

Hurtig metodevurdering

Sativex (THC/CBD) til behandling for symptomforbedring hos voksne med moderat til alvorlig spastisitet grunnet multippel sklerose (MS) som ikke har respondert tilstrekkelig på andre antispastiske midler og som viser klinisk signifikant forbedring av spastisitetsrelaterte symptomer under en initial prøvebehandling

Vurdering av innsendt dokumentasjon

08-10-2020

Statens legemiddelverk

Forord

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer tre prioriteringskriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel.

Før det kan ytes stønad for et legemiddel etter blåreseptforskriften § 2 og § 3 skal Statens legemiddelverk gjennomføre en metodevurdering for å kartlegge nytte, ressursbruk og alvorlighet for den aktuelle bruken, jf. § 14-5.

Nytten skal måles ved hvor mange gode leveår tiltaket i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Ressursbruk inkluderer gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet skal måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av det tiltaket som vurderes.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt dokumentasjon i henhold til de tre prioriteringskriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos legemidlets rettighetshaver som sender inn nødvendig dokumentasjon til Statens legemiddelverk før metodevurdering etter §14-4 i legemiddelforskriften.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket gjør ikke en ny vurdering av nytte risiko balansen som er utredet i forbindelse med markedsføringstillatelsen.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Metodevurderingene av legemidler understøtter kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring av legemidler på forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelverket har vedtaksmyndighet så lenge budsjettvirkningen ved innføring er under fullmaktsgrensen.

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

3-siders sammendrag

Bakgrunn

Sativex (THC/CBD¹) fikk markedsføringstillatelse i Norge i 2012 for indikasjonen: «Behandling for symptomforbedring hos voksne med moderat til alvorlig spastisitet grunnet multippel sklerose (MS) som ikke har respondert tilstrekkelig på andre antispastiske midler og som viser klinisk signifikant forbedring av spastisitetsrelaterte symptomer under en initial prøvebehandling». Sativex er ikke tidligere metodevurdert, men pasienter har fått dekket utgifter til Sativex via ordningen med individuell stønad på blå resept. Helsedirektoratet har bestilt en hurtig metodevurdering av Sativex.

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Sativex. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser ved bruk av Sativex. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Almirall.

Pasientgrunnlag i Norge

Om lag 400 pasienter fikk individuell stønad til Sativex i 2019. Det har vært en gradvis økning i antall pasienter siden 2012.

Alvorlighet og prognosetap

Multippel sklerose (MS) er en kronisk nevrologisk sykdom med progressiv forverring som kan gi alvorlig funksjonssvikt og tap av leveår. Legemiddelverket vurderer at spastisitet og spasmer ved MS er alvorlig, men har ikke gjort en kvantitativ beregning av absolutt prognosetap (APT) i dette tilfellet.

Behandling i norsk klinisk praksis

Spastisitet ved MS behandles dersom den gir redusert livskvalitet i form av smerter eller redusert funksjon. Behandlingen foregår i tverrfaglig team, og er både ikke-medikamentell og medikamentell. Førstevalget ved medikamentell behandling er baklofen tabletter. Andre alternativer er baklofen via pumpe, Sativex eller botulinumtoksin.

Effektdokumentasjon og erfaringer fra norsk klinisk praksis

Dokumentasjon for effekt er i hovedsak hentet fra den randomiserte, kontrollerte, fase III studien, «GWSP0604». Denne studien hadde såkalt «enriched enrollment with randomised withdrawal» design (EERW). MS pasienter (n = 572) uten adekvat lindring av eksisterende antispastisk behandling ble inkludert og mottok Sativex i kombinasjon med standard støttebehandling (SoC) i 4 uker (fase A). Videre ble kun Sativex-respondere (n = 241) inkludert i den randomiserte fasen av studien hvor pasientene fikk enten Sativex eller placebo, begge i kombinasjon med SoC, de neste 12 ukene (fase B).

Det primære endepunktet var endring i NRS (Numeric Rating Scale) for spastisitet, der pasientene selv oppga gjennomsnittlig grad av spastisitetsrelaterte symptomer de siste 24 timene på en skala fra 0 poeng (ingen spastisitet) til 10 poeng (verst mulig spastisitet). Forskjellen i behandlingseffekt mellom de to gruppene i randomisert fase B var en gjennomsnittlig endring i NRS på 0,84 poeng, i favør av Sativex. Henholdsvis 74 % og 51 % av pasientene i Sativex- og placebo-armene hadde en NRS

¹ Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) og cannabidiol (CBD) fra *Cannabis sativa* L.

respons ≥ 30 %, og denne forskjellen var statistisk signifikant. Norske klinikere vurderer at en NRS respons ≥ 30 % er et relevant behandlingsmål. Studien viste også en statistisk signifikant forskjell i spasmefrekvens, med en forskjell mellom armene på 2,53 spasmer per dag i favør av Sativex hos pasienter som før randomisering hadde en frekvens på 5,3 – 5,6 spasmer daglig.

Hovedstudien GWSP0604 er egnet til vise at Sativex har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, men studiedesignet (EERW) gjør at den ikke er egnet som kilde for relativ effekt av Sativex sammenlignet med SoC til bruk i en helseøkonomisk analyse. Studien svarer ikke på problemstillingen som er relevant i en metodevurdering; relativ effekt i et scenario hvor metoden er tilgjengelig, sammenlignet med et scenario hvor metoden ikke er tilgjengelig. Relativ effekt mellom disse to scenarioene vil framkomme i en tradisjonell randomisert, kontrollert studie. I den randomiserte, kontrollerte Sativex-studien «GWCL0403», ble det ikke vist noen signifikant behandlingseffekt, forskjellen mellom Sativex og SoC var 0,2 NRS-poeng.

Det er erfaring med bruk av Sativex i norsk klinisk praksis siden 2012. De kliniske ekspertene som Legemiddelverket har konferert, trekker fram at pasienter med funksjonssvikt på grunn av spastisitet, smerter relatert til spastisitet og sedasjon grunnet høye doser baklofen kan ha særskilt nytte av behandling med Sativex, og de bekrefter at disse pasientene kan oppleve bedre bevegelighet og gangfunksjon, mindre smertefulle spasmer og bedret søvnkvalitet.

Sikkerhet

De hyppigst rapporterte bivirkningene ($\geq 1/10$) var svimmelhet og tretthet. Disse reaksjonene er normalt milde til moderate og forsvinner vanligvis etter noen få dager selv om behandlingen fortsetter. Klinikere Legemiddelverket har konferert trekker fram at mange pasienter sier at legemiddelet gir en vond smak i munnen.

Sativex er et A-preparat. Med dagens forskrivning via spesialister som behandler MS, vurderes faren for misbruk å være liten. Sativex gir vanligvis ikke rusfølelse.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket mener at de kliniske studiene av Sativex ikke gir tilstrekkelig grunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Kostnadseffektiviteten av Sativex er derfor ikke beregnet.

Legemiddelkostnaden per pasient for Sativex er ca. 4 300 kroner per måned og ca. 53 000 kroner per år (maks AUP inkl. mva.).

Budsjettkonsekvenser

Basert på data og antagelser har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Sativex vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 10-30 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret, avhengig av om antallet nye pasienter nå har stabilisert seg eller om man antar en fortsatt økning. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket har ikke kunnet tallfeste nytten av Sativex, og har derfor ikke kunnet vurdere ressursbruken i forhold til nytten for den markedsførte indikasjonen. På individnivå er det dokumentert at Sativex forbedrer spastisitetsrelaterte symptomer hos pasienter med MS. Erfaringene fra klinisk praksis tyder på at det er pasientene med mest alvorlig sykdom og størst forventet nytte som får behandling med Sativex i dag. Legemiddelverket kan ikke utelukke at behandling av pasienter med god respons på Sativex er kostnadseffektiv, men det forutsetter at pasientene blir systematisk fulgt opp av lege spesialisert i behandling av MS-pasienter.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
3-SIDERS SAMMENDRAG	3
INNHOLDSFORTEGNELSE	5
LOGG	7
ORDLISTE	8
1 BAKGRUNN	9
1.1 Problemstilling	9
1.2 Spastisitet ved multipel sklerose	9
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	10
1.4 Behandling av spastisitet ved multipel sklerose	10
1.4.1 Behandling med Sativex	10
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis	11
1.4.3 Komparator	12
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	13
2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier	13
3 PICO	17
3.1 Pasientpopulasjonen	17
3.2 Intervensjon	20
3.3 Komparator	22
3.4 Utfallsmål	22
3.4.1 Effekt	22
3.4.2 Bivirkninger	28
4 ØKONOMISK ANALYSE	30
4.1 Modell, metode og forutsetninger	30
4.2 Legemiddelkostnader	31
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	33

5.1	Legemiddelbudsjett	33
5.2	Konklusjon budsjettkonsekvenser for legemiddelbudsjettet:	34
6	OPPSUMMERING.....	35
	REFERANSER.....	37

Logg

Legemidlets rettighetshaver	Almirall ApS
Preparat:	Sativex
Virkestoff:	Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) og cannabidiol (CBD) fra Cannabis sativa L.
Indikasjon:	Sativex er indisert som behandling for symptomforbedring hos voksne pasienter med moderat til alvorlig spastisitet grunnet multipel sklerose (MS) som ikke har respondert tilstrekkelig på andre antispastiske midler og som viser klinisk signifikant forbedring av spastisitetsrelaterte symptomer under en initiell prøvebehandling
ATC-nr:	N02BG10
Saksbehandlingstid	
Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	01-07-2019
Saksbehandling startet	08-07-2019
Opphold i saksbehandlingen	Fra 20.08.2019 til 04.09.2019 Fra 13.12.2019 til 30.03.2020 Fra 31.08.2020 til 30.09.2020
	Totalt 153 dager
Rapport ferdigstilt	08-10-2020
Saksbehandlingstid:	305 dager
Saksutredere:	Reidun Os Husteli Solveig Bryn Silvia Herdlevær
Kliniske eksperter:	Elisabeth G. Celius Trygve Holmøy Tiina Rekand
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

Ordliste

APT	Absolutt prognosetap
AS/MAS	Ashworth scale/ Modified Ashworth scale
AUP	Apotekenes utsalgspris
CBD	Cannabidiol fra <i>Cannabis sativa</i> L.
CNS	Sentralnervesystemet
CUA	Kostnad per QALY analyse
EERW	Enriched enrollment with randomised withdrawal design
GABA	Gamma-aminosmørsyre
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
MCID	Minimal clinical important difference
MS	Multippel sklerose
MVA	Merverdiavgift
NRS	Numerical rating scale
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RCT	Randomisert placebokontrollert studie
THC	Delta-9-tetrahydrocannabinol

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

I forbindelse med endring av legemiddelforskriften og blåreseptforskriften fra 01-01-2018, ble det gjort et prioritert utvalg av etablerte legemidler med utgift etter blåreseptforskriften § 3 (individuell stønad) som var aktuelle for metodevurdering. Helsedirektoratet har i den forbindelse bestilt hurtig metodevurdering av Sativex (THC/CBD). Sativex fikk i 2012 markedsføringstillatelse i Norge for indikasjonen behandling for symptomforbedring hos voksne med moderat til alvorlig spastisitet grunnet multipel sklerose (MS) som ikke har respondert tilstrekkelig på andre antispastiske midler og som viser klinisk signifikant forbedring av spastisitetsrelaterte symptomer under en initial prøvebehandling (1). Metodevurderingen er begrenset til denne indikasjonen. Sativex er foreslått overført til helseforetakene, og dersom dette blir vedtatt vil finansieringsansvaret ligge hos spesialisthelsetjenesten fra 01-02-2021.

Sativex er klassifisert som et A-preparat. Helsedirektoratet har for Sativex gitt unntak fra blåreseptforskriften som sier at det ikke ytes stønad til legemidler i reseptgruppe A eller B, slik at HELFO per i dag kan yte individuell stønad etter søknad fra spesialist i nevrologi, nevrokirurgi eller fra lege ved tilsvarende sykehusavdeling. HELFO har innvilget slik stønad til pasienter med alvorlige spasmer ved MS, som tidligere har fått behandling med baklofen. Se [Helsedirektoratets vedlegg til legemiddellisten for mer informasjon](#).

Denne metodevurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Almirall. Almirall har sendt inn en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) av Sativex i kombinasjon med standardbehandling (SoC) sammenlignet med SoC alene.

1.2 Spastisitet ved multipel sklerose

Multipel sklerose (MS) er en kronisk, immunmediert neurologisk sykdom som kjennetegnes av demyelinisering og aksonal degenerasjon i sentralnervesystemet. Multipel sklerose kan gi svært mange forskjellige neurologiske symptomer som varierer over tid og gir ulik grad av invaliditet (2). Ca. 80 % av pasientene med MS er plaget med spastisitet i større eller mindre grad(3). Andre vanlige symptomer er synsforstyrrelser, problemer med motorikk, blære- og seksualfunksjonsforstyrrelser, nevralgiforme smerter og andre sensibilitetsforstyrrelser. Sykdommen gir ofte en uttalt fatigue og ca. halvparten av pasientene får kognitive vansker (2).

Årsaken til spastisitet er skade i sentralnervesystemet (hjerne og /eller ryggmarg); demyelinisering og aksonal degenerasjon. Nerveimpulsene fra hjernen sender både hemmende og stimulerende impulser. Ved en skade i signalveien er de hemmende impulsene utsatt. Dette fører til at musklene blir overstimulert og dermed stramme og harde (spastisitet) (3).

Konsekvensene av spastisitet ved MS kan være alt fra lette gangvansker til manglende evne til å kunne stå oppreist. Spastisitet trenger ikke nødvendigvis å være negativt, spastisiteten kan hos noen utnyttes til en funksjonell gange og evne til å stå. Der spastisitet resulterer i smertefulle spasmer (kramper) kan dette ødelegge aktivitet på dagen samt søvnen om natten. Også lukkemusklene i for

eksempel blære- og tarmmuskulatur (inkludert bekkenbunnsmuskler) kan rammes, noe som kan bidra til forstyrrelser i blære- og tarmfunksjonen (3).

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter vanligvis en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden. Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen. I dette tilfellet har Legemiddelverket ikke beregnet APT da den helseøkonomiske modellen ikke har kunnet blitt benyttet.

Sativex er symptombehandling ved spastisitet hos MS pasienter. Det er grunnsykdommen MS som forårsaker symptomene man vil behandle med Sativex. Spastisitet er et vanlig symptom ved MS, og inntil 80 % av pasientene lider av spastisitet i større eller mindre grad (3). I tillegg er indikasjonen for legemiddelet spesifikt knyttet til hovedtilstanden MS. Symptombyrden av spastisitet er en viktig prediktor for selvrapportert helse ved MS (5).

Alvorlighetsgraden varierer noe mellom de ulike typene MS. Legemiddelverket har tidligere beregnet APT for en type MS til å ligge rundt 26 QALY (6).

1.4 Behandling av spastisitet ved multipel sklerose

1.4.1 Behandling med Sativex

Indikasjon

Sativex er indisert til behandling for symptomforbedring hos voksne pasienter med moderat til alvorlig spastisitet grunnet multipel sklerose (MS) som ikke har respondert tilstrekkelig på andre antispastiske midler og som viser klinisk signifikant forbedring av spastisitetsrelaterte symptomer under initiell prøvebehandling.

Virkningsmekanisme

Legemiddelet er en kombinasjon av cannabisekstraktene delta-9-tetrahydrocannabinol (THC 2,7 mg) og cannabidiol (CBD 2,5 mg). THC virker som delvis antagonist ved CB₁- og CB₂-reseptorer og etterligner effekten av endocannabinoider, noe som kan modulere effekten av visse nevrotransmittorer. CB-reseptoragonister lindrer stivhet i ekstremiteter og forbedrer motorisk funksjon.

Sativex er klassifisert som et A-preparat.

Dosering

Sativex administreres som en munnspray. Behandling skal initieres og overvåkes av lege spesialisert i behandling av MS-pasienter. Sativex brukes i tillegg til pasientens gjeldende antispastiske midler.

Ved oppstart av behandling titreres den daglige dosen opp til optimal dose. Dosen kan økes gradvis med 1 spraydose/døgn, opptil maks. 12 spraydoser/døgn, til optimal symptomlindring. I henhold til preparatomtalen skal responsen evalueres etter 4 ukers behandling. Hvis klinisk signifikant

forbedring i spastisitetsrelaterte symptomer ikke sees, bør behandlingen avbrytes. Klinisk signifikant forbedring blir definert i kliniske studier som forbedring på minst 20 % i spastisitetsrelaterte symptomer på en pasientrapportert numerisk vurderingsskala fra 0-10. Verdien av langvarig behandling bør reevalueres jevnlig.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene ($\geq 1/10$) i de første fire ukene med eksponering var svimmelhet, som hovedsakelig forekommer under den initiale titreringsperioden, og tretthet. Disse reaksjonene er normalt milde til moderate og forsvinner etter noen få dager selv om behandlingen fortsetter.

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Gastrointestinale: Forstoppelse, diaré, munntørrhet, smerter i tungen, sår i munnhule, kvalme, ubehag og smerte i munn, brekninger. Nevrologiske: Amnesi, balanseforstyrrelse, oppmerksomhetsforstyrrelse, dysartri, dysgeusi, apati, nedsatt hukommelse, somnolens. Psykiske: Depresjon, desorientering, dissosiasjon, eufori. Stoffskifte/ernæring: Anoreksi (inkl. redusert appetitt), økt appetitt. Øre: Vertigo. Øye: Tåkesyn. Øvrige: Smerte på administreringsstedet, asteni, unormal følelse, følelse av beruselse, uvelhet, fall.

Klinikere Legemiddelverket har konferert trekker fram at mange pasienter sier at legemiddelet gir en langvarig vond smak i munnen. Det trekkes også fram at med dagens forskrivning via spesialister som behandler MS, er faren for misbruk liten. I tillegg til at Sativex vanligvis ikke gir noen rusfølelse.

Det henvises til preparatomtalen for mer detaljert beskrivelse av behandling med Sativex (1).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det eksisterer ingen nasjonale retningslinjer for behandling av spastisitet ved MS, men det er utarbeidet en behandlingsveileder ved spastisitet ved MS i regi av Nasjonal kompetansetjeneste for MS (3). I henhold til denne veilederen skal spastisitet kun behandles hvis den gir redusert livskvalitet i form av smerter eller redusert funksjon. Behandlingsveilederen viser til at det er viktig å få et inntrykk av spastisitetens alvorlighetsgrad, samt å kunne måle mulige endringer over tid og viser til at det finnes en rekke måleredskaper for spastisitet (3). Grad av spastisitet er utfordrende å måle, de to vanligste måleverktøyene er Numeric Rating Scale og (Modified) Ashworth Scale.

Numeric Rating Scale (NRS) graderer pasientrapporterte utfall på en skala fra 0 – 10, hvor 10 er verst. NRS brukes i klinisk praksis ved gradering spastisitet ved MS. Et annet kjent bruksområde for NRS er gradering av smerte. I klinisk praksis oppleves en endring av NRS score på 30 % som klinisk relevant.

Ashworth Scale (AS) og *modifisert AS* (MAS) er andre enkle måleredskaper for alvorlighet av spastisitet, hvor behandler (f.eks. lege eller fysioterapeut) vurderer pasientens muskeltonus og bevegelighet på en skala fra 0 – 4. Tabellen under viser hvilke kriterier MAS og AS bruker på klassifiseringene av spastisitetsgrad.

Tabell 1 Oversikt over kategoriene i AS og MAS

Score	Ashworth Scale ¹²	Modified Ashworth Scale ¹³
0	No increase in tone	No increase in muscle tone
1	Slight increase in tone giving a catch when the limb was moved in flexion or extension	Slight increase in muscle tone, manifested by a catch and release or by minimal resistance at the end of the range of motion when the affected part(s) is moved in flexion or extension
1+		Slight increase in muscle tone, manifested by a catch, followed by minimal resistance throughout the remainder (less than half) of the range of movement (ROM)
2	More marked increase in tone but limb easily flexed	More marked increase in muscle tone through most of the ROM, but affected part(s) easily moved
3	Considerable increase in tone, passive movement difficult	Considerable increase in muscle tone, passive movement difficult
4	Limb rigid in flexion or extension	Affected part(s) rigid in flexion or extension

MAS og AS er verktøy som benyttes av kliniker og ikke pasienten selv. Ved disse verktøyene måles spastisitet ved klinikerens evaluering av motstand ved passiv bevegelse. Dette er i motsetning til NRS som baserer seg på pasientenes subjektive opplevelse av spastisitet. MAS og AS er ikke nødvendigvis sensitive for endringer i spastisitet og pasienter kan erfare en relevant forbedring i spastisitet uten å gå fra en Ashworth kategori til en annen. NRS evner bedre å fange opp endringer i pasientenes egne opplevelse av spastisitetsrelaterte symptomer (9). Ingen instrumenter som eksisterer anses som optimale da skåringene er basert på undersøkerens eller pasientens subjektive opplevelse (3).

Medikamentell behandling av funksjonsforstyrrende spastisitet forutsetter erfaring og kompetanse. Førstevalg er baklofen tabletter, og dette er grunnbehandlingen ved MS-spastisitet. Alternativt kan baklofen administreres via pumpe. Dersom baklofen i økende doser ikke har effekt eller tolereres kan andre tilgjengelige medikamenter som cannabidiol/Sativex munnspray eller botulinumtoksin legges til (3). Baklofen er et sentralvirkende spasmolytikum indisert ved spastisitet i skjelettmuskulaturen som skyldes sykdommer med sentralnervøs årsak eller skader i medulla spinalis, f.eks. MS og traumatisk myelopati. Baklofen er kjemisk i slektskap med gamma-aminosmørsyre (GABA), som er en inhibitorisk transmitter i sentralnervesystemet (CNS) (10).

I tillegg til medikamentell behandling initiert av lege, skal spastisitet behandles i tverrfaglig team, der fysioterapeut, ergoterapeut, sosionom, kostveileder og ortopediingeniør alle har viktige roller ved behandling av spastisitet, avhengig av pasientens problemstilling (3). Behandling av MS og symptomer/komplikasjoner ved sykdommen initieres og følges i hovedsak opp av spesialisthelsetjenesten.

Samlet er medikamentell og ikke-medikamentell behandling som beskrevet over regnet som støttebehandling ved spastisitet eller spasmer ved MS i norsk klinisk praksis.

1.4.3 Komparator

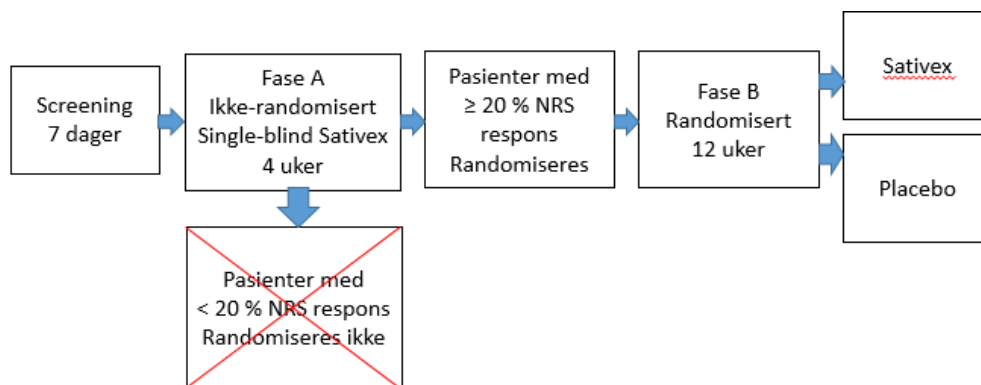
Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er dagens støttebehandling (SoC) som beskrevet over i kapittel 1.4.2.

2 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Sativex (THC/CBD) fikk først godkjent den markedsførte indikasjonen ved desentralisert prosedyre i 2010 med Storbritannia og Spania som referanseland (9). Hovedstudien som ble vurdert var fase III studien GWSP0604, beskrevet av Novotna et al (11). Studie GWCL0403 beskrevet av Collin et al (12) og GWMS0106 var støttstudier ved vurdering av MT. Andre støttstudier ble også vurdert i MT-prosessen. Legemiddelet fikk norsk markedsføringstillatelse for den aktuelle indikasjonen 22. august 2012.

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Hovedstudien GWSP0604 (11) er en fase III-studie med «enrichment design» som inkluderte 572 pasienter med MS og uten adekvat lindring av eksisterende behandling mot spastisitet. Etter inklusjon mottok samtlige pasienter Sativex i 4 uker (fase A), og pasienter som meldte om $\geq 20\%$ bedring av symptomer på Numeric Rating Scale (NRS) kunne gå videre i den randomiserte, placebokontrollerte delen av studien (fase B). Det var ikke noen «wash out period» mellom fase A og B. Fase A var blindet for pasientene, mens utprøverne visste at samtlige pasienter mottok aktiv behandling. Fase B var dobbelblindet. Det primære endepunktet var endring (størrelse ikke nærmere spesifisert) på NRS symptomskala for spastisitet målt mellom start og slutt av fase B.



Figur 1: Studiedesign hovedstudien GWSP0604

Støttstudien GWCL0403 (12) var en randomisert, placebokontrollert fase III-studie (RCT) som inkluderte 337 pasienter med MS uten adekvat lindring av eksisterende behandling mot spastisitet. Det primære endepunktet var endring (størrelse ikke nærmere spesifisert) på NRS symptomskala for spastisitet målt mellom start og slutt av studien. Aktiv behandling var Sativex. Studien varte i 14 uker.

Den andre støttstudien (GWMS0106) var en randomisert, placebokontrollert fase III-studie (RCT) som inkluderte 189 pasienter med MS og behandlingstrengende spastisitet. Sativex ble sammenlignet med placebo. Studien varte i seks uker, og beskrives ikke ytterligere i denne metodevurderingen fordi den hadde så kort oppfølgingstid, og dermed ikke regnes som relevant.

Tabell 2: Oversikt over relevante, innsendte studier

	GWSP0604 (Hovedstudien)	GWCL0403 (Støttestudien)
Studiedesign	RCT i fase III <u>med</u> enrichment design	RCT i fase III <u>uten</u> enrichment design
Populasjon i ikke-randomisert fase	N=572 MS pasienter uten adekvat lindring av sin eksisterende behandling mot spastisitet. Pasientene hadde minimum moderat alvorlig spastisitet (NRS ≥ 4). Samtlige pasienter ble behandlet med Sativex i 4 uker. Mål for denne fasen var å identifisere pasienter som responderer på behandling med Sativex.	N/A
Populasjon i randomisert fase	N=241 MS pasienter uten adekvat lindring av sin eksisterende behandling mot spastisitet, som oppnådde en NRS respons $\geq 20\%$ etter 4 ukers behandling med Sativex.	N=337 MS pasienter uten adekvat lindring av sin eksisterende behandling mot spastisitet. Pasientene hadde minimum moderat alvorlig spastisitet (NRS ≥ 4).
Intervensjon i randomisert fase	Sativex i 12 uker. Maks 12 spray per 24 timer.	Sativex i 14 uker. Maks 24 spray per 24 timer.
Komparator i randomisert fase	Placebo i 12 uker.	Placebo i 14 uker.
Primært utfallsmål	Spastisitet: Endring av NRS målt mellom starten og slutten av den randomiserte fasen (fase B) av studien.	Spastisitet: Endring av NRS målt mellom starten og slutten av studien
Sekundære utfallsmål	Spastisitet Antall pasienter med en NRS respons $\geq 30\%$ og $\geq 50\%$ målt mellom starten av den ikke-randomiserte fasen (fase A) av studien og slutten av den randomiserte fasen (fase B). Spasmefrekvens (dvs antall spasmer per dag) og søvnforstyrrelser ved NRS ble analysert på samme måte som spastisitet. Andre sekundære endepunkt var endring ved modifisert Ashworth scale, Motricity Index, Timed 10 metre walk, Barthel ADL Index og Global Impression of Change	Spastisitet Antall pasienter med en NRS respons $\geq 30\%$ målt mellom starten og slutten av studien. Spasmefrekvens og søvnforstyrrelser ved NRS. Andre sekundære endepunkt var endring ved modifisert Ashworth scale, Motricity Index, Timed 10 metre walk, Barthel ADL Index og Global Impression of Change

Pågående studier

Almirall har ikke trukket frem noen konkrete pågående studier relevante for denne metodevurderingen, men viser til at det tidligere er gjort en rekke studier av Sativex ved MS. Almirall har levert et litteratursøk som ikke presenteres nærmere i denne rapporten.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Av de innsendte studiene vurderer Legemiddelverket at fase III studiene GWCL0604 (videre kalt «hovedstudien») og GWSP0403 (videre kalt «støttestudien») er relevante for metodevurderingen. Legemiddelverket har selv innhentet supplerende informasjon om disse to studiene.

I Storbritannia ble det også i 2006 søkt om, men ikke innvilget, markedsføringstillatelse for bruk av Sativex for symptomatisk lindring av spastisitet ved MS, den gangen var studie GWCL0403 (12) hovedstudien i søknaden. Ved innvilgelse av MT i 2010 var GWCL0403 støttestudie, mens GWSP0604 (11) var hovedstudie (9).

GWCL0403 (søknad 2006) hadde et klassisk RCT design og det ble ikke vist noen signifikant behandlingseffekt, forskjellen mellom placebo og TCH/CBD var 0,2 poeng på NRS spastisitet symptomskala. Det ble lansert en hypotese om at klinisk effekt ikke ble vist i studien pga. mange ikke-responderende pasienter (9). Senere ble hovedstudien GWSP0604 med et annet design, et «enrichment design» hvor kun responderende pasienter randomiseres, gjort.

Det er flere typer enrichment design (13), og hovedstudien GWSP0604 er av typen «enriched enrollment with randomised withdrawal design» (EERW), hvor pasientene først går inn i en enkeltblindet fase hvor aktivt legemiddel administreres, før de responderende pasientene randomiseres til videre aktiv behandling eller placebo. Det er beskrevet i litteraturen at denne typen design maksimerer studiepasientenes effekt og at et EERW design nærmere speiler klinisk praksis ved at alle pasientene får muligheten til å motta aktiv behandling (13).

Primært utfallsmål i begge studiene var endring av NRS for spastisitet. Da MT ble vurdert og innvilget for Sativex i 2010 ble det bemerket at NRS for spastisitet er vist å ha god intern validitet, og at det ved test/retest er vist god reliabilitet, noe som gjør NRS til et bedre mål enn MAS/AS. Men det ble også vurdert at det forelå svak evidens fra innsendte analyse på hvorvidt NRS er et pålitelig mål av spastisitet (9).

Legemiddelverket mener at det er en styrke ved begge studiene at de var placebokontrollerte i randomisert fase. Å være med i en studie kan i seg selv virke positivt på pasientrapporterte utfall, og en placebo-arm kan fortelle noe om denne effekten. Placeboeffekten vil være til stede i begge behandlingsarmene, og det er viktig at man tolker effekten av Sativex under denne forutsetningen. Ifølge en klinisk ekspert opplever mange pasienter at legemiddelet gir en vond smak i munnen. Dette betyr at selv om det var tilsatt peppermyntesmak i både Sativex og placebo sprayen, kan noen av pasientene som gikk over til placebo behandling i fase B kanskje ha merket forskjell på behandlingene de mottok. Pasientene ble ikke spurt i etterkant av studien om de skjønnte hvilken behandling de hadde mottatt. Dersom pasientene forsto hvilken behandling de fikk, kan dette ha påvirket resultatene.

Hovedstudien for MT og denne metodevurderingen er GWSP0604. I en metodevurdering sammenlignes et scenario hvor den aktuelle metoden er tilgjengelig, med et scenario hvor den aktuelle metoden ikke er tilgjengelig, det vil si:

- Et scenario der Sativex er tilgjengelig: Behandlende lege vil i klinisk praksis gi Sativex + SoC til aktuelle pasienter, uten å vite hvem som kommer til å respondere. Etter en periode (4 uker ifølge preparatomtalen), vil kun respondere fortsette behandlingen med Sativex + SoC, mens ikke-respondere får SoC.
- Et scenario der Sativex ikke er tilgjengelig: Legen vil gi SoC til de samme pasientene, dvs. alle pasientene. Også her vil det være en andel respondere og en andel ikke-respondere.

Selv om hovedstudien GWSP0604 er egnet til å vurdere nytte/risikoforhold ved innvilgelse av markedsføringstillatelse, gjør studiedesignet (EERW) til hovedstudien at denne ikke er egnet som kilde for relativ effekt av Sativex sammenlignet med SoC til bruk i den helseøkonomiske modellen. Studien svarer ikke på problemstillingen som er relevant i en metodevurdering; relativ effekt i et scenario hvor metoden er tilgjengelig, sammenlignet med et scenario hvor metoden ikke er tilgjengelig. Relativ effekt mellom disse to scenarioene vil framkomme i en tradisjonell RCT studie, og da vil støttestudien GWCL0403 være mer relevant for den helseøkonomiske analysen. I denne studien ble det imidlertid ikke vist klinisk relevant mereffekt av Sativex sammenlignet med SoC.

EERW designet har til hensikt å maksimere effekt av Sativex sammenlignet med placebo. Siden det kun er Sativex-respondere, og trolig også -tolererende pasienter, som inkluderes i randomisert fase av studien, vil dette medføre større relativ effekt og potensielt færre bivirkninger i randomisert fase sammenlignet med resultater fra en tradisjonell RCT.

Legemiddelverket vurderer derfor at de kliniske studiene ikke gir grunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse av Sativex. Legemiddelverket har på grunnlag av dette forkastet innsendt modell. Det gis en kort beskrivelse av innsendt modell, og Legemiddelverkets vurdering av denne i kapittel 4.

I hovedstudien er det likevel dokumentert at Sativex har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, slik det ble vurdert da Sativex fikk markedsføringstillatelse. EERW studiedesignet er egnet for å vise effekt av en behandling med mange ikke-respondere. Videre har norske klinikere erfaring med å behandle med Sativex siden 2012, og forteller at noen MS-pasienter som har alvorlige plager med spastisitet/spasmer kan ha god nytte av behandlingen, se Kapittel 3. Legemiddelverket har derfor oppsummert og vurdert den dokumentasjonen som er tilgjengelig for Sativex, selv om de kliniske studiene ikke gir grunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse med en helseøkonomisk modell (CUA).

3 PICO²

3.1 Pasientpopulasjonen

Norsk klinisk praksis

Helfo innvilger i dag individuell stønad for Sativex til pasienter med *alvorlige spasmer* ved MS (14), altså en avgrenset bruk i forhold til den fulle indikasjonen. Preparatomtalen for Sativex angir som tidligere nevnt følgende indikasjon: symptomforbedring hos voksne pasienter med *moderat til alvorlig spastisitet* grunnet multipel sklerose som ikke har respondert tilstrekkelig på andre antispastiske midler og som viser klinisk signifikant forbedring av spastisitetsrelaterte symptomer under en initiell prøvebehandling (1). Som beskrevet i kapittel 1.4.2 er «andre antispastiske midler» fortrinnsvis baklofen. I tillegg mottar pasientene ikke-medikamentell behandling som for eksempel fysioterapi (3).

Vilkår for individuell stønad av Cannabisekstrakt (14) er at søknad skal være fra spesialist i nevrologi, nevrokirurgi eller fra lege ved tilsvarende sykehusavdeling. Det er også krav til at minst ett forhåndsgodkjent legemiddel med ATC-kode M03BX01 (baklofen) tidligere må være forsøkt før en kan få innvilget individuell stønad av Sativex (14).

Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med i forbindelse med denne metodevurderingen oppgir at det er en selektert gruppe pasienter med spastisitet grunnet MS som kan ha nytte av behandling med Sativex. Pasienter med «ren» spastisitet i form av økt spenning i muskulaturen har ofte vel så god effekt av doseøkning av vanlige spasmolytika som baklofen. Behandling med Sativex kan være aktuelt for pasienter med funksjonssvikt grunnet spastisitet og pasienter med smertefulle spasmer. Dette er pasienter som har spastisitet/spasmer som påvirker dagliglivets funksjoner, som for eksempel vanskeligheter ved bevegelse, forflytning og forstyrret nattesøvn. For noen vil også totaldosen baklofen være så høy at det medfører sedasjon som bivirkning og da kan tillegg av Sativex gi ønsket effekt med totalt sett akseptabel bivirkningsprofil. Klinikerne mener at pasientene innenfor disse gruppene, som tåler Sativex, kan få en betydelig bedre hverdag, bedre nattesøvn og økt livskvalitet med behandling. Oppsummert trenger pasienter med spastisitet, som forstyrrer funksjonsevnen eller gir smerter, medikamentell behandling, og for pasienter som ikke tåler eller får tilstrekkelig effekt av baklofen er Sativex et alternativ som noen pasienter kan ha nytte av.

Helfo innvilger individuell stønad for Sativex til pasienter med en tidsbegrensning på 2 år (14). Helfo oppgir at i årene 2015-2019 fikk totalt 737 brukere innvilget individuell stønad. 32 % av brukerne som fikk innvilget vedtak i perioden 2015-2017, fikk også innvilget nytt vedtak i perioden 2018-2019. Gjennomsnittsalderen for pasienter som har fått innvilget individuell stønad de fem siste årene var 53,5 år.

Ifølge de kliniske ekspertene bestemmes graden av spastisitet og respons av behandling ved regelmessig oppfølging av nevrolog og regelmessig klinisk vurdering. (Modifisert) Ashworth-skala og NRS kan bli brukt, men ikke rutinemessig. NRS anses som et relevant verktøy ved start og oppfølging av legemidler ved behandlingstrengende spastisitet i norsk klinisk praksis. Det er likevel en helhetlig klinisk vurdering uten disse verktøyene som først og fremst gjøres. De mest brukte skalaene for verktøyene er beskrevet i kapittel 1.4.2. Respons av Sativex (og andre aktuelle midler) vurderes i

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

norsk klinisk praksis ved at pasienten opplever en tydelig bedring av spasmerelaterte symptomer som overgår plagene ved å bruke medisinen. Dette kan være bedre bevegelse, bedre gangfunksjon, mindre smertefulle spasmer og bedre nattesøvn. Ved opplevd effekt bedres NRS vanligvis med 2 til 3 poeng eller mer. En klinisk ekspert sier at en forbedring i NRS på 30 % er klinisk relevant respons.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Pasientene som ble inkludert i hovedstudien GWSP0604 (11) hadde moderat til alvorlig spastisitet grunnet MS (definert som ≥ 4 NRS spastisitet score (skala 0-10)), og de hadde ikke respondert tilstrekkelig på andre antispastiske midler over en periode på minst tre måneder. Pasientene som mottok behandling utover fire uker i studien hadde vist en forbedring av spastisitetsrelaterte symptomer målt ved en forbedring i NRS på ≥ 20 %. Pasientene som mottok behandling i hovedstudien samsvarer med den populasjonen som den markedsførte indikasjonen omfatter.

Hovedstudien GWSP0604 ekskluderte pasienter med relapserende/remitterende sykdomshistorie hvor det var sannsynlig at pasienten kunne ha underliggende sykdomsutvikling som kunne påvirke pasientens spastisitetsnivå. En slik begrensning er ikke inkludert i den markedsførte indikasjonen.

Pasientene fikk behandling med antispastiske midler (SoC) i henhold til individuelt behandlingsopplegg fastsatt før inklusjon i studien, parallelt med Sativex eller placebo. Se tabellen under.

Tabell 3: Antispastiske midler tilsvarende SoC, som ble brukt av pasienter parallelt med Sativex eller placebo i hovedstudien GWSP0604 (11).

Medication class/name	Sativex (%)	Placebo (%)	Total (%)
Adamantane derivatives	17 (14)	15 (13)	32 (13)
Benzodiazepine-related derivatives	23 (18)	30 (25)	53 (22)
Dantrolene	1 (1)	0	1 (<0.5)
Naltrexone	0	1 (1)	1 (<0.5)
Anti-epileptics	37 (29)	21 (18)	58 (24)
Centrally acting agents	87 (70)	90 (77)	177 (73)
Baclofen	66 (53)	73 (62)	139 (58)
Tizanidine	20 (16)	20 (17)	40 (17)
Tolperisone	1 (1)	0	1 (<0.5)
Others	2 (2)	0	2 (1)

Tabell 4 viser pasientkarakteristika for alle pasienter som ble inkludert i GWSP0604-studien ved tidspunktet for screening, før Fase A. Tabellen viser karakteristika for alle pasienter og subpopulasjonene «Pasienter som ble inkludert og randomisert i Fase B» samt «Pasienter som ikke ble inkludert i Fase B» (11).

Tabell 4: Pasientkarakteristika etter screening, før Fase A av GWSP0604-studien startet (11).

	Non-randomized (n = 331)	Randomized to double-blind phase (Phase B) (n = 241)	Total (n = 572)
	No. of subjects (%)		
Gender			
Male	129 (39)	96 (40)	225 (39)
Female	202 (61)	145 (60)	347 (61)
Ethnic origin			
White/caucasian	330 (100)	241 (100)	571 (100)
Other	1 (<0.05)	0	1 (<0.5)
Previous cannabis use in the last year	43 (13)	44 (18)	87 (15)
Non-ambulatory	67 (20)	65 (27)	132 (23)
	Mean (SD)		
Age (years)	49.1 (9.85)	48.6 (9.33)	48.9 (9.63)
(range)	(28.0, 76.0)	(23.3, 69.6)	(23.3, 76.0)
BMI (kg/m ²)	25.1 (4.73)	25.6 (4.91)	25.3 (4.80)
(range)	(16.4, 41.7)	(14.9, 45.1)	(14.9, 45.1)
Duration of MS (years)	12.3 (7.49)	12.6 (7.88)	12.4 (7.66)
(range)	(0.5, 38.7)	(1.5, 42.4)	(0.5, 42.4)
Duration of spasticity (years)	7.4 (5.54)	7.7 (6.27)	7.5 (5.86)
(range)	(0.2, 32.2)	(0.5, 40.4)	(0.2, 40.4)
EDSS score*	6.0 (1.40)	6.0 (1.45)	6.0 (1.42)
(range)	(1.0, 9.0)	(1.5, 9.0)	(1.0, 9.0)
Baseline spasticity	6.8 (1.35)	7.0 (1.39)	6.9 (1.37)
NRS	(3.0, 10.0)	(4.0, 10.0)	(3.0, 10.0)
(range)			

MS, multiple sclerosis, NRS, Numeric Rating Scale.

I GWSP0604-studien ble det ikke registrert om pasientene fikk behandling hos fysioterapeut.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at studiepopulasjonen i innsendt klinisk dokumentasjon ikke samsvarer med norsk klinisk praksis på alle områder, og påpeker følgende:

Pasienter som har vært diagnostisert med en av MS-typene i minst seks måneder, samt spastisitet i minst tre måneder, ble inkludert i studien. Men studien ekskluderte pasienter som hadde relapserende/remitterende sykdomshistorie som var sannsynlig å vende tilbake under studien og som kunne påvirke pasientens spastisitet. Dette kan ha bidratt til å ekskludere de mest ustabile pasientene og at man får en seleksjon av friskere pasienter. Klinikerne bekrefter at man i Norge behandler pasienter med en alvorlighet som spenner over et bredt spekter av invaliditetsskalaen, med en opphopning av pasienter med relativt uttalt invaliditet, funksjonssvikt og progressive MS-former. Ifølge klinikerne Legemiddelverket har kontaktet, er det fortrinnsvis pasienter med smertefulle spasmer og funksjonssvikt som kan ha nytte av Sativex. I hovedstudien var det ikke noen inklusjonskriterier som konkretiserer symptomer som smertefulle spasmer spesifikt, men reduksjon av spasmer var et effektmål i studien.

Litt over halvparten av pasientene i studien brukte baklofen som SoC (totalt 139 av 241 pasienter i fase B). Baklofen er førstevalg i norsk klinisk praksis, og tizanidin (med lignende effekt som baklofen)

er også i bruk i Norge, men i ukjent utstrekning. Resterende legemidler angitt i oversikten i Tabell 3 er ikke i bruk i legemiddelbehandling av spastisitet ved MS i norsk klinisk praksis. Førstelinjebehandling inkluderer også fysioterapi i norsk klinisk praksis, men det mangler informasjon i studien om pasientene ble behandlet med fysioterapi eller ikke.

Oppsummert vil man i norsk klinisk praksis særlig ønske å behandle pasienter med smertefulle spasmer i forbindelse med spastisitet ved MS, pasienter med funksjonssvikt og pasienter med sedasjon grunnet høye doser baklofen. Populasjonen i hovedstudien samsvarer bare delvis med dette.

3.2 Intervensjon

Norsk klinisk praksis

Det er erfaring med bruk av Sativex i norsk klinisk praksis siden 2012.

Preparatomtalen for Sativex anbefaler en titreringsperiode for å finne optimal dose. Optimal dose er basert på individuell respons, og det anbefales maks 12 spraydoser per døgnet. Når optimal dose er nådd, kan pasienten spre dosen utover dagen etter individuell respons og tolerabilitet. Sativex er beregnet på bruk i tillegg til pasientens gjeldende antispastiske midler (1). Kliniske eksperter som Legemiddelverket har kontaktet anslår at døgndosen kan variere mellom 4 og 10 spraydoser per døgnet, og at den kanskje er mellom 6-8 doser for de fleste pasientene.

Responsen skal evalueres etter 4 ukers behandling. Hvis klinisk signifikant forbedring i spastisitetsrelaterte symptomer ikke sees, bør behandlingen avbrytes (definert i kliniske studier som forbedring på minst 20 % i spastisitetsrelaterte symptomer på en pasientrapportert numerisk vurderingsskala fra 0-10). Verdien av langvarig behandling bør reevalueres jevnlig (1). I følge en klinisk ekspert gjennomføres det i praksis ikke alltid en evaluering etter fire uker.

Det anslås av norske kliniske eksperter at om lag halvparten av pasientene velger å avslutte behandling med Sativex etter noen uker fordi de enten ikke har effekt eller opplever bivirkninger. En kliniker har erfart at andelen som avslutter behandling er noe høyere enn i hovedstudien.

Ifølge tilbakemelding fra en klinisk ekspert vil flertallet av de pasienter som har effekt av Sativex etter 4 uker, fortsette behandlingen i flere år. En annen klinisk ekspert anslår at maksimalt 25 % av pasientene bruker Sativex i mer enn et halvt år, da de på et senere tidspunkt blir i tvil om de faktisk har nytte av behandlingen. Data fra HELFO viser at 32 % av pasientene som fikk innvilget individuell stønad for Sativex i perioden 2015-2017 fikk innvilget stønad for en ny periode på ytterligere 2 år. I henhold til preparatomtalen bør verdien av langvarig behandling reevalueres jevnlig. Tallene fra Helfo tyder på at dette blir fulgt opp i klinisk praksis.

Ifølge de kliniske ekspertene avgjøres behandlingsbehovet i norsk klinisk praksis i dag i stor grad skjønnsmessig som en del av det totale sykdoms- og symptombildet ved MS. Dette avhenger av pasientenes rapporterte symptomtrykk. NRS oppgis som et relevant verktøy ved måling av alvorlighet og respons på antispastisk behandling, men det kan tyde på at man også forholder seg pragmatisk til å måle respons og alvorlighet, og vektlegger pasientens subjektive helhetsvurdering mer enn formalisert skåring.

En klinisk ekspert erfarer også at enkelte pasienter ønsker å forsøke Sativex basert på feilaktig informasjon om at cannabinoider har en positiv effekt på sykdomsutviklingen ved MS og/eller ønsker legal tilgang til cannabinoider. I dag gis det bare individuell stønad til Sativex etter søknad fra spesialister (14). Den markedsførte indikasjonen begrenser også bruken. Ifølge klinikerne har noen pasienter likevel fått tak i Sativex via andre forskrivere eller illegalt hasj via andre kanaler. Erfaringen er at disse pasientene avslutter slik bruk raskt pga. bivirkninger, og i mange tilfeller også fordi den ønskede rusfølelsen uteblir. En kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at misbruk derfor kan anses som en helt minimal risiko.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Intervensjon i hovedstudien GWSP0604 (11) var Sativex tilsvarende markedsført preparat Sativex i Norge (1).

I fase A av studien fikk alle pasientene behandling med Sativex. De fikk selv titrere dosen av Sativex for å finne optimal dose, basert på effekt og tolerabilitet. Pasientene brukte forhåndsdefinert titreringsskjema for å finne optimal dose i løpet av de første ti behandlingsdagene. Maks døgndose var satt til 12 doser, dette er i henhold til markedsført indikasjon. Av 572 pasienter som ble inkludert i fase A var det 538 pasienter (94 %) som fullførte behandling over 4 uker. Gjennomsnittlig døgndose i fase A var 6,9 doser (11).

I fase B av studien ble pasientene med reduksjon av NRS-score på over 20 % etter fase A randomisert til Sativex eller placebo. Placebo-armen omtales under kapittel 3.3. I fase B fikk pasientene fortsette med optimal døgndose fra fase A, i totalt 12 uker. Av 572 pasienter som startet behandling i fase A, var det 241 pasienter (42 %) som ble randomisert, hvorav 124 pasienter i Sativex-armen. Totalt fullførte 109 av 124 pasienter (88 %) i Sativex-armen 12 ukers behandling i fase B (11).

I fase B var gjennomsnittlig døgndose 8,3 (SD = 2,43) spraydoser Sativex. Preparatomtalen referer til en mediandose på 8 spraydoser per døgn (1).

Pasientene i hovedstudien fikk behandling med antispastiske midler i henhold til individuelt behandlingsopplegg fastsatt fra før inklusjon i studien, parallelt med intervensjon eller placebo. Se mer under kapittel 3.1. Pasientpopulasjon.

Legemiddelverkets vurdering

Kliniske eksperter angir at i norsk klinisk praksis varierer døgndosen med 4-10 spraydoser per døgn, og at de fleste pasientene bruker mellom 6 og 8 doser. Legemiddelverket at dosering i klinisk praksis samsvarer med observert dose etter titrering i hovedstudien (8,3 spraydoser). Dette diskuteres nærmere i kapittel 4.2.

I studien var det i underkant av halvparten av pasientene som oppnådde en NRS respons ≥ 20 % etter 4 ukers behandling i den initiale prøveperioden i fase A. Dette samsvarer med at kliniske eksperter anslår at ca. halvparten av pasientene fortsetter behandling med Sativex etter 4 uker i norsk klinisk praksis. Oppstart av behandling med Sativex og vurdering av fortsatt behandling etter den initielle responsfasen gjøres i klinisk praksis noe mer pragmatisk enn i hovedstudien, samtidig som klinikerne bekrefter at NRS verktøyet er i bruk og at en spastisitetsreduksjon på 30 % er klinisk relevant.

Cannabinoider som Sativex er regnet som narkotiske stoffer, og Sativex er et A-preparat. Generelt er det for A-preparater strengere krav til kontroll og forskrivning grunnet fare for misbruk eller tilvenning. Faren for feilbruk av Sativex er vurdert som liten ved forskrivning av spesialist i nevrologi, nevrokirurgi eller fra lege ved tilsvarende sykehusavdeling.

3.3 Komparator

Norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis mottar pasientene SoC som beskrevet i norsk MS-veileder (3) bl.a. baklofen, botulinumtoksin og fysioterapi. Antispastiske symptomlindrende midler gis i tillegg til annen sykdomsmodifiserende behandling for grunnsykdommen MS. Kliniske eksperter anslår at for flertallet av pasientene med behandlingstrengende spastisitet har sykdommen kommet så langt at sykdomsmodifiserende behandling ikke er aktuelt fordi man ikke forventer effekt.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Komparator i GWSP0604-studien (11) var placebo munnspray med kun hjelpestoffer og peppermynteolje som ga tilsvarende smak som intervensjonen. Pasientene fikk behandling med antispastiske midler i henhold til individuelt behandlingsopplegg fastsatt fra før studien, parallelt med placebo. Se Tabell 3 i kapittel 3.1 Pasientpopulasjon.

Av 572 pasienter som startet behandling med Sativex i fase A var det 241 pasienter (42 %) som ble randomisert i Fase B, hvorav 117 pasienter i placebo-armen. Totalt fullførte 115 av 117 pasienter (98 %) i placebo-armen 12 ukers behandling. I fase B var gjennomsnittlig døgndose 8,9 (SD = 2,31) spraydoser i placeboarmen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at SoC i den randomiserte fasen av studien gjenspeiler norsk klinisk praksis i noen grad. Legemiddelverket har ikke vurdert om studiepasientenes ikke-medikamentelle behandling samsvarer med norsk praksis, da det ikke foreligger data på dette.

Som kommentert i kapittel 2 tilsvarende ikke komparatorarmen i hovedstudien et scenario hvor Sativex ikke er tilgjengelig i klinisk praksis, ettersom samtlige pasienter i denne armen har forsøkt Sativex og hatt en initiell respons på legemiddelet.

3.4 Utfallsmål

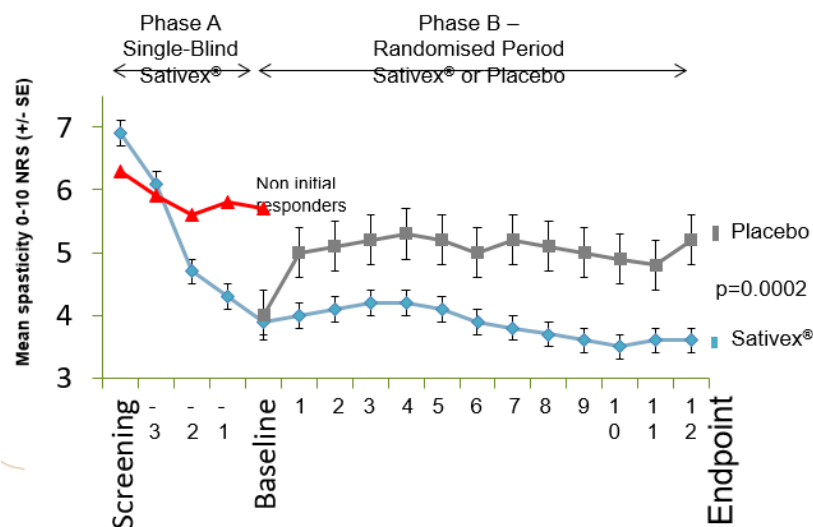
3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Inklusjonsfasen A:

Etter fire ukers behandling med Sativex i den ikke-randomiserte fasen A, var det 47 % av pasientene (269/572) som hadde en respons på ≥ 20 % forbedring av spastisitet målt ved NRS, og 42 % av disse (241/572) ble randomisert til behandling i fase B.

På forespørsel fikk Legemiddelverket tilsendt en figur hvor også resultatene fra pasientene som ikke responderte (initieell respons ≤ 20 %) på Sativex var tegnet inn.



Figur 2: Gjennomsnittlig endring i spastisitet ved NRS i hovedstudien. Rød = Pasienter som ikke responderte på Sativex i fase A. Blå = Pasienter som responderte på Sativex i fase A, og som fortsatte behandlingen i fase B. Grå = Pasienter som fikk placebo i fase B etter å ha respondert Sativex i fase A (kilde Almirall)

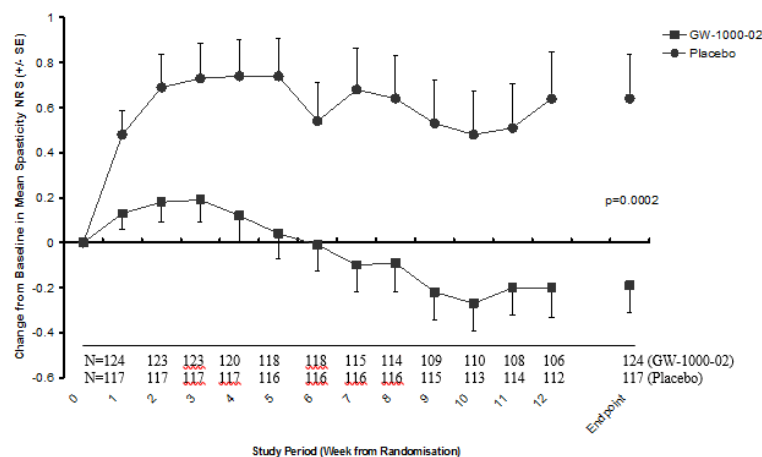
Pasientene som ikke gikk videre i fase B hadde følgende forbedringer fra baseline (start av screening-perioden):

<5 % forbedring i NRS:	50 %
≥5 % til <10 % forbedring i NRS:	14 %
≥10 til <15 % forbedring i NRS:	16 %
≥15 % til <20 % forbedring i NRS:	11 %
≥20 % forbedring i NRS, men ikke kvalifisert til å gå videre til fase B av andre grunner:	9 %

Resultat for det primære spastisitetseendepunktet:

Ifølge studieprotokollen var det primære endepunktet i hovedstudien GWSP0604 (11) relativ endring mellom Sativex og placebo, målt ved NRS for spastisitet mellom starten og slutten av den randomiserte perioden (fase B). Det var ikke definert hva som ville være en klinisk signifikant forskjell mellom Sativex og placebo, og hvilken relativ effektstørrelse man så etter var ikke predefinert. 241 pasienter (42 %) ble inkludert i fase B.

Forskjellen i behandlingseffekt mellom de to gruppene i randomisert fase B var gjennomsnittlig 0,84 poeng (-1,29, -0,04), $p=0,002$, i favør av Sativex. Denne forskjellen var statistisk signifikant.



Figur 3: Endring fra baseline spastisitet ved NRS i randomisert fase B (kilde: protokoll)

Videre presenteres resultater for utvalgte sekundære endepunkter (kilde: protokoll).

Resultat for sekundært spastisitets endepunkt:

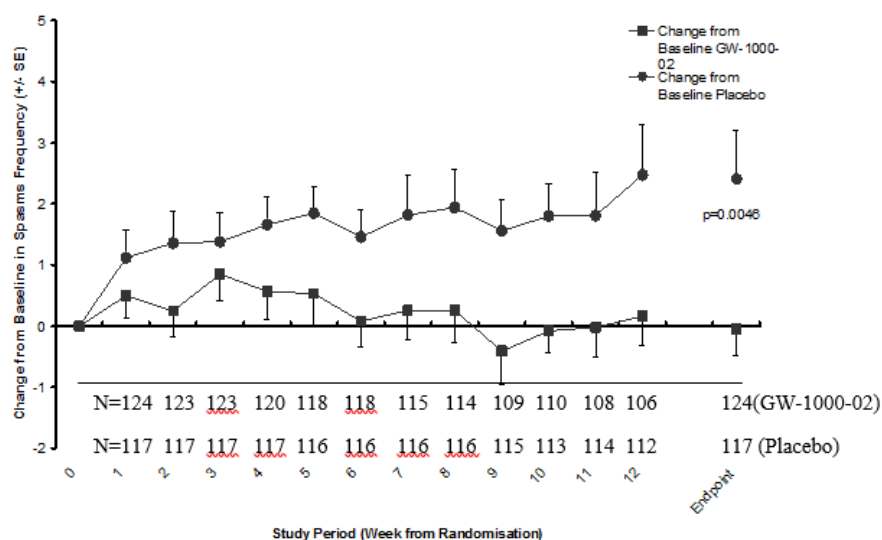
Her ble antallet pasienter med klinisk signifikant respons målt, beregnet mellom start av den ikke-randomiserte fasen A, og slutten av den randomiserte fasen B. For det sekundære spastisitetsendepunktet var klinisk relevant respons predefinert som en NRS spastisitetsendring $\geq 30\%$.

Henholdsvis 74 % og 51 % av pasientene i Sativex- og placebo-armene hadde en NRS respons $\geq 30\%$, OR 2,73 (1,59, 4,69), $p=0,0003$. Denne forskjellen var statistisk signifikant.

Henholdsvis 45 % og 33 % av pasientene i Sativex- og placebo-armene hadde en NRS respons $\geq 50\%$, OR 1,65 (0,98, 2,78), $p=0,061$. Denne forskjellen var ikke statistisk signifikant.

Resultat for sekundært endepunkt spasmefrekvens:

Ved start av fase B hadde pasientene en gjennomsnittlig spasmefrekvens på 5,3 og 5,6 spasmer hver dag i placebo- og Sativex-armene. Etter 12 ukers behandling i den randomiserte fasen hadde spasmefrekvensen økt med 2,6 spasmer i placebo-armen, mens den ikke hadde økt i Sativex-armen. Forskjellen i spasmefrekvens på 2,53 (-4,27, -0,79), $p=0,0046$ var statistisk signifikant.



Figur 4: Endring i spasmeffrekvens over tid

Resultat for sekundært endepunkt Modified Ashworth Scale (MAS):

Effekt på MAS bedret seg med 1,75 poeng (-3,80, 0,30), $p=0,094$ til fordel for Sativex vs. placebo, denne forskjellen var ikke statistisk signifikant.

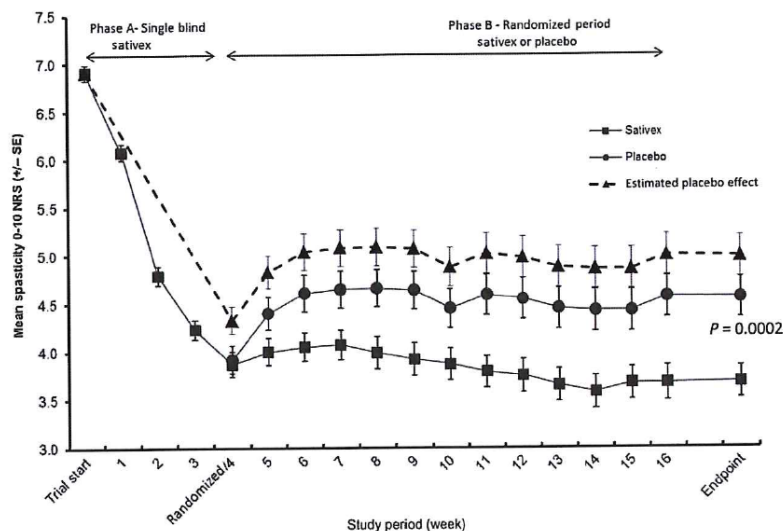
Resultater for sekundærendepunkter i hovedstudien er oppsummert i tabellen under.

Tabell 5: Resultater fra hovedstudien GWSP0604 sine sekundærendepunkter

	Sativex	Placebo	Differanse	p-verdi
30 % responder	0,74	0,51	0,23	0,0003
50 % responder	0,45	0,33	0,12	0,0612
Spasmeffrekvens	-0,03	2,56	-2,53	0,005
Modified Ashworth Scale	0,08	1,83	-1,75	0,094
EQ-5D health state index	-0,03	-0,05	0,02	0,284
EQ-5D health status VAS	-1,99	-3,24	1,24	0,564

Justering av placeboeffekt i innsendt dokumentasjon:

Almirall argumenterer for at placebo ikke er tilgjengelig i klinisk praksis, og har derfor forsøkt å estimere størrelsen av placeboeffekten og fjernet denne fra SoC-armen. Almirall viser til en publisasjon (15) hvor man har beregnet en hypotetisk placeboeffekt for den ikke-randomiserte delen av hovedstudien (fase A); dersom pasientene hadde fått placebo istedenfor Sativex i enrichment fasen, så ville man ifølge denne publikasjonen ha sett en NRS reduksjon på 37,25 % versus 43,5 %.



Figur 5: Nedjustering av hypotetisk placeboeffekt foreslått av firma, basert på Di Marzo et Centonze, 2015 (15)

Langtidseffekt (utover hovedstudien 4 + 12 uker) i innsendt dokumentasjon:

Almirall viser til en spansk prospektiv observasjonsstudie (16) med 205 pasienter som viste at av 143 pasienter som fortsatt stod på behandling med Sativex etter 12 måneder, var det 124 (60 %) pasienter som hadde effekt, mens 13 pasienter sto på behandling uten å ha effekt (16). Den samme studien viste også at behandlende kliniker vurderte at av de 205 pasientene i studien hadde 139 pasienter (68 %) nytte av behandlingen 6 måneder etter oppstart.

En tysk prospektiv observasjonsstudie med Sativex (MOVE-2 prosjektet) indikerer også langtidseffekt på spastisitet (17).

Legemiddelverkets vurdering

Vurdering av effektresultater:

I hovedstudien GWSP0604 (11) var det primære endepunktet relativ endring i spastisitet målt med NRS, fra start til slutt av en randomisert periode hvor pasientene fikk Sativex eller placebo. Det var kun pasienter med en initiell respons på Sativex som var inkludert. Forskjellen i behandlingseffekt mellom de to gruppene i randomisert fase B var gjennomsnittlig 0,84 poeng (-1,29, -0,04), $p=0,002$, i favør av Sativex. Denne forskjellen var statistisk signifikant. I Sativex-armen avsluttet 14,5 % (18/124) av pasientene studiebehandling utover den randomiserte perioden, mens 4,3 % (5/117) av pasientene avsluttet i SoC-armen. Det at flere pasienter avsluttet behandling i Sativex-armen, kan være en kilde til bias. Totalt fullførte altså 218/572 (38 %) pasienter behandling med Sativex eller placebo i fase A og B. Dette kan tyde på at flertallet av studiepasientene trolig ikke opplevde en nytte som var større enn bivirkningene ved å legge til behandling med Sativex/placebo utover eksisterende SoC. I tillegg sto en lavere andel av studiepasientene på baklofen som en del av sin SoC enn hva som er tilfelle i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket mener at det er relevant å måle relativ endring for spastisitet i randomisert periode av studien, men bemerker at det ikke var definert hva som ville være en *klinisk* signifikant forskjell mellom Sativex og placebo, og at det derfor er vanskelig å vurdere den kliniske relevansen av observert endring. Forskjellen vist i hovedstudien med EEW design er imidlertid større enn hva som

ble vist for støttstudien GWCL0403 (12) som hadde et klassisk RCT design. Forskjellen mellom placebo og TCH/CBD i støttstudien var 0,2 poeng på NRS spastisitet symptomskala (ikke statistisk signifikant).

Klinisk relevant respons var i hovedstudien predefinert som en NRS spastisitetsendring $\geq 30\%$, og norske klinikere vurderer også dette som et relevant behandlingsmål. Henholdsvis 74 % og 51 % av pasientene i Sativex- og placebo-armene hadde en NRS bedring $\geq 30\%$, og denne forskjellen var statistisk signifikant. Klinikere som Legemiddelverket har konferert støtter at en slik endring er klinisk relevant. Studien viste også en statistisk signifikant forskjell i spasmeffrekvens, med en forskjell mellom armene på 2,53 spasmer per dag i favør av Sativex hos pasienter som før randomisering hadde en frekvens på 5,3 – 5,6 spasmer daglig.

Almirall mener det er usikkerhet knyttet til antallet respondere i placebo-armen av hovedstudien, ettersom disse pasientene også mottok Sativex de fire første ukene av studien. Sativex akkumuleres i fettvev og lagres her i inntil fire uker. Legemiddelverket mener imidlertid at det ikke er noen holdepunkter for å anta at effekten av Sativex skal vedvare etter at man har sluttet å ta legemiddelet, siden behandlingen er symptomlindrende og ikke sykdomsmodifiserende. Ved slutten av studien hadde pasientene mottatt placebo i 12 uker, altså tre ganger så lenge som Sativex, og Legemiddelverket har ingen holdepunkter for å anta at responsen som pasientene hadde ikke direkte kan tilskrives studiebehandlingene som pasientene mottok i randomisert fase.

Å være med i en studie eller å motta behandling kan i seg selv virke positivt på pasientrapporterte utfall, og en placebo-arm kan fortelle noe om hvor stor denne effekten er på resultatene i *aktiv arm*. Placeboeffekten er til stede i begge armer, og man er interessert i å vite hvor mye bedre en aktiv behandling er sammenlignet med juksebehandling. På generelt grunnlag kan ikke Legemiddelverket godta at placeboeffekten justeres ensidig i bare SoC-armen. Videre vil EEWR studiedesignet maksimere effekt i intervensjonsarmen sammenlignet med placebo, slik at effektforskjellen er større sammenlignet med en tradisjonell RCT studie.

I denne saken er Legemiddelverket også uenig i selve beregningene som er gjort for å justere effekt i SoC-armen. For den randomiserte fasen B (uke 5-16) er effekten i placebo armene nedjustert med en faktor på 37,25/43,5 (Di Marzo et Centonze). Di Marzo et Centonze (15) har benyttet sammenslåtte data fra tre placebokontrollerte RCT studier uten enrichment design (12, 18, 19). Basert på disse studiene er det beregnet at pasienter som fikk placebo, og hadde en initiell respons (NRS spastisitetsreduksjon $\geq 20\%$) etter de fire første ukene av studiene, i gjennomsnitt hadde en NRS spastisitetsreduksjon på -2,57 poeng. Forfatterne av publikasjonen har deretter brukt denne NRS reduksjonen, og trukket fra NRS scoren i Sativex-armen i hovedstudien GWSP0604 med «enrichment design». Dette danner grunnlaget for å beregne en hypotetisk placeboeffekt på 37,25 %/43,5 %. Legemiddelverket er uenige i en slik metodikk for å beregne størrelsen av placeboeffekten, og mener at disse beregningen synes vilkårlige og at de ikke er fundert på vitenskapelige metoder.

Den største av studiene som inngår i beregningen til Di Marzo et Centonze er den tidligere omtalte støttstudien GWCL0403 (n=337), som ikke klarte å vise statistisk signifikant forskjell i behandling mellom Sativex og placebo (12). Legemiddelverket har ikke funnet noen holdepunkter for at man kan bruke støttstudien GWCL0403 til å kvantifisere størrelsen av placeboeffekten i SoC-armen av hovedstudien GWSP0604, men er derimot svært kritisk til at man har manipulert effektresultatene i hovedstudien ved å bruke en studie der det ikke var signifikante forskjeller i spastisitet NRS reduksjon.

Legemiddelverkets totalvurdering:

Legemiddelverket mener at studiedesignet (EERW) til hovedstudien GWSP0604 er egnet til å vise et positivt nytte-risiko forhold ved behandling med Sativex slik det ble vurdert under utredningen av markedsføringstillatelsen. Studien er imidlertid ikke egnet til å informere om relativ effekt i klinisk praksis og heller ikke som kilde for relativ effekt inn i den helseøkonomiske modellen.

Studien svarer ikke på problemstillingen som er relevant i en metodevurdering; relativ effekt i et scenario hvor metoden er tilgjengelig, sammenlignet med et scenario hvor metoden ikke er tilgjengelig. I studien ble Sativex gitt til alle pasienter i en initiell fase på 4 uker. EERW designet fører til en seleksjon av responderende pasienter som gjør at effekten av intervensjonen maksimeres sammenlignet med placebo, og dette kan gi bias ved overføring av den relative effektstørrelsen til klinisk praksis sammenlignet med et scenario der metoden ikke er tilgjengelig.

Den underliggende sykdommen MS er progredierende, men har også et fluktuerende forløp og symptomtrykk, også ved antispastisk behandling med SoC bestående av bl.a. baklofen og fysioterapi.

Sammenlignet med andre intervensjoner som metodevurderes, og hvor erfaring fra Norge ofte er begrenset, er det relativt lang erfaring med bruk av dette legemiddelet i norsk klinisk praksis, siden Sativex har vært i bruk siden 2012. Kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert trekker fram at pasienter med funksjonssvikt, smerter og sedasjon grunnet høye doser baklofen kan ha særskilt nytte av behandling med Sativex. Dette er en mer selektert populasjon med mer alvorlig spastisitet/spasmer enn studiepopulasjonen. De kliniske ekspertene uttaler også at disse pasientene gjerne opplever bedre bevegelighet og gangfunksjon, mindre smertefulle spasmer og bedret søvnkvalitet. Dette er utfallsmål som er av klinisk betydning, men som ikke fanges opp av utfallsmålene som ble brukt i de kliniske studiene. Legemiddelverket mener at spesialister som behandler den underliggende MS sykdommen er særlig kvalifiserte for å vurdere nytte ved behandling med Sativex for den enkelte pasient, der vurdering av behov, respons og fortsatt nytte av Sativex behandling inngår i en samlet vurdering av det totale sykdomsbildet. Legemiddelverket vurderer videre at faren for feilbruk eller misbruk av Sativex er liten ved forskriving av spesialister som behandler den underliggende MS sykdommen. En slik forskriving er også i henhold til preparatomtalen som angir at behandling skal initieres og overvåkes av lege spesialisert i behandling MS-pasienter.

I denne metodevurderingen er det, basert på data fra HELFO, kjent hvor mange pasienter som har fått individuell stønad til behandling av Sativex, samt hva de årlige kostnadene for Folketrygden er, se kapittel 4.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Om lag halvparten av pasientene i fase A i hovedstudien GWSP0604 hadde bivirkninger, hvorav de hyppigst forekommende bivirkningene var svimmelhet, fatigue, tretthet, tørr munn og kvalme. Se Tabell 6 under for full oversikt over tilfeller av bivirkninger fra studien. I fase B av studien var frekvensen av bivirkninger ved Sativex (kalt Nabiximols i tabellen under) og placebo omtrent de samme.

Tabell 6: Bivirkninger som oppstod i minst 3 % av studiepopulasjonen - vist i fase A for alle pasienter, og i fase B for de som ble randomisert til Sativex (nabiximols) og placebo i kombinasjon med SoC

System organ class Preferred term	Phase A (n = 572)	Phase B	
	N (%)	Nabiximols (n = 124) (%)	Placebo (n = 117) (%)
Subjects with at least one AE	268 (46.9)	66 (53)	57 (49)
Ear and labyrinth disorders	22 (3.8)	7 (6)	1 (1)
Vertigo	21 (3.7)	7 (6)	1 (1)
Gastrointestinal disorders	75 (13.1)	18 (15)	12 (10)
Dry mouth	24 (4.2)	4 (3)	1 (1)
Nausea	23 (4.0)	5 (4)	2 (2)
Diarrhoea	8 (1)	3 (2)	6 (5)
Abdominal pain (upper)	4 (1)	4 (3)	0
General disorders and administration site conditions	80 (14.0)	18 (14)	9 (8)
Fatigue	34 (5.9)	6 (5)	1 (1)
Infections and infestations	40 (7)	19 (15)	26 (22)
Urinary tract infection	16 (3)	9 (7)	12 (10)
Naso-pharyngitis	8 (1)	4 (3)	3 (3)
Musculo-skeletal and connective tissue	27 (5)	18 (15)	18 (15)
Muscle spasms	6 (1)	7 (6)	8 (7)
Back pain	1 (0.2)	5 (4)	4 (3)
Pain in extremity	1 (0.2)	0	5 (4)
Nervous system disorders	148 (25.9)	19 (15)	15 (13)
Dizziness	80 (14.0)	4 (3)	0
Somnolence	29 (5.1)	4 (3)	1 (1)
Headache	13 (2)	2 (2)	5 (4)
Muscle spasticity	11 (2)	3 (2)	4 (3)
MS relapse	4 (1)	4 (3)	1 (1)
Psychiatric disorders	47 (8)	13 (11)	7 (6)
Euphoric mood	8 (1)	4 (3)	1 (1)

MS, multiple sclerosis; bold items indicate the total numbers of subjects with an AE by System Organ Class (SOC) according to the MedDRA classification of AEs.

Det er ikke angitt hvilken alvorlighetsgrad av bivirkninger som vises i tabellen over.

Legemiddelverkets vurdering

Utover de bivirkningene som er beskrevet i preparatomtalen (se Kapittel 1.4.1) melder kliniske eksperter at mange pasienter opplever en langvarig vond smak i munnen ved bruk av Sativex munnspray, og for noen pasienter er denne så plagsom at de velger å avslutte behandlingen.

Maks anbefalt døgndose av Sativex er 12 spraydoser per døgn. Symptomer på overdosering/ forgiftning som svimmelhet, hallusinasjoner, vrangforestillinger, paranoia, takykardi, bradykardi med hypotensjon ble observert etter 18 spraydoser over 20 minutter 2 ganger daglig. Forbigående toksisk psykose ble observert, og forsvant ved seponering. Klinikere mener at faren for denne typen feilbruk er liten når forskriving og oppfølging gjøres av MS spesialister.

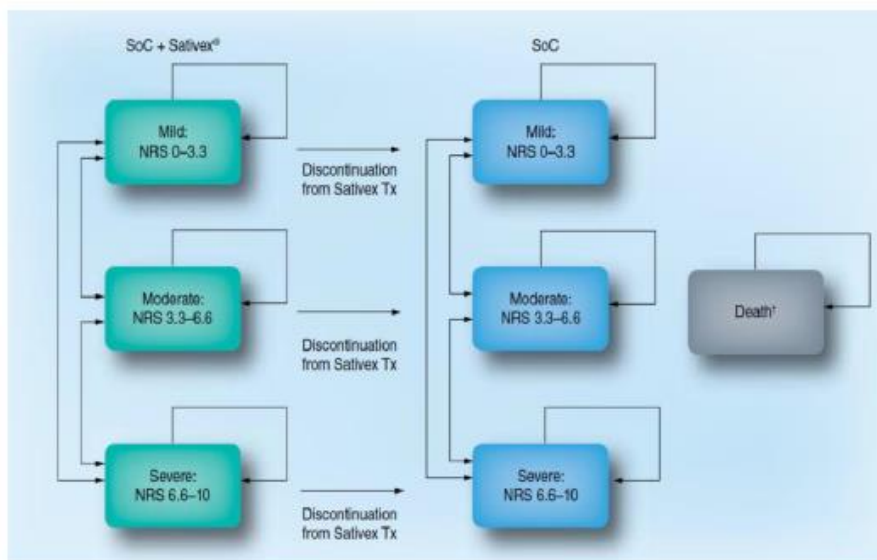
4 Økonomisk analyse

Almirall har sendt inn en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) av Sativex i kombinasjon med standardbehandling (SoC) sammenlignet med SoC alene. Legemiddelverket vurderer at de kliniske studiene ikke gir grunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse av Sativex, se kapittel 2.1.

4.1 Modell, metode og forutsetninger

Modellbeskrivelse

Innsendt modell er en Markov-modell med helsetilstandene mild (NRS-skår 0 – 3,3), moderat (NRS-skår 3,3 – 6,6), alvorlig (NRS-skår $\geq 6,6$) og død. Pasientene forflytter seg mellom disse alvorlighetskategoriene basert på effektdata fra hovedstudien GWSP0604 for de første 16 ukene i modellen, og basert på eksterne data i resten av tidshorisonten. Tidshorisonten er fem år. Pasienter som avslutter behandling med Sativex, behandles videre med SoC. Modellstrukturen er vist i figuren under.



† Transitions to Death can occur from all other health states

Figur 6: Modellstruktur

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har forkastet innsendt modell, se kapittel 2.1. Studiedesignet (EERW) til hovedstudien GWSP0604 er ikke egnet som kilde for relativ effekt av Sativex sammenlignet med SoC til bruk i den helseøkonomiske modellen. Studien svarer ikke på problemstillingen som er relevant i en metodevurdering; relativ effekt i et scenario hvor metoden er tilgjengelig, sammenlignet med et scenario hvor metoden ikke er tilgjengelig. Relativ effekt mellom disse to scenarioene vil framkomme i en tradisjonell RCT studie, og da vil støttestudien GWCL0403 være mer relevant for den helseøkonomiske analysen. I denne studien ble det imidlertid ikke vist klinisk relevant mereffekt av Sativex sammenlignet med SoC. Legemiddelverket vurderer derfor at de kliniske studiene ikke gir tilstrekkelig grunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse av Sativex.

Legemiddelverket har i tillegg til følgende innvendinger til den innsendte økonomiske analysen:

- Innsendt modell er en Markov-modell med helsetilstandene mild (NRS-skår 0 – 3,3), moderat (NRS-skår 3,3 – 6,6), alvorlig (NRS-skår $\geq 6,6$) og død. Pasientene forflytter seg mellom disse alvorlighetskategoriene basert på effektdata fra hovedstudien GWSP0604. Hovedstudien var imidlertid ikke designet for å vise forskjeller mellom behandlingsarmene ved en slik kategorisering av NRS-skår. Klinisk relevant effekt, definert som en NRS spastisitsreduksjon $\geq 30\%$, fra hovedstudien modelleres ikke.
- Modellen tar utgangspunkt i studiepopulasjon og utfallsmål fra hovedstudien, og disse er ikke direkte relevante for norsk klinisk praksis. Kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert sier at det først og fremst er pasienter med funksjonssvikt pga. spastisitet, smertefulle spasmer og sedasjon grunnet høye doser baklofen som er aktuelle for behandling med Sativex. Dette er en mer selektert pasientpopulasjon enn studiepopulasjonen. Videre bekrefter de kliniske ekspertertene at disse pasientene bl.a. opplever bedre bevegelse og gangfunksjon, mindre smertefulle spasmer og bedre søvnkvalitet. Dette er effekter som er av klinisk betydning, men som ikke blir fanget opp av utfallsmålene som er brukt i de kliniske studiene.
- Effekten i SoC-armen er underestimert i modellen. Almirall påpeker at placebo ikke er tilgjengelig i klinisk praksis, og har derfor forsøkt å estimere størrelsen av placeboeffekten. Placeboeffekten er deretter fjernet i SoC-armen, men ikke i Sativex-armen i modellen. Dette er nærmere omtalt i kapittel 3.4.
- Langtidseffekten i SoC armen framskrives utover oppfølgingstiden i hovedstudien basert på en ekstern kilde av lav kvalitet. 5E-studien er en spansk retrospektiv observasjonsstudie som inkluderte data for 212 MS-pasienter med spastisitet som ikke var blitt lindret med ≥ 1 tidligere behandling. Viktige innvendinger mot å bruke data fra denne studien for å modellere langtidseffekt, er at spastisitet ble målt med NRS kun hos 16 % av pasientene ($n=31$), og at NRS spastisitsresultatene fra 5E-studien i liten grad samsvarer med data fra hovedstudien GWSP0604. I 5E-studien hadde over halvparten av pasientene på SoC alvorlig spastisitet (NRS $\geq 6,6$), mens i hovedstudien GWSP0604 hadde pasientene på SoC i gjennomsnitt en NRS-score på 4,7 ved slutten av den randomiserte fasen.
- I modellen øker den relative effekten mellom Sativex og SoC etter 16 uker, dvs. i perioden etter at hovedstudien informerer modellen med effektdata. Det finnes ikke data som kan støtte dette. MS er en kronisk sykdom med progredierende sykdomsutvikling, og Sativex er kun en symptomlindrende behandling og påvirker ikke underliggende sykdomsutvikling. Legemiddelverket vurderer derfor at et «best case scenario» er at pasientene i TCH/CBD-armen kan opprettholde den samme NRS-spastisitsverdien som observert i studien i noe tid, men at det ikke er plausibelt med en ytterligere forbedring av relativ effekt over tid.

4.2 Legemiddelkostnader

Tall fra Reseptregisteret viser at 837 pasienter hentet ut Sativex på resept i 2019. Tall fra Helfo viser at det var 402 pasienter som fikk individuell stønad for Sativex på aktuell indikasjon samme år. Legemiddelverket vurderer derfor at det kan være en viss fare for utglidning av bruk og

budsjettkonsekvenser dersom det ikke settes vilkår for forskrivning. Tabellen under viser tall fra HELFO over refusjonsutgifter for folketrygden for Sativex den siste femårsperioden.

Tabell 7: Reell bruk og omsetning årlig av Sativex ved alvorlige spasmer ved MS i perioden 2015-2019. Tallene er fra Helfo

År	Legemiddelutgifter (max. AUP ekskl. egenandel)	Antall brukere	Snittbeløp per bruker per år	Gjennomsnittlig antall pakninger* per bruker per år	Høyeste antall pakninger for enkeltbruker per år
2015	6 289 848	287	21 916	4.7	23
2016	6 470 578	274	23 615	5.1	31
2017	6 786 493	334	20 319	4.4	22
2018	7 737 038	353	21 918	4.7	19
2019	9 826 228	402	24 443	5.3	37

*En pakning består av tre spraybeholdere a 90 doser, dvs. en pakning består av 270 doser.

Forholdet mellom høyeste forbruk av pakninger for enkeltbruker og gjennomsnittlig antall pakning per pasient/bruker skyldes trolig at om lag halvparten av pasientene ikke responderer og dermed avslutter behandlingen tidlig. Tall fra HELFO støtter også at flertallet av pasientene ikke bruker legemiddelet over lengre tid, og viser at kun 32 % av brukerne som fikk innvilget vedtak i perioden 2015-2017 også fikk innvilget nytt vedtak i perioden 2018-2019. Dersom man deler legemiddelutgiftene på halvparten av pasientene (de man antar responderer og fortsetter behandling) ser man en årlig kostnad på om lag 48 000 kr for responderende pasienter i 2019. Dette tilsvarer et månedlig forbruk på gjennomsnittlig 239 doser i 2019. En slik forenklet beregning tar imidlertid ikke høyde for at også en del responderende pasienter ikke vil ha brukt legemiddelet hele året, slik at gjennomsnittlige månedlige kostnader trolig vil bli underestimert om disse beregnes basert på HELFO-tallene. Gitt denne begrensningen samsvarer imidlertid tallene fra HELFO ganske godt med utgiftene beregnet basert på det månedlige forbruket hos responderende pasienter i hovedstudien. I studien var det gjennomsnittlige daglige forbruket 8,3 doser, noe som gir en månedskostnad på 4 326 kr inkl. mva, og en årlig kostnad på i underkant av 53 000 kr (maks AUP inkl. mva) dersom responderende pasienter fra studien hadde fortsatt behandling >12 måneder. Denne kostnaden vil imidlertid underestimere faktisk kostnad noe, fordi utgiftene til 4 ukers initiell behandling hos ikke-responderende pasienter på denne måten ikke inkluderes i regnestykket.

Det er også mulig at pasientene i norsk klinisk praksis, som man antar skiller seg noe fra studiepasientene, har et annet forbruk enn hva som ble observert i studien, men ettersom studieforbruket ved respons virker rimelig utfra HELFO tallene (årlig kostnad på 53 000 kr vs. 48 000 kr), har ikke Legemiddelverket sett nærmere på dette. Tabellen under viser årlige og månedlige legemiddelutgifter knyttet til Sativex basert på forbruk i hovedstudien.

Tabell 8: Estimerte legemiddelpriser basert på gjennomsnittsdose fra hovedstudien

Gjennomsnittlig daglig dose	Antall doser årlig	Årlig pris AUP	Antall doser månedlig	Månedlig pris AUP
8.3	3 032	52 669	249	4 326

Legemiddelverket legger basert på dette til grunn en månedlig kostnad på 4 326 kr (AUP inkl. mva) for Sativex.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter metodevurderingen er beregnet basert på antagelsen om at Sativex fortsatt vil bli finansiert offentlig etter individuell stønad (blå resept) eller vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene (H-resept). En ser på to scenarier:

- A) Metoden vil fortsatt bli refundert iht. dagens praksis, dvs. at eksisterende pasienter vil fortsette med Sativex og nye pasienter vil få Sativex.
- B) Metoden vil ikke bli anbefalt for videre bruk og det blir en utfasing av dagens praksis. Dvs. at eksisterende pasienter vil fortsette med Sativex så lenge deres vedtak om individuell stønad gjelder, mens nye pasienter ikke vil få Sativex.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

Helsedirektoratet har 13-05-2020 sendt på høring forslag om å overføre finansieringsansvaret til de regionale helseforetakene fra 01-02-2021. Legemiddelverket antar at en eventuell overføring av finansieringsansvaret ikke vil påvirke budsjettvirkningene i særlig grad. Det er også i dag krav til at søknad om individuell stønad til Sativex kommer fra spesialist.

5.1 Legemiddelbudsjett

Almirall har i sin beregning av budsjettkonsekvenser brukt prediksjoner på pasienter som fortsetter på behandling fra den helseøkonomiske modellen. På bakgrunn av at Legemiddelverket har forkastet modellen, har vi foretatt egne beregninger av budsjettkonsekvensene.

Siden det foreligger data på reell bruk fra Helfo som inkluderer både pasientantall og årlig omsetning, har Legemiddelverket valgt å ta utgangspunkt i disse tallene (se Tabell 9). I henhold til disse tallene var gjennomsnittlig vekst per år om lag 12 % for de siste tre årene for både refusjonsbeløp og pasientantall. Dette estimatet blir brukt som vekstrate de fem neste årene.

Tabell 9: Antall pasienter og refusjonsbeløp årene 2015-2019 Helfo har innvilget individuell stønad til, samt prosentvis økning de tre siste årene

År	Refusjonsbeløp Helfo	% økning	Antall pasienter	% økning
2015	6 289 848		287	
2016	6 470 578	2,8 %	274	-4,7 %
2017	6 786 493	4,7 %	334	18,0 %
2018	7 737 038	12,3 %	353	5,4 %
2019	9 826 228	21,3 %	402	12,2 %
Gjennomsnittlig økning 2017-2019		12,7 %		11,8 %

På bakgrunn av at Sativex gis i tillegg til standard støttebehandling, er det ikke relevant å ta hensyn til konkurrerende legemidler i budsjettberegningene. I tillegg har Legemiddelverket heller ikke tatt hensyn til en gradvis utfasing dersom Sativex ikke lenger vil få offentlig finansiering fordi refusjonsvedtakene kun er gyldig i 2 år.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Sativex (THC/CBD) samt forventet budsjettvirkning hvis Sativex fortsatt får offentlig finansiering er presentert i Tabell 10.

Tabell 10: Forventede pasientantall og budsjettvirkning av behandling med Sativex den neste femårsperioden ved aktuell indikasjon

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pasientantall	504	565	633	708	793
Estimert budsjettvirkning	12 326 020	13 805 143	15 461 760	17 317 171	19 395 232

Budsjettvirkningene er forenklete og usikre. Usikkerhetsmomentet med størst betydning er anslaget for vekstraten. Dersom man tar hensyn til vekstraten for det siste året, i stedet for gjennomsnittet av de tre siste årene, er vekstraten på 21 %. Legger man denne antagelsen til grunn, vil budsjettkonsekvensene være på om lag 31 millioner kroner i år fem. Dersom man tenker seg at antallet pasienter har stabilisert seg fordi Sativex har vært på markedet en stund, blir budsjettkonsekvensene på om lag 10 millioner kroner i år fem (samme som i 2019).

5.2 Konklusjon budsjettkonsekvenser for legemiddelbudsjettet:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Sativex (THC/CBD) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 10-30 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret, avhengig av om man antar at antallet nye pasienter per år nå har stabilisert seg, eller om man antar at antallet nye pasienter vil fortsette å stige. Budsjettberegningene baserer seg på data for individuell stønad av Sativex de siste fem år med dagens maks AUP priser, men er likevel usikre og forenklete.

6 Oppsummering

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Hovedstudien GWSP0604 (11) er en fase III-studie med «enrichment design» (EERW) som inkluderte 572 MS pasienter uten adekvat lindring av sin eksisterende behandling mot spastisitet. Samtlige pasienter fikk Sativex i 4 uker, og pasienter med $\geq 20\%$ bedring av symptomer på NRS kunne gå videre i den randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte delen av studien.

Klinisk relevant respons var i hovedstudien predefinert som en NRS spastisitetsendring $\geq 30\%$, og norske klinikere vurderer også dette som et relevant behandlingsmål. Henholdsvis 74 % og 51 % av pasientene i Sativex og placebo armene hadde en NRS respons $\geq 30\%$, og denne forskjellen var statistisk signifikant. Studien viste også en statistisk signifikant forskjell i spasmefrekvens, med en forskjell mellom armene på 2,53 spasmer per dag i favør av Sativex hos pasienter som før randomisering hadde en frekvens på 5,3-5,6 spasmer daglig.

Et EERW studiedesign er egnet for å vise effekt av en behandling med mange ikke-respondere. Dette designet har til hensikt å maksimere effekten av Sativex sammenlignet med placebo. Siden det kun er Sativex-respondere som inkluderes i randomisert fase av studien, vil dette resultere i større effekt og kanskje også færre bivirkninger av Sativex sammenlignet med placebo i studien, enn det som kan forventes i klinisk praksis.

Det er erfaring med bruk av Sativex i norsk klinisk praksis siden 2012. Sativex har godkjent indikasjon til pasienter med moderat til alvorlig spastisitet ved MS, men Helfo innvilger i dag individuell stønad kun til pasienter med alvorlige spasmer ved MS. Det er også krav om at søknad om individuell stønad skal være fra spesialist i nevrologi, nevrokirurgi eller fra lege ved tilsvarende sykehusavdeling. I norsk klinisk praksis gis dermed Sativex til en selektert pasientgruppe med mer alvorlige plager enn de pasientene som var inkludert i de kliniske studiene, og som er omfattet av indikasjonen til Sativex. Kliniske eksperter erfarer at pasienter som kan ha særlig nytte av Sativex er pasienter med funksjonssvikt på grunn av spastisitet, pasienter med smertefulle spasmer og pasienter som plages med sedasjon på grunn av høye doser baklofen. De uttaler videre at disse pasientene gjerne opplever bedre bevegelighet og gangfunksjon, mindre smertefulle spasmer og bedre søvnkvalitet ved behandling med Sativex. Dette er utfallsmål som er av klinisk betydning, men som ikke er fanget opp av utfallsmålene som ble brukt i de kliniske studiene. Erfaringene fra klinisk praksis tyder på at det er pasientene med mest alvorlig sykdom og størst forventet nytte som får behandling med Sativex i dag.

Det er en høy andel pasienter som ikke får effekt av Sativex. Ifølge preparatomtalen skal pasientens respons på Sativex evalueres etter 4 ukers behandling. Hvis en klinisk signifikant forbedring i spastisitetsrelaterte symptomer ikke kan observeres, bør behandlingen stanses. I hovedstudien var det 42 % (241 av 572 pasienter) som fikk respons på Sativex etter 4 ukers behandling og valgte å fortsette behandling i randomisert fase av studien. Initiell respons i studien var definert som en forbedring på minst 20 % i spastisitetsrelaterte symptomer på NRS. De kliniske ekspertene anslår at om lag halvparten av pasientene avslutter behandling med Sativex etter noen uker fordi de enten ikke har effekt eller opplever bivirkninger. Data fra Helfo viser at 32 % av pasientene som fikk innvilget individuell stønad for Sativex i perioden 2015-2017 fikk innvilget stønad for en ny periode på ytterligere 2 år. Tilbakemeldingene fra kliniske eksperter og data fra Helfo tyder altså på at behandling med Sativex avsluttes hos pasienter som ikke har nytte av behandlingen.

Behandling med Sativex styres i dag av spesialister som behandler den underliggende MS-sykdommen. Dette bidrar til at behandling med Sativex gis til de pasientene som har mest alvorlige plager og størst forventet nytte, og at behandlingen avsluttes hos pasienter som ikke har nytte. Sativex er et A-preparat, men faren for feilbruk eller misbruk av Sativex vurderes også som liten når behandlingen styres av spesialist.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Legemiddelverket mener at de kliniske studiene av Sativex ikke gir tilstrekkelig grunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Kostnadseffektiviteten av Sativex er derfor ikke beregnet.

Legemiddelkostnaden for Sativex er ca. 4 300 kroner per måned og ca. 53 000 kroner per år (maks AUP inkl mva) for responderende pasienter som behandles > 12 måneder.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Sativex er symptombehandling ved spastisitet hos MS pasienter. Det er grunnsykdommen MS som forårsaker symptomene man vil behandle med Sativex. MS er en kronisk alvorlig sykdom der pasientene kan få en funksjonssvikt som påvirker dem i svært stor grad. Legemiddelverket har ikke utført kvantitative beregninger av alvorlighetsgrad (APT) i denne metodevurderingen.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Legemiddelverket mener det er tvil rundt størrelsen av relativ effekt og dermed også kostnadseffektivitet. Det er imidlertid mindre usikkerhet knyttet til forbruk og kostnader per pasient, ettersom dette er et preparat som har vært i bruk i Norge siden 2012, og hvor man har erfaring med bruk. Forskrivningstall viser også at de færreste pasientene bruker legemiddelet lengre enn to år, noe som tyder på at nytten av behandlingen i et lengre perspektiv kanskje er begrenset.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Legemiddelverket har estimert at å behandle aktuelle pasienter med Sativex (THC/CBD) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 10-30 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret, avhengig av om man antar at antall nye pasienter per år nå har stabilisert seg, eller om man antar at antallet nye pasienter per år vil fortsette å stige. Budsjettberegningene baserer seg på data for individuell stønad av Sativex de siste fem årene med dagens maks AUP priser, men er likevel usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 08-10-2020

Hallstein Husbyn

Enhetsleder

Reidun Os Husteli

Solveig Bryn

Silvia Herdlevær

Saksutredere

Referanser

1. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale for Sativex. 2016.
2. Norsk Legemiddelhåndbok. Kapittel T6.5.1 Multipel sklerose. 2018.
3. Nasjonal kompetansetjeneste for multipel sklerose (MS). Norsk MS-veileder. Hentet fra: <https://helse-bergen.no/norsk-ms-veileder#2-symptomer-ved-ms-og-behandlingsforlop>.
4. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%2020.05.2020.pdf>].
5. Green R et al. Which Symptoms Contribute the Most to Patients' Perception of Health in Multiple Sclerosis? Mult Scler J Exp Transl Clin. 2017;5(3).
6. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten: Okrelizumab til behandling av primær progressiv multipel sklerose 2018 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Ocrevus_PPMS_2018.pdf].
7. Statens legemiddelverk. Single Technology Assessment: Zinbryta (daclizumab) – for the treatment of adults with relapsing forms of multiple sclerosis 2017 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/Z/Zinbryta_RRMS_2016.pdf].
8. Helse Bergen. Spastisitet ved MS. 2016.
9. Medicines and Health Products Regulatory Agency. Public Assessment Report Decentralised Procedure. Sativex Oromucosal Spray 2010.
10. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale for Lioresal. 2019.
11. Novotna A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. European Journal of Neurology. 2011.
12. Collin C. et al. A double-blind, randomized, placebocontrolled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. Neurological Research. 2010;000.
13. Kessels R. et al. Methods for assessing and controlling placebo effects. Statistical Methods in Medical Research. 2019;28:1141-56.
14. Helsedirektoratet. Cannabisekstrakt - Vedlegg 1 til § 5-14 legemiddellisten. Hentet fra: <https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/kapittel-5-stonad-ved-helsetjenester/vedlegg-1-til--5-14-legemiddellisten/virkestoffer/cannabisekstrakt>. 2017.
15. Di Marzo V. et. Centonze D. Placebo Effect in a Multiple Sclerosis Spasticity Enriched Clinical Trial with the Oromucosal Cannabinoid Spray (THC/CBD): Dimensions and Possible Causes. CNS Neuroscience & Therapeutics. 2015:1-7.
16. Oreja-Guevara C. et al. Observational Safety Study of THC:CBD Oromucosal Spray (Sativex) in Multiple Sclerosis Patients with Spasticity. Clin Exp Pharmacol. 2015;5.
17. Flachenecker PH, T; Zettl, UK. Nabiximols (THC/CBD Oromucosal Spray, Sativex®) in Clinical Practice – Results of a Multicenter, Non-Interventional Study (MOVE 2) in Patients with Multiple Sclerosis Spasticity. Eur Neurol. 2014;71:173-81.
18. Collin C. et al. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. European Journal of Neurology. 2007;14:290-6.
19. Wade D. T et al. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebocontrolled study on 160 patients. Multiple Sclerosis. 2004;10:434-41.

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent



Copenhagen 30-09-2020

Additional facts to consider when assessing the value of Sativex in Norwegian clinical practice Almirall's statement to "Hurtig metodevurdering av Sativex" (2020)

Almirall Aps greatly appreciates the opportunity to provide a hearing statement regarding Legemiddelverkets report "Hurtig metodevurdering av Sativex" from 2020. The benefit of Sativex has been demonstrated well beyond individual level, in clinical trials with properly dimensioned samples, and further in larger observational studies. The treatment is currently a valuable long-term help for a significant number of Norwegian MS patients suffering from debilitating spasticity and associated symptoms. Related to Legemiddelverkets report, we believe it is essential to consider a number of additional facts in order to properly assess the value of Sativex in Norwegian clinical practice. These facts are provided below categorized by topic:

Lack of abuse potential: Sativex is a completely standardized and GxP regulated medicine (Sativex SmPC), which produces low and very stable THC plasma levels compared to herbal cannabis use (Stott et al., EFNS 2008). Thus, Sativex does not exhibit relevant psychostimulant effects (Collin et al. Eur J Neurol 2007, Sativex SmPC), and consequently, no abuse or dependence cases have been reported to date after >120000 patient/years of exposure across 25 countries (Sativex PBRER report 2020).

Trial period: The "enrichment design" employed in the pivotal phase three trial (GWSP0604) described in detail in the report is completely in line with the approved label of Sativex, where a trial period of four weeks is requested. The early identification of the treated subjects who are able to respond to the medication or not throughout the trial period allows a better resource use, avoiding the continued prescription of the medication for undefined time in those without early response. Thus, the nature of the trial period is ethical and cost-saving by avoiding exposure of patients without improvement to a medication longer than absolutely necessary. In daily clinical practice, the four week trial is implemented without problems by MS specialists and patients (Patti et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016).

Sativex position in clinical guidelines: In contrast to Norway, Scandinavian as well as international medical guidelines on MS spasticity management exists, positioning Sativex as a valid option for MS-spasticity patients, who have not responded adequately to first-line anti-spasticity medications (Otero-Romero et al. Mult Scler 2016; Danish guidelines¹; Swedish guidelines²).

New evidence: In addition to GWSP0604, a new phase IV trial has been conducted, which further demonstrates the efficacy and tolerability of Sativex on spasticity and associated symptoms (Markova et al. Int J Neurosci. 2019). The main design difference from GWSP0604 is the addition of a wash-out period, which minimizes the trial period carry-over effect into the randomized phase, for a more accurate dimensioning of the therapeutic gain vs. placebo. Additionally, the trial allowed dose-optimization of first line anti-spastic medication throughout the study period. Importantly, patients enrolled in this trial had received baclofen (99.0%) and/or tizanidine (89.0%) as prior antispasticity medication, and 25 % received physiotherapy during the trial. These figures corresponds with MS spasticity patients in Norwegian clinical practice. Finally, the mean number of doses in the Sativex treatment arm was 7.3 compared to 8.3 sprays/day in GWSP0604. Study sub-group analyses confirmed that Sativex can bring significant benefits in spasticity and associated symptoms regardless of the baseline spasticity duration, intensity (moderate or severe) or disability (Meuth et al. Int J Neurosci. 2020)

A plethora of real world evidence from clinical registries has also been published in the last years, which confirms the effectiveness and safety of Sativex (e.g. Patti et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016; Chisari et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020; Etges et al. Ther Clin Risk Manag 2016; etc). Across these reports, the mean dose among Sativex patients is consistently 5.4-6.9 spray/day, which is lower than in GWSP0604 and closer to the aforementioned SAVANT clinical trial (7.3 sprays/day).

Budget impact: In the report, a mean dose of 8.3 sprays/day from GWSP0604 is used for cost calculations (section 4.2). Given the fact that a newer clinical trial as well several observational studies reflecting real daily practice report a lower mean dose per day, this dose is unsuitable for these calculations. At maximum the mean dose of 7.3 sprays/day from the newer SAVANT trial should be used, which is a conservative estimate given the fact that the highest dose reported in observational studies is 6.9 sprays/day. Using these more appropriate estimates, the monthly price per patient as well as budget impact provided in the report should be decreased by 12 to 17 %.

For calculations on costs per responder (section 4.2), Legemiddelverket moreover assumes that only half of patients treated with Sativex in 2019 are responders, which is not an accurate estimate for the following reasons. There is an increase of 49 Sativex from 2018 to 2019 (402-353 patients). Additionally, a number of patients who have been treated for a longer time period plausibly discontinued treatment in 2019, and a fair yearly drop-out estimate is 20 % equaling 80 patients (Chisari et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020). It is appropriate to assume that half of all new patients initiating Sativex treatment will respond after the 4-week trial period. By using this fraction, a total of 258 patients are likely to have started treatment in 2019 ((49+80)/50%) in order to arrive at the net increase of 49 patients. Half of these were likely non-responders corresponding to 129 patients. Thus, 273 patients of the total 402 patients in 2019 should be considered responders, which equals a cost per responder of 35.994 NOK (9.826.228 NOK / 273 patients).

¹Danish Neurological Society: <https://neuro.dk/wordpress/nbnv/generelt-om-symptomatisk-ms-behandling/>

²The Swedish MS Association: <https://www.mssallskapet.se/wp-content/uploads/2019/03/Spasticitet.pdf>