resulteren in een veranderde tonus van de spieren. Bij spasticiteit is er daardoor sprake van verhoogde statische of dynamische spierrekkingsreflexen.^{1,2}

Symptomen. Bij verergerde MS kunnen bewegingen onvast, onregelmatig en ineffectief worden, kan het spraakvermogen zijn aangetast en kan spierzwakte en spasticiteit optreden. In sommige gevallen kan gedeeltelijke of volledige verlamming optreden. Bij spasticiteit is er sprake van verhoogde statische en dynamische spierrekkingsreflexen. Er kan sprake zijn van een 'clonus', een serie snelle afwisselingen van contracties en relaxaties van de spier en een 'knipmesfenomeen', waarbij de verhoogde spierweerstand bij toenemende rek wegvalt.^{2,3} Ook kan er sprake zijn van stijfheid of abnormale positie van de ledematen of lichaamshouding.⁴ Spasticiteit kan focaal, multifocaal of gegeneraliseerd optreden.

Prevalentie/incidentie. MS begint meestal bij patiënten op een leeftijd tussen 20-40 jaar en treedt tweemaal zo vaak op bij vrouwen als bij mannen. De progressie van de ziekte gaat sneller bij mannen en met name ook indien de ziekte op hogere leeftijd is ontstaan. De gemiddelde prevalentie wordt geschat op 79 per 100.000 en de gemiddelde incidentie op 4 per 100.000.¹ Spasticiteit treedt op bij meer dan de helft van de MS patiënten.⁴ In een studie naar MS-patiënten werd gevonden dat 30% van de patiënten met spasticiteit de mate van spasticiteit classificeerden als matig tot ernstig.⁵

Ernst. MS wordt geassocieerd met een gemiddelde 'disability weight' van 0,411, afhankelijk van leeftijd.⁶ Specifiek de 'relapsing-remitting' variant kent een disability weight van 0,30-0,40 en in een progressief stadium van MS 0,65-0,80.⁷ Het is echter niet bekend wat de invloed is van spasticiteit op de ziektelast van MS als geheel. In een studie is een correlatie aangetoond tussen de ernst van spasticiteit en kwaliteit van leven in patiënten met MS,⁸ maar hieruit kan geen causaal verband worden afgeleid.

Behandeling. De Nederlandse MS-richtlijn van het CBO gaat niet in op de behandeling van spasticiteit.⁹ Medicamenteuze behandeling van spasticiteit als gevolg van MS kan bestaan uit spierrelaxantia, zoals baclofen, dantroleen, diazepam en tizanidine. Het Farmacotherapeutisch Kompas geeft aan dat bij spasticiteit bij MS baclofen en tizanidine eerste keus zijn.¹ Een keuze tussen deze middelen kan op voorhand niet gemaakt worden omdat iedere patiënt anders reageert op de behandeling. De plaats van diazepam is beperkt tot therapieresistente spierspasmen bij niet-ambulante patiënten^{1,4} en ook dantroleen is een middel dat bij therapieresistentie kan worden toegepast.¹ Gabapentine (een adamantanederivaat) is niet geregistreerd voor de behandeling van spasticiteit.¹⁰ Dantroleen wordt in de Nederlandse praktijk beperkt toegepast (rond de 750 gebruikers).¹¹ De EMA heeft in 2012 aanbevolen tolperisone alleen nog te gebruiken bij de indicatie spasticiteit als gevolg van een beroerte¹² en is bovendien in Nederland niet op de markt.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

Sativex® is geregistreerd als toepassing bij patiënten die niet adequaat gereageerd hebben op andere medicatie tegen spasticiteit. Daarnaast dient de behandeling te worden gebruikt naast de huidige medicatie tegen spasticiteit.¹³ Hoewel de richtlijn MS niet specificeert welke behandelingen zijn aangewezen bij spasticiteit als gevolg van MS, kan op basis van de informatie van het FK worden geconcludeerd dat tenminste (maar niet uitsluitend) baclofen en tizanidine relevant zijn voor wat betreft medicamenteuze behandelingen die (niet volledig succesvol) dienen te zijn toegepast voordat de patiënt in aanmerking komt voor gebruik van Sativex®. Ook niet-medicamenteuze behandelingen kunnen worden ingezet tegen spasticiteit bij MS. De effectiviteit hiervan is echter blijkens een recente Cochrane-review nog onvoldoende bewezen.¹⁴

Omdat er sprake is van 'add-on' therapie, dient toepassing van Sativex® in combinatie met huidige medicatie tegen spasticiteit te worden vergeleken met placebo in combinatie met huidige medicatie tegen spasticiteit. Vergelijking met (medicinale) cannabis is niet aan de orde, omdat deze behandeling in een eerdere CFH-beoordeling is geduid als niet-rationele farmacotherapie.¹⁵

2b. Relevante uitkomstmaten

De behandeling van spasticiteit is in de eerste plaats gericht op behoud van ADL-activiteiten en het verhogen van de kwaliteit van leven.¹ Tijdens de marktregistratieprocedure is de door de patiënt gerapporteerde 'numeric rating scale' (NRS) genoemd als een gevalideerde uitkomstmaat. Hierop geeft de patiënt op een 11-punts discrete schaal (0-10) de ernst van de ervaren spasticiteit aan overeenkomend met geen spasticiteit tot ergst mogelijke spasticiteit. De fabrikant geeft aan dat een respons van 19% op de NRS het minimale klinisch relevante verschil is en een respons van 29% een "sterke verbetering". Bij de beoordeling voor de marktregistratie werden deze responsepercentages als "redelijk" bestempeld. De validiteit van de 'Ashworth-schaal', die wordt gemeten door een behandelaar, wordt zowel bij het marktregistratieproces als in verschillende publicaties bekritiseerd vanwege lage sensitiviteit en verschillen in uitkomsten tussen beoordelaars.^{16,17} Bovendien is niet vastgesteld dat uitkomsten op de Ashworth-schaal correleren met klinisch relevante uitkomsten. De Tardieu-schaal is, ondanks enkele voordelen ten opzichte van de Ashworth-schaal, evenmin een voldoende gevalideerde uitkomstmaat.^{4,16}

2c Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 20 augustus 2013. De volgende zoektermen werden gebruikt: Sativex, nabiximols, multiple sclerosis, spasticity.

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]</i>	<i>aantal</i>	<i>patiënten kenmerken</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaten</i>	<i>Kans op bias</i>
Novotna, 2010 ¹⁸	Multicenter gerandomiseerd dubbelblind ITT (B)	572 (241 gerandomiseerde fase)	Roll-in fase: MS > 6 mnd, spasticiteit > 3 mnd; ernst ≥ 4 pt op NRS; spast. niet volledig verholpen met medicatie Gerandomiseerde fase: na 4 wk enkelblind Sativex® > 20% respons in NRS	Placebo vs. Sativex® (beide als aanvulling op bestaande behandeling)	Roll-in: 4 wk; rand. fase: 16 wk; 2 wk follow-up	Primair: NRS Secundair: EQ-5D; SF-36; Barhel ADL index	Zie tekst
Wade, 2010 ¹⁹	Meta-analyse van drie gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies Op basis van B	666 (363 met Sativex®)	Toediening van Sativex® op bestaande anti-spasticiteitsmedicatie bij ptn met spasticiteit en MS die onvoldoende baat hadden bij deze medicatie vwb spasticiteit-controle	Placebo Vs Sativex® (beide als aanvulling op bestaande behandeling)	Nvt	Primair: NRS	
Notcutt, 2012 ²⁰	Gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde withdrawalstudie	36	Patiënten met spasticiteit bij MS die tenminste 12 weken Sativex® gebruikten.	7 dagen open label (continuering van) Sativex® voor baselinemeting, daarna gerandomiseerd over placebo en Sativex®	28 dagen	Primair: Treatment failure Secundair: NRS	Ja (zie tekst)

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Wade, 2006 ²¹	Open-label extensiestudie; geen gevalideerde uitkomstmaten vwb effectiviteit
Wade, 2004 ²²	Niet geselecteerd op 'responders'
Collin, 2007 ²³	Niet geselecteerd op 'responders'
Collin, 2010 ²⁴	Niet geselecteerd op 'responders'

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
Public Assessment Report ¹⁶	MHRA
richtlijn multiple sclerose ⁹	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van Sativex® is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Tabel 4. Gunstige effecten van Sativex® en placebo, bij patiënten met spasticiteit en MS, na 16 weken behandeling^{16,18}

	<i>Sativex® (n = 124)</i>	<i>placebo (n = 117)</i>	<i>Vershil (95% BI)</i>	<i>p</i>
<i>primaire eindpunt</i>				
NRS (gem.)*	-0,04	0,81	-0,84 (-1,29 – -0,40)	0,0002
<i>secundaire eindpunten</i>				
EQ-5D	-0,03	-0,05	0,02 (n.b.)	0,284
Barthel index (ADL)	n.b.	n.b.	2,04 (1,22- 3,45)**	0,0067

Afkortingen: NRS: numeric rating scale; gem.: gemiddeld; BI: betrouwbaarheidsinterval; n.b.: niet bekend; ADL: algemene dagelijkse levensverrichtingen

* Verschil t.o.v. baseline na 12 weken behandeling. Baselinemeting vond plaats na de run-in behandeling. Negatief verschil betekent verbetering

** Relatief verschil (odds ratio)

Evidentie.

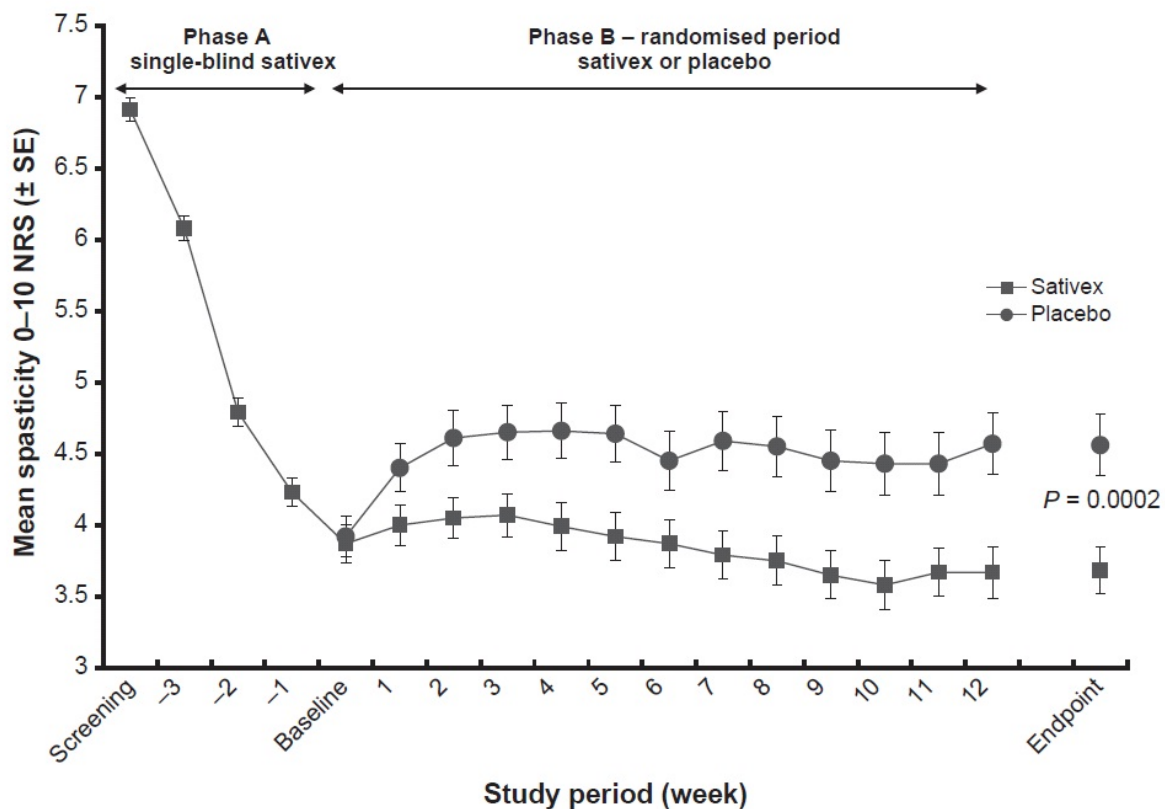
Er is één onderzoek gepubliceerd waarin de effectiviteit van Sativex® werd vergeleken op een overeenkomstige manier als de geregistreerde indicatie, dat wil zeggen met een proefbehandeling op basis waarvan werd onderzocht of patiënten mogelijk baat hadden bij Sativex® behandeling. Dit betreft een dubbelblind gerandomiseerd placebogecontroleerde studie die is uitgevoerd met patiënten met tenminste 6 maanden gediagnosticeerd MS, waarvan tenminste 3 maanden met spasticiteit. Er moest sprake zijn van bestaande anti-spasticiteitsmedicatie welke echter niet tot adequate symptoomverlichting heeft geleid. Sativex® werd toegediend als aanvulling op de bestaande, persoonlijk ingestelde behandeling.

Gedurende 4 weken werden alle patiënten blind (behandelaars ongeblindeerd) behandeld met Sativex® waarna responders (>20% verbetering van spasticiteitssymptomen, gemeten middels NRS) werden gerandomiseerd over twee armen (Sativex® en placebo). Geïnccludeerde patiënten waren gemiddeld 48,9 jaar oud en waren gedurende 12,4 jaar gediagnosticeerd met MS en 7,5 jaar met spasticiteit. De ernst van de spasticiteit van patiënten die deel uitmaakten van de gerandomiseerde fase was ten tijde van screening $6,91 \pm SD 1,25$ punten op de NRS schaal.¹⁶ Er waren geen grote verschillen voor wat betreft deze kenmerken voor responders en non-responders na afloop van de run-in behandelperiode. Na afloop van de run-inperiode was de gemiddelde NRS score $3,9 \pm SD 1,5$ punten, een verschil van $3,01 \pm SD 1,38$ punten (figuur 1).¹⁸ Na de run-inperiode werd 42% van de patiënten geïnccludeerd in het gerandomiseerde deel van het onderzoek (55% van de patiënten voldeed niet aan de criteria voor de randomisatiefase, 2% viel uit vanwege bijwerkingen).

Van de gerandomiseerde patiënten bestond de bestaande behandeling uit adamantanederivaten (bv. amantadine) bij 13%, benzodiazepinegerelateerde derivaten (bv. diazepam) bij 22%, anti-epileptica bij 24%, baclofen bij 58% en tizanidine bij 17% van de patiënten. Dantroleen, naltrexon en tolperison werd toegepast bij minder dan 0,5% van de patiënten elk. De grootste verschillen tussen de groepen ten aanzien van de bestaande behandeling lag in het gebruik van baclofen, nl. 62% van de patiënten in de placebogroep ten opzichte van 53% bij de patiënten in de Sativex®-groep en in het gebruik van benzodiazepinegerelateerde derivaten bij 25% (placebo) en 18% (Sativex®). Uit de data kan

niet worden opgemaakt hoeveel patiënten monotherapie of combinatietherapie van bepaalde middelen ontvingen en ook niet of/welke eerdere behandelingen gestaakt waren omdat patiënten bijvoorbeeld refractair waren.

Na 12 weken verdere behandeling werd 74% van de patiënten die behandeld waren met Sativex® en 51% van de patiënten die behandeld waren met placebo geclassificeerd als responders met > 30% reductie op NRS; odds ratio 2,73 (95% BI: 1,59-4,69; p=0,0003). De spasticiteitscore (NRS) daalde na 12 weken behandeling met Sativex® verder met gemiddeld 0,19 punten ten opzichte van de aanvang van het gerandomiseerde deel van de studie (absolute NRS score: 3,68 ± SD 1,83), behandeling met placebo leidde tot een stijging van 0,64 punten (absolute NRS score: 4,56 ± 2,31). Ten opzichte van baseline bij begin van randomisatie was het verschil in NRS score tussen Sativex® en placebo 0,84 (95% BI: -1,29 tot -0,40; p<0,0002; figuur 1; tabel 4). Het verschil in kwaliteit van leven na 12 weken behandeling, gemeten middels EQ-5D en SF-36, verschilde niet statistisch significant tussen Sativex® en placebo. Het verschil (odds ratio) tussen Sativex® en placebo na 12 weken behandeling voor de Barthel ADL-schaal was 2,04 (95% BI: 1,223-3,446; p=0,0067) in het voordeel van Sativex® (tabel 4).



Figuur 1: Effect van Sativex en placebo gedurende de "roll-in"-fase en de gerandomiseerde fase op de NRS¹⁸

In een withdrawalstudie van Notcutt et al (2012) werden 36 patiënten die tenminste 12 weken succesvol Sativex® gebruikten tegen spasticiteit bij MS (mediaan gebruik 3,4 jaar) geïncludeerd. Na een 7-daagse baselinemeting werden de patiënten gerandomiseerd over (continuering van) Sativex® en placebo. Primaire uitkomstmaat was tijd tot falen van de behandeling (TTF), gedefinieerd als uitval, of verergering van spasticiteit met tenminste 20% en tenminste 1 punt op de NRS schaal ten opzichte van baseline, of additie of verhoging van andere anti-spasticiteitsmedicatie. 94% van de patiënten in de placebogroep en 44% van de patiënten in de Sativex®-groep faalden op de behandeling. De mediane TTF was 1,5 dagen in de placebogroep en > 28 dagen in de Sativex®-groep Dit verschil was statistisch significant (HR: 0,335; 90% BI: 0,16-0,69; p=0,013).²⁰

Discussie.

Sativex® leverde ten opzichte van placebo, als aanvulling op bestaande anti-spasticiteitsmedicatie en wanneer in een "run-in"-periode met een proefbehandeling met Sativex® tot een gunstig resultaat heeft geleid, een statistisch significant verschil op in NRS-score na 12 weken behandeling. De NRS is een uitkomstmaat waarbij de patiënt de mate van ondervonden spasticiteit over de afgelopen 24 uur beoordeelt op een schaal van 0-10 (overeenkomend met geen spasticiteit tot ergst mogelijke spasticiteit). Vanaf de randomisatiefase verslechterde de NRS score van de met placebo behandelde patiënten met 0,64 punten, terwijl de met Sativex® behandelde patiënten verbeterde met 0,19 punten. Dit leidde tot een statistisch significant verschil tussen Sativex® en placebo van 0,83 punten op de NRS. De rationale van de studieopzet van Novotna et al. is gebaseerd op analyses van eerdere gerandomiseerde studies met Sativex® (waarvan er twee de NRS als uitkomstmaat hanteerden) waarin ongeveer een derde van de met Sativex behandelde patiënten een klinisch relevante response ondervonden. Gemiddeld genomen werden er in deze studies echter, ook na meta-analyse¹⁹, geen klinisch relevante verschillen aangetoond tussen Sativex® en placebo. Het absolute verschil op het tijdstip 6 weken behandeling tussen placebo en Sativex® in deze meta-analyse was wel statistisch significant, maar is niet goed te interpreteren omdat het een gepoolde analyse van VAS en NRS uitkomstmaten betreft.

Bij patiënten in de studie van Novotna et al.¹¹ is in het verleden of tijdens de studie baclofen toegepast bij 82% en tizanidine bij 37%. Baclofen en tizanidine worden als eerste keus beschouwd bij de behandeling van spasticiteit (zie paragraaf 2a). Omdat Sativex® is geregistreerd voor patiënten die niet adequaat gereageerd hebben op andere antispasticiteitsmedicatie kan verwacht worden dat deze middelen bij het overgrote deel van de patiënten op zijn minst geprobeerd zijn. Het is daarnaast mogelijk dat het juist die patiënten zijn die responderen op een proefbehandeling die niet eerder behandeld zijn met de beschikbare medicamenteuze therapie. De afwijkingen in de studie van Novotna et al voor wat betreft medicamenteuze behandeling tegen spasticiteit ten opzichte van de geneesmiddelen die in Nederland gebruikelijk zijn, trekken de externe validiteit van de studie in twijfel.

De studie kende een behandelduur van maximaal 16 weken (4 weken run-inperiode en 12 weken voor de gerandomiseerde fase). Deze follow-up is onvoldoende om de effecten van Sativex® te kunnen beoordelen op langere termijn. Dit is een belangrijke beperking van de studieopzet omdat patiënten zeer lang spasticiteitsymptomen kunnen hebben welke bovendien met progressie van de onderliggende ziekte kunnen verergeren. Het is dus onduidelijk wat de effectiviteit van Sativex® is gedurende een langere behandelperiode of wanneer er sprake is van progressie van MS.

In de gerandomiseerde withdrawalstudie van Notcutt et al. (2012)²⁰ is de tijd tot falen van behandeling in de placeboarm statistisch significant korter dan bij continuering van Sativex®. Het is echter de vraag in hoeverre, bij patiënten die gemiddeld meer dan 3,5 jaar ervaring hebben met Sativex®, na randomisatie in de placebogroep daadwerkelijk blind zijn voor de verandering in behandeling. Dat beperkt de interpretatie van deze gegevens. Daarbij is het opvallend dat 44% van de patiënten gerandomiseerd naar Sativex®, na gemiddeld dus ruim 3,5 jaar met Sativex® te zijn behandeld, na randomisatie binnen 4 weken faalt op die behandeling. Op basis van deze gegevens kan dus ook niet zonder meer volgen dat het effect van Sativex® op lange termijn in stand blijft.

Ofschoon patiënten niet waren ingelicht dat er sprake was van een run-inperiode waarna de medicatie op basis van randomisatie mogelijk zou worden veranderd van Sativex® in placebo (patiënten waren in de veronderstelling dat randomisatie plaatsvond vanaf de start van de behandeling),¹⁶ kan niet worden uitgesloten dat de blinding na randomisatie nog intact was. Patiënten hebben tijdens de run-inperiode (gunstige of ongunstige) effecten van de werkzame stoffen van Sativex® kunnen ervaren en het wegvallen ervan na randomisatie in de placebogroep opgemerkt kunnen hebben. Dit zou een onderschatting van het gevonden effect in de placeboarm kunnen betekenen.

Conclusie.

Tussen Sativex® en placebo is tijdens de gerandomiseerde fase van het belangrijkste klinische onderzoek een statistisch significant verschil gevonden van 0,84 punten op de 11-punts NRS-schaal van spasticiteit. Dit verschil werd aangetoond na selectie van 'responders' tijdens een 4-weekse éénarmige "roll-in" fase, die enkelblind plaatsvond. Ook op een schaal voor algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL) werd een statistisch significant verschil gevonden tussen Sativex® en placebo. Kwaliteit van leven verschilde niet statistisch significant tussen Sativex® en placebo. De bestaande anti-spasticiteitsmedicatie in de pivotale studie sluit onvoldoende aan bij de in Nederland gebruikelijke medicatie wat de externe validiteit van de studie in twijfel trekt. Daarnaast is de follow-up van 16 weken in relatie tot de chronische behandeling van spasticiteit te kort, mede met het oog op het progressieve beloop van MS, om de gunstige effecten van Sativex® op lange termijn te kunnen vaststellen. Ook kan er deblinding zijn opgetreden bij de randomisatiefase bij patiënten in de placeboarm. Dit alles maakt dat de klinische relevantie van het gevonden verschil van Sativex® ten opzichte van placebo niet is aangetoond.

3b Ongunstige effecten

Tabel 6. Ongunstige effecten van Sativex®¹³

	<i>Sativex®</i>
meest frequent	Duizeligheid; vermoeidheid
ernstig	

Evidentie.

Zeer vaak voorkomende ongunstige effecten zijn duizeligheid en vermoeidheid.¹³ Bij de gerandomiseerde fase van het vergelijkende onderzoek tussen Sativex® en placebo kwamen ongunstige effecten bij beide behandelingen bij ongeveer de helft van de patiënten voor. 3% van de patiënten viel uit als gevolg van ongunstige effecten gerelateerd aan Sativex®.¹⁸

In het veiligheidsonderzoek naar voren komende ongunstige effecten met incidentie >10%, of > 1% en die ten minste twee keer zo vaak voorkwamen bij gebruik van Sativex® als bij placebobehandeling, zijn vermoeidheid (12,5% resp. 8,4%), duizeligheid (25% resp. 8%), desoriëntatie (4,1% resp. 0,8%), verstoorde aandacht (3,9% resp. 0,1%), vertigo (6,5% resp. 2%), en dronken gevoel (3% resp. 0,4%). Ernstige ongunstige effecten kwamen voor bij 4,6% van de met Sativex® behandelde patiënten en bij 3,2% van de patiënten in de placebogroep.¹⁶

Discussie.

Naast de zeer vaak voorkomende ongunstige effecten (duizeligheid en vermoeidheid) treden diverse ongunstige effecten vaak op. In de meeste gevallen verschilt de incidentie echter niet veel van die van placebo. In 3% van de patiënten werd behandeling met Sativex® gestaakt als gevolg van ongunstige effecten, wat erop duidt dat Sativex® doorgaans goed wordt verdragen. De follow-up van het vergelijkende onderzoek is echter erg kort (4 maanden). In het veiligheidsonderzoek (niet-vergelijkend onderzoek) zijn 231 patiënten met MS langer dan 1 jaar met Sativex® behandeld. Mogelijke psychiatrische ongunstige effecten zijn daardoor bij lange termijnbehandeling mogelijk nog onderbelicht.¹⁶ Dit is relevant omdat behandeling van spasticiteit gedurende mogelijk zeer lange tijd noodzakelijk is. Behandelduur in de praktijk, en reden van staken van de behandeling, zijn in dit kader relevante aspecten, maar nog onbekend.

Conclusie.

Sativex® leidt tot een toename van incidentie van ongunstige effecten ten opzichte van placebo, meest frequent duizeligheid en vermoeidheid. De ongunstige effecten zijn echter veelal niet ernstig, van voorbijgaande aard en leiden niet vaak tot staken van de behandeling. Omdat niet veel patiënten langer dan een jaar met Sativex® zijn behandeld, kunnen ongunstige effecten die optreden na langdurig gebruik nog onderbelicht zijn.

3c1 Ervaring

Sativex® is minder dan drie jaar op de markt.

Conclusie.

De ervaring met Sativex® is beperkt.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties: Bekende of vermoede schizofrenie in het verleden of in de familie, of een andere psychotische ziekte; ernstige persoonlijkheidsstoornissen in het verleden of andere ernstige psychische stoornissen met uitzondering van depressie wegens de onderliggende toestand. Het geven van borstvoeding.

Specifieke groepen: Niet aanbevolen bij kinderen of adolescenten jonger dan 18 jaar. Sativex® kan in het bijzonder bij oudere patiënten mogelijk verschillende aspecten van de persoonlijke veiligheid beïnvloeden, zoals bij het bereiden van eten en warme dranken. Sativex® dient niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap, tenzij ingeschat wordt dat het voordeel van de behandeling opweegt tegen de mogelijke risico's voor de foetus en/of embryo. Bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie kunnen de effecten van Sativex® versterkt of verlengd zijn. Sativex wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige hart- en vaatziekten.

Interacties: THC en CBD worden gemetaboliseerd door het CYP450 systeem. Cmax en AUC van THC en CBD waren verhoogd bij gelijktijdige toediening van Sativex® met CYP3A4-remmers en verlaagd bij CYP3A4-activators, waardoor een nieuwe dosistitratie van Sativex nodig kan zijn als gelijktijdige behandeling met dergelijke enzymmodificatoren wordt gestart of gestopt. Er kan interactie met alcohol optreden.

Waarschuwingen en voorzorgen: Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die substraten vormen voor p-glycoproteïne zoals digoxine. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van slaapmiddelen, kalmeringsmiddelen en geneesmiddelen met een mogelijk kalmerende werking, aangezien er een bijkomend effect kan zijn op de sedatie en spierverslappende effecten. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die reeds middelen tegen spasticiteit namen omdat dit kan leiden tot verminderde spierspanning en –kracht, wat een grotere kans op vallen met zich meebrengt. Gebruik van alcoholische dranken dient te worden vermeden. Mannen en vrouwen in de vruchtbare fase dienen anticonceptiemiddelen te gebruiken zolang de behandeling duurt en gedurende drie maanden nadat de behandeling is gestopt. Sativex® kan het beoordelingsvermogen en het vermogen om specialistische taken uit te voeren negatief beïnvloeden. Patiënten dienen geen auto te rijden, machines te bedienen of gevaarlijke activiteiten uit te voeren als ze ernstige effecten op het zenuwstelsel ondervinden zoals duizeligheid of slaperigheid. In een aantal gevallen heeft Sativex® bewusteloosheid veroorzaakt. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten die in het verleden epilepsie of terugkerende aanvallen hebben gehad. Er zijn psychische symptomen zoals angst, illusies, gemoedsveranderingen en paranoïde ideeën gerapporteerd tijdens behandelingen met Sativex. In het geval van desoriëntatie, hallucinaties en waandenkbeelden of tijdelijke psychotische reacties en zelfmoordgedachten dient Sativex onmiddellijk te worden stopgezet en dient de patiënt onder toezicht te blijven totdat het symptoom volledig verdwenen is. Er is een kans dat patiënten wiens spasticiteit is verminderd en wiens spiersterkte onvoldoende is om een houding of loopbeweging vast te houden vaker omvallen. Patiënten die in het verleden drugs hebben misbruikt kunnen ook eerder geneigd zijn om Sativex® te misbruiken. Afhankelijkheid van Sativex® is onwaarschijnlijk. Bij ongemak of zweren op de toedieningsplaats dient de toedieningsplaats in de mond gevarieerd te worden. Regelmatige inspectie van het mondslijmvlies is aanbevolen bij langdurige toediening. Behandeling dient te worden stopgezet bij wondjes of blijvende pijn, totdat dit volledig verdwijnt.

Overig: Het is mogelijk illegaal om Sativex® mee te nemen naar sommige landen.

Conclusie. De toepasbaarheid van Sativex® kan worden beperkt door interacties met bestaande medicatie en vergrote kans op, of historie van, psychische aandoeningen.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 8. Gebruiksgemak van Sativex®

toedieningswijze	Oromucosaal
toedieningsfrequentie	1 tot 12 verstuiwingen, 1 tot 2dd

Discussie. Bij het toevoegen van een middel aan een bestaande behandeling leidt dit per definitie tot een vermindering van het gebruiksgemak. Er zijn geen aanwijzingen dat de toedieningswijze of de toedieningsfrequentie een negatieve invloed heeft op therapietrouw en dientengevolge effecten heeft op klinisch relevante eindpunten.

Conclusie. Toevoegen van Sativex® aan de bestaande behandeling leidt tot een, waarschijnlijk kleine, vermindering van het gebruiksgemak van de antispasticiteitsbehandeling als geheel.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

De klinische relevantie van het gevonden verschil van Sativex® ten opzichte van placebo bij de behandeling van spasticiteit bij MS, wanneer toegevoegd aan een bestaande behandeling tegen spasticiteit, bij patiënten die op een proefbehandeling een verbetering lieten zien, is niet aangetoond. Reden is dat de externe validiteit van de belangrijkste studie onvoldoende is en deze studie een te korte follow-up heeft, mede met het oog op het progressieve beloop van de onderliggende ziekte. Ook weegt het risico op deblindering mee. De ongunstige effecten van de studiebehandeling zijn veelal niet ernstig en leiden niet vaak tot studiediscontinuatie. De onzekerheid over ongunstige effecten op lange termijn zijn mogelijk nog onderbelicht. Dit weegt echter niet doorslaggevend mee in de eindconclusie.

Bij de indicatie 'verlichting van symptomen bij patiënten met matige tot ernstige spasticiteit vanwege multiple sclerose (MS) die niet adequaat gereageerd hebben op andere medicatie tegen spasticiteit en die tijdens een eerste proefbehandelingsperiode een klinisch significante verbetering hebben laten zien wat betreft de spasticiteitsgerelateerde symptomen' heeft behandeling met Sativex® een therapeutische minderwaarde ten opzichte van placebo.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de WAR

4a Claim van de fabrikant

“Voor de populatie met patiënten met MS en spasticiteit die onvoldoende reageert op bestaande medicatie vormt Sativex® een welkome uitbreiding van het behandelarsenaal. Sativex® heeft een therapeutische meerwaarde voor de behandeling naast de huidige medicatie voor de verlichting van symptomen bij patiënten met matige tot ernstige spasticiteit vanwege multiple sclerose (MS). Het betreft patiënten die niet adequaat gereageerd hebben op andere medicatie tegen spasticiteit en die tijdens een eerste proefbehandelingsperiode een klinisch significante verbetering hebben laten zien wat betreft de spasticiteitsgerelateerde symptomen. Hiermee voorziet het in een belangrijke klinische on vervulde behoefte voor een categorie patiënten met een ernstige en vaak progressieve aandoening met een sterk afgenomen kwaliteit van leven.”

4b Oordeel WAR over de claim van de fabrikant

De klinische relevantie van de effectiviteit van Sativex® als toevoeging op de bestaande behandeling tegen spasticiteit bij patiënten met MS en waarbij een proefbehandeling met Sativex® een verbetering lieten zien is niet aangetoond.

5. Literatuur

1. Farmacotherapeutisch Kompas. CVZ, 2013.
2. Wolters E and Groenewegen HJ. Neurologie: structuur, functie en dysfunctie van het zenuwstelsel. 3e druk. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2004.
3. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of neurology. 6th ed. McGraw-Hill, 1997.
4. Shakespeare DT, Boggild M, Young C. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2003;CD001332.
5. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, et al. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. Mult Scler 2004;10:589-95.
6. World Health Organization. Global burden of disease 2004 update: disability weights for disease and conditions. 2004. via http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf.
7. Stouthard M, Essink-Bot M, Bonsel GJ. Disability weights for diseases: A modified protocol and results for a Western European region. European Journal of Public Health 2010;10:24-30.
8. 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;
9. CBO. Conceptrichtlijn diagnostiek, behandeling en functioneren bij multipole sclerose. 2011. via <http://www.cbo.nl/Downloads/1313/Conceptrichtlijn%20Multiple%20sclerose%20versie%2021-04-2011.pdf>.
10. CBG. Samenvatting van de productkenmerken gabapentine (Neurontin). 2013. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h22481.pdf>.
11. CVZ. GIP Databank. 2013. via www.gipdatabank.nl.
12. EMA. European Medicines Agency recommends restricting use of tolperisone medicines. 2012. via http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2012/06/human_pha_detail_000062.jsp&mid.
13. CBG. Samenvatting van de productkenmerken Sativex. 2012. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h111277.pdf>.
14. Amatya B, Khan F, La ML, et al. Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2013;2:CD009974.
15. CVZ. CFH-rapport 03/19: Medicinale cannabis. 2003. via <http://www.cvz.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/rubrieken/pakket/zvw-zorg/0309-medicinale-cannabis/0309-medicinale-cannabis/medicinale+cannabis.pdf>.
16. MHRA. Public Assessment Report Sativex. 2010. via <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con084961.pdf>.
17. Fleuren JF, Voerman GE, Erren-Wolters CV, et al. Stop using the Ashworth Scale for the assessment of spasticity. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;81:46-52.

18. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex((R))), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011;18:1122-31.
19. Wade DT, Collin C, Stott C, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:707-14.
20. Notcutt W, Langford R, Davies P, et al. A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex(R) (nabiximols). *Mult Scler* 2012;18:219-28.
21. 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;12:639-45.
22. 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;10:434-41.
23. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, et al. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007;14:290-6.
24. Collin C, Ehler E, Waberzinek G, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res* 2010;32:451-9.

Deze tekst is door de Commissie Geneesmiddelen vastgesteld in haar vergadering van 24februari 2014..

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 2 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

Voorlopig FK-advies:

De klinische relevantie van de effectiviteit van Sativex®, als aanvulling op de bestaande behandeling bij MS-patiënten met spasticiteit die onvoldoende baat hebben bij hun bestaande behandeling en waarbij een proefbehandeling tot een klinisch significante verbetering heeft geleid voor wat betreft spasticiteitsgerelateerde symptomen, is niet aangetoond.

Passages uit de notulen van de WAR-CG vergaderingen

Product: Sativex®

Besproken op: 16 september 2013 en 24 februari 2014

Eerste bespreking

16 september 2013

9-delta-tetrahydrocannabinol (Sativex®)

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. De aanvraag heeft betrekking op de behandeling van spasticiteit bij multiple sclerose (MS) als aanvulling op de bestaande behandeling bij patiënten die niet voldoende gereageerd hebben op hun bestaande behandeling. Daarbij dienen patiënten eerst een 4-wekelijkse proefbehandeling te hebben ondergaan, waarin alleen responders de behandeling mogen voortzetten. Patiënten kunnen zelf hun dosis titreren. Fabrikant vraagt opname op bijlage 1B.

Tot het concept oordeel therapeutische minderwaarde is gekomen doordat de studie een aantal tekortkomingen heeft:

- Bestaande behandeling (waarop patiënten onvoldoende zouden hebben gereageerd voor wat betreft spasticiteitssymptomen) is onvoldoende gedefinieerd. Er kan niet worden geverifieerd of dit overeenkomt met de in Nederland gebruikelijke behandeling van spasticiteit bij MS. Tevens bevat deze behandeling medicatie die niet in Nederland op de markt is.
- De follow-up is kort (16 weken).
- Er is een kans op wegvallen blinding vanwege enkelarmige proefbehandeling met Sativex.

Discussie

De referenten leiden de discussie in waarna de discussie wordt gevoerd.

De commissie is van mening dat op basis van de beschikbare evidentie de onderbouwing voor therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo onvoldoende is. Het beschikbare materiaal is 'mager' en de follow-up van 16 weken is kort. In de praktijk kan het voorkomen dat eventuele verbeteringen na vier maanden weer afnemen. Bovendien kent MS een progressief, wisselend beloop. De follow-up zou tenminste een jaar moeten zijn.

De commissie is tevens kritisch over de wijze waarop de studie is opgezet. Het is in theorie mogelijk dat de voordelen die zijn behaald door natuurlijk beloop door een placebo effect zijn ontstaan.

Er is geen sprake van selectie bias. De zin in het FT-rapport waarin dit wel wordt aangegeven met betrekking tot confounder, wordt uit het rapport gehaald.

De indicatie is door de fabrikant bij de registratie beperkt tot patiënten die tijdens een eerste proefbehandeling responderen op het middel. Dit onderdeel van de studie dient door de commissie beoordeeld te worden, hoewel de gebruikte methodologie van de studie zich hier niet goed voor leent. De commissie stelt voor om het rapport meer in deze richting te schrijven. De commissie stelt voor om aan de aanvrager voor te leggen dat om tot een ander oordeel te komen:

- de basale anti-spasticiteit goed gestandaardiseerd moet zijn;
- de patiënten het middel langer voorgeschreven moeten krijgen;
- de studie te vertalen naar de Nederlandse situatie.

In de samenvatting bij de ongunstige effecten stelt een commissie voor om specifiek te vermelden welke ongunstige effecten optreden. Het voorstel is om de tekst bij het kopje 'gebruiksgemak' neutraler te verwoorden.

Het rapport dient op basis van de geregistreerde indicatie en de claim te worden aangepast. Het aangepaste rapport wordt eerst aan de referenten voorgelegd alvorens het uit te sturen naar partijen.

Besluit

Het concept oordeel van de commissie is dat bij de indicatie 'verlichting van symptomen bij volwassenen patiënten met matige tot ernstige spasticiteit vanwege multiple sclerose (MS) die niet adequaat gereageerd hebben op andere medicatie tegen spasticiteit en die tijdens een eerste proefbehandelingsperiode een klinisch significante verbetering hebben laten zien wat betreft de spasticiteitsgerelateerde symptomen', als toevoeging aan de bestaande

behandeling Sativex® een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van placebo.

Tweede bespreking

24 februari 2014

9-delta-tetrahydrocannabinol (Sativex®)

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. Bij de vorige behandeling van het rapport heeft de commissie de concept-conclusie onderschreven dat Sativex® een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van placebo. Belangrijkste bezwaren waren de vertaalbaarheid naar de Nederlandse praktijk (externe validiteit), omdat onduidelijk was hoe de gebruikte bestaande anti-spasticiteit medicatie zich vertaalt naar de Nederlandse praktijk, de korte follow-up en kans op deblinding. Ook was de commissie kritisch over de studieopzet; namelijk randomisatie van patiënten met een respons na een proefbehandeling met Sativex®.

De fabrikant heeft veel bezwaren ten aanzien van de studie Novotna et al weggenomen door extra studiedata vanuit het CSR aan te leveren. Daarmee is het bezwaar weggenomen van de externe validiteit door onduidelijkheid over de bestaande anti-spasticiteit medicatie die in het Farmacotherapeutische Kompas worden benoemd, baclofen en tizanidine, die bij 18% respectievelijk 63% van de patiënten in die studie nooit geprobeerd is.

Discussie

De commissie is van mening dat de aanvullende informatie die door de fabrikant is aangeleverd niet leidt tot een andere conclusie ten aanzien van de therapeutische waarde. De belangrijkste bezwaren blijven bestaan.

Concept brieven

Fabrikant

In de brief staat 'Overigens ontbreken in die studie klinisch relevante uitkomstmaten en is uw interpretatie 'non-inferieur aan placebo' niet goed te duiden ten aanzien van de claim 'therapeutische meerwaarde'.' Een commissielid stelt voor dit anders te formuleren omdat dit te streng overkomt.

NVN

In de brief staat dat een follow-up van 12 weken onvoldoende is. Een commissielid stelt voor om hier de termijn aan te geven die wel als voldoende c.q. reëel wordt beschouwd door de registratie autoriteiten. Het CVZ licht toe dat hier in de literatuur wel naar is gezocht, maar hier geen uitspraken over gedaan worden. Een commissielid stelt voor om hierbij te vermelden dat klinisch gezien een follow-up van 12 weken erg kort lijkt.

Besluit

De commissie concludeert dat de klinische relevantie van het gevonden verschil van Sativex® ten opzichte van placebo bij de behandeling van spasticiteit bij MS, wanneer toegevoegd aan een bestaande behandeling tegen spasticiteit bij patiënten die op een proefbehandeling een verbetering lieten zien, niet is aangetoond. Reden is dat de externe validiteit van de belangrijkste studie onvoldoende is en deze studie een te korte follow-up heeft, mede met het oog op het progressieve beloop van de onderliggende ziekte. Ook weegt het risico op deblinding mee. De ongunstige effecten van de studiebehandeling zijn veelal niet ernstig en leiden niet vaak tot studie discontinuatie. De onzekerheid over ongunstige effecten op lange termijn zijn mogelijk onderbelicht. Dit weegt echter niet doorslaggevend mee in de eindconclusie.

Bij de indicatie 'verlichting van symptomen bij patiënten met matige tot ernstige spasticiteit vanwege MS die niet adequaat gereageerd hebben op andere medicatie tegen spasticiteit en die tijdens een eerste proefbehandelingsperiode een klinisch significante verbetering hebben laten zien wat betreft de spasticiteitsgerelateerde symptomen' heeft behandeling met Sativex® een therapeutische minderwaarde ten opzichte van placebo.