

Tetrahidrocannabinol-Cannabidiol

En el tratamiento de la espasticidad de la EM

Informe de la Comisión de Farmacia

HOSPITAL REINA SOFÍA CÓRDOBA

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial:	Sativex [®]
Presentaciones:	E/3 frascos de 10ml
Laboratorio:	GW Pharma LTD
Precio adquisición:	PVL+ IVA= 457.6 €.
Grupo Terapéutico:	N02BG10. Otros analgésicos

2.- Solicitud:

Dr. Fernando Sánchez López. Jefe Sección UGC Neurología. Fecha solicitud: 15 marzo 2011

3.- Justificación y Resumen del informe:

3.1 Resumen de las ventajas aportadas por el solicitante en la GINF:

- El tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) incluye la modificación de la enfermedad, el tratamiento de las recaídas y el control de los síntomas. Uno de estos síntomas es la espasticidad, cuyo tratamiento persigue aliviar el dolor y las molestias, mejorar el uso de las extremidades y la destreza, mejorar o mantener la capacidad funcional y la calidad de vida, y reducir la carga sobre los cuidadores.
- La espasticidad se trata con fisioterapia y farmacoterapia. Los fármacos más usados son el baclofeno oral, tizanidina, benzodiacepinas, dantroleno y gabapentina. Si la espasticidad es focal, suelen tener poca eficacia. Se emplean en la espasticidad de extremidades inferiores, pero cuando no consiguen resultados se plantea la posibilidad de emplear baclofeno intratecal, opción más compleja y costosa. En definitiva, los tratamientos disponibles frente a la espasticidad no consiguen siempre resultados satisfactorios, y aquellos pacientes inicialmente bien controlados pueden requerir nuevas estrategias a medida que la enfermedad progresa.
- Los cannabinoides tienen efectos sobre la espasticidad, identificándose el tetrahidrocannabinol (THC) como el agente más importante. Recientes estudios han investigado el cannabidiol (CBD), que no es psicotrópico, pero tiene propiedades medicinales y parece atenuar los efectos psicotrópicos y sedantes del THC, facilitando los efectos terapéuticos mediados por los cannabinoides. La formulación de ambos en proporción 1:1 en spray oral (Sativex[®]) ha demostrado un perfil beneficio/riesgo favorable en pacientes resistentes al tratamiento habitual de la espasticidad, reduciendo el riesgo de efectos psicotrópicos y de dependencia.

3.2. Resumen del informe

- Se trata de un fármaco que ha logrado resultados de un perfil beneficio/riesgo suficientes para su aprobación, pero cuyo beneficio real es modesto, suponiendo un alto coste, teniendo en cuenta además la prevalencia e incidencia de pacientes candidatos a tratamiento.
- La alternativa de emplear en estos pacientes baclofeno intratecal, más costoso aún y complejo, está recogida en la ficha del medicamento. En tal caso, el empleo de los cannabinoides podría ser considerado, pero no nos consta que baclofeno intratecal se esté empleando en nuestro centro para estos pacientes, por lo que los cannabinoides no vendrían a sustituirlo.
- La CFT acuerda su inclusión como D-2: uso restringido a la propia indicación registrada: tratamiento adicional para la mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (EM) que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento.
 - La solicitud de dispensación se haría a través del impreso de uso restringido donde se hará constar los fármacos que se han empleado para tratar la espasticidad, debiendo haber empleado baclofeno y tizanidina como mínimo, así como la valoración de la espasticidad del paciente en la escala NRS >4.
 - Se dispensaría medicación para 4 semanas. Para su continuación, deberá enviarse en el impreso de solicitud el nuevo valor de la escala NRS, donde la mejoría lograda deberá ser al menos de un 20% sobre el valor inicial.
 - Sin esta información no se dispensará la medicación.
 - A final de año deberá presentarse un informe de evaluación de su uso.

4.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación:

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

Mecanismo de acción: Como parte del sistema endocannabinoide (SEC) humano, los receptores de cannabinoides CB1 y CB2 se encuentran predominantemente en las terminaciones nerviosas, donde intervienen en la regulación retrógrada de la función sináptica. El THC actúa como agonista parcial en los receptores CB1 y CB2, imitando los efectos de los endocannabinoides, que pueden modular los efectos de los neurotransmisores. En modelos animales de EM y espasticidad, los agonistas de los receptores CB han reducido la rigidez de las extremidades y mejorado la función motora. Los antagonistas CB evitan estos efectos y los ratones con CB1 inactivados muestran una espasticidad más grave. En el modelo de ratón con encefalomiелitis autoinmune experimental crónica recurrente, Sativex produjo una reducción de la rigidez en las extremidades posteriores dosis-dependiente.

Posología, forma de preparación y administración: La pulverización debe realizarse en diferentes lugares de la superficie bucal, alternando el lugar de aplicación. La determinación de la dosis óptima puede tardar hasta dos semanas y pueden producirse efectos indeseables durante este período, principalmente mareos. Estas reacciones suelen ser de carácter leve y desaparecen en pocos días. El médico debe considerar mantener o reducir la dosis actual, o interrumpir el tratamiento, al menos temporalmente, en función de la gravedad e intensidad de las reacciones.

Será necesario un período de ajuste de la dosis para alcanzar la dosis óptima. La cantidad y momento de las pulverizaciones variarán según el paciente.

El número de pulverizaciones debe aumentarse cada día de acuerdo con las pautas proporcionadas en la tabla siguiente. La dosis de la tarde/noche debe administrarse en cualquier momento entre las 16 h y la hora de acostarse. Cuando se introduzca la dosis de la mañana, debe administrarse en cualquier momento entre la hora de levantarse y el mediodía. El paciente puede incrementar gradualmente la dosis en una pulverización al día, hasta un máximo de 12 pulverizaciones al día, hasta lograr un alivio óptimo de los síntomas. Deben dejarse transcurrir como mínimo 15 minutos entre cada pulverización.

Día	Número de pulverizaciones por la mañana	Número de pulverizaciones por la noche	(Número total de pulverizaciones al día)
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

Mantenimiento: Después del período de ajuste de la dosis, se recomienda que los pacientes mantengan la dosis óptima alcanzada. La dosis media en los fue de ocho pulverizaciones al día. Una vez alcanzada la dosis óptima, los pacientes pueden distribuir las pulverizaciones a lo largo del día según su respuesta y tolerabilidad individuales. Puede ser apropiado volver a realizar un ajuste ascendente o descendente de la dosis si se producen cambios en la gravedad del estado del paciente, modificaciones de la medicación concomitante o si se desarrollan reacciones adversas problemáticas. Las dosis superiores a 12 pulverizaciones al día no son recomendables y sólo deben tenerse en consideración en caso de que los beneficios potenciales sean mayores que los riesgos.

Farmacocinética

Absorción. Tras la administración de Sativex (cuatro pulverizaciones), tanto THC como CBD se absorben rápidamente y se detectan en el plasma al cabo de 15 minutos después de una única administración bucal. Con Sativex se alcanzó una C_{\max} media de aproximadamente 4 ng/ml unos 45-120 después de la administración de una única dosis de 10,8 mg de THC y en general se toleró bien, con poca evidencia de psicoactividad significativa.

	C_{\max} de THC ng/ml	T_{\max} de THC minutos	AUC _(0-t) de THC ng/ml/min
Sativex (proporciona 21,6 mg de THC)	5,40	60	1.362
Extracto de THC vaporizado inhalado (proporciona 8 mg de THC)	118,6	17,0	5.987,9
Cannabis fumado* (proporciona 33,8 mg de THC)	162,2	9,0	No hay datos

Distribución. Los cannabinoides son altamente lipófilos, por lo que se absorben y se distribuyen rápidamente en la grasa corporal. Las concentraciones resultantes en sangre tras la administración bucal de Sativex son inferiores a las obtenidas al inhalar la misma dosis de THC, debido a que la absorción es más lenta y la redistribución por los tejidos grasos es rápida. THC y CBD pueden almacenarse durante un período de hasta cuatro semanas en los tejidos grasos, desde donde son lentamente liberados a niveles subterapéuticos al torrente circulatorio.

Metabolismo y eliminación

THC y CBD son metabolizados en el hígado. La eliminación de cannabinoides orales del plasma es bifásica, con una semivida inicial de aproximadamente cuatro horas, y semividas de eliminación terminales del orden de 24 a 36 horas, o más, debido a su acúmulo en tejidos grasos.

5.- Evaluación de la eficacia:

El estudio pivotal que responde a la indicación autorizada es el de Novotna et al, publicado en Eur J Neurol 2011. Previamente se dispone de los resultados de otros ensayos clínicos publicados y comentados en la propia Ficha Técnica, que reproducimos a continuación:

Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S, Sativex Spasticity in MS Study Group. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. Eur J Neurol 2007; 14 (3): 290-6.

Es el primer ensayo de fase III doble ciego, controlado con placebo, durante un período de tratamiento de 6 semanas. Se randomizaron (2:1) 189 pacientes a recibir dosis de cannabinoides (n=124) o placebo (n=65).

La variable principal fue el cambio registrado de forma diaria por el paciente en una escala numérica graduada (NRS). La diferencia respecto a placebo alcanzó significación estadística (p=0.048), pero la diferencia entre tratamientos, de 0,5 a 0,6 puntos en la escala NRS de 0 a 10 puntos, supone una relevancia clínica cuestionable. El brazo con cannabinoides redujo en 1.18 la media basal en la escala que era 5.49 puntos, y el brazo placebo en 0.63 puntos, teniendo un valor medio basal de 5.39.

En un análisis de respondedores, el 40% de los pacientes que recibieron Sativex y el 22% de los que recibieron placebo respondieron al tratamiento utilizando el criterio de reducción superior al 30% en la puntuación de una escala numérica graduada. Se observó una tendencia a favor de Sativex en los criterios secundarios de eficacia, incluida la escala de Ashworth modificada, pero ninguno de ellos alcanzó significación estadística.

Table 2 Secondary endpoint and dosing results

Measure	Change in mean from base-line to visit 4		Difference (95% CI)	SE	P-value
	CBM	Placebo			
Ashworth	-0.64	-0.53	0.11 (-0.29, 0.07)	0.09	0.218
Spasm frequency	-0.39	-0.22	0.17 (-0.39, 0.06)	0.11	0.141
Motricity Index (legs)	5.71	1.85	3.86 (-0.06, 7.78)	1.99	0.054
Motricity Index (arms*)	3.91	2.61	1.30 (-7.47, 10.07)	4.33	0.766

Table 3 Treatment emergent adverse events compared with treatment related adverse events experienced by greater than four subjects receiving CBM compared with placebo

Preferred term	All causality number and percentage of subjects	
	CBM (n = 124)	Placebo (n = 65)
Dizziness	40 (32.3)	7 (10.8)
Fatigue	13 (10.5)	4 (6.2)
Urinary tract infection	13 (10.5)	6 (9.2)
Dry mouth	11 (8.9)	4 (6.2)
Balance impaired	9 (7.3)	1 (1.5)
Nausea	9 (7.3)	4 (6.2)
Headache	8 (6.5)	4 (6.2)
Diarrhoea	7 (5.6)	2 (3.1)
Oral pain	6 (4.8)	7 (10.8)
Somnolence	6 (4.8)	1 (1.5)
Confusion	6 (4.8)	2 (3.1)
Depressed mood	6 (4.8)	0
Constipation	5 (4.0)	1 (1.5)
Disorientation	5 (4.0)	1 (1.5)
Dysgeusia	5 (4.0)	1 (1.5)
Disturbance in attention	4 (3.2)	0
Euphoric mood	4 (3.2)	2 (3.1)
Vision blurred	4 (3.2)	0
Weakness	4 (3.2)	1 (1.5)
Pain in limb	4 (3.2)	1 (1.5)

Los efectos adversos fueron leves o moderados, con una baja tasa de abandonos. Principalmente los EA fueron o bien intoxicaciones o reacciones en el lugar de aplicación, y ocurrieron en la primera semana mayoritariamente. Ocurrieron en mayor porcentaje en el grupo de cannabinoides.

Collin C, Ehler E, Wabertzinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K, Notcutt W et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res* 2010; 32 (5):451-9.

Se trata de estudio de fase III, doble ciego, de 14 semanas de duración, controlado con placebo, en 337 pacientes con EM y espasticidad no aliviada con la medicación habitual.

La variable principal fue el cambio en la escala NRS, donde no se logró mostrar un efecto terapéutico significativo aunque la mayoría de criterios de valoración mostraron una tendencia a favor de Sativex. La diferencia respecto al placebo fue de 0,2 puntos en la escala NRS.

Resultados:

Variable		THC-CNB	Placebo	Diferencia	p
Variación en la escala NRS	ITT	-1.05	-0.82	0.23	ns
	PP	-1.30	-0.84	0.46	p=0.035
Escala Ashworth		-2.17	-2.01	-0.16	ns
Índice Barthel (vida diaria)		-0.43	-0.27	-0.15	ns

Se postuló que en los análisis de cambios medios un efecto terapéutico clínicamente importante en algunos pacientes estaba siendo enmascarado parcialmente por los datos de los pacientes que no respondieron, y que los resultados de la población *per protocol* (PP) sí favorecerían a Sativex. Sin embargo, hemos de tener en cuenta que la población por ITT es la que debe ser tomada en cuenta en un estudio de superioridad, y la PP en uno de no inferioridad. En este caso debemos exigir que el fármaco en investigación sea superior a placebo, por lo que el análisis que debe contar es el de intención de tratar.

Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O 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. *Eur J Neurol* 2011. Doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.003328x

Ensayo de fase III incorporó un período inicial de prueba formalizado de 4 semanas de tratamiento previo a la aleatorización. El objetivo del ensayo era evaluar el beneficio del tratamiento continuado para los pacientes que alcanzan una respuesta inicial al tratamiento.

Un total de 572 pacientes con EM y espasticidad resistente recibieron Sativex simple ciego durante cuatro semanas. Tras cuatro semanas de tratamiento activo, **241 cumplieron el criterio de inclusión** de una reducción de al menos el 20% en la escala NRS para síntomas de espasticidad con un cambio medio desde el inicio del tratamiento de -3,0 puntos. A continuación, estos pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para seguir recibiendo la medicación activa o bien para cambiar a placebo durante la fase de doble ciego de 12 semanas, con un tratamiento total de 16 semanas.

Durante la fase de doble ciego, los pacientes que recibieron Sativex en general mantuvieron la mejoría de los síntomas alcanzada durante el período inicial de tratamiento de 4 semanas (el cambio medio respecto a la aleatorización en la escala NRS fue de -0,19), mientras que los pacientes que cambiaron a placebo empezaron a retroceder a los niveles previos al tratamiento (el cambio medio en la escala NRS fue de +0,64). La diferencia entre los grupos de tratamiento fue de 0,84 (IC del 95%: -1,29, -0,40).

Entre los pacientes que presentaron una reducción del 20% respecto al inicio en la puntuación de la escala NRS a la semana 4 y continuaron en el ensayo para recibir el tratamiento aleatorizado, el 74% (con Sativex) y el 51% (con placebo) alcanzaron una reducción del 30% a la semana 16.

En cuanto a las variables secundarias durante la fase aleatorizada de 12 semanas, la mayoría de ellas mostraron un patrón similar en la puntuación de la escala NRS; los pacientes que continuaron con Sativex mantuvieron la mejoría observada en el período inicial de tratamiento de 4 semanas, mientras que los pacientes que cambiaron a placebo empezaron a retroceder a los niveles previos al tratamiento:

Table 3 Summary of primary and secondary efficacy results (Phase B), comparing mean values of Nabiximols vs placebo, from baseline to end of treatment

Variable	Summary of primary and secondary efficacy end-points – double-blind phase (Phase B)			
	Nabiximols (mean)	Placebo (mean)	Treatment difference	P-value
Spasticity NRS	-0.19	0.64	-0.83	0.0002
30% responder	0.74	0.51	0.23	0.0003
50% responder	0.45	0.33	0.12	0.0612
Spasm frequency	-0.03	2.56	-2.53	0.005
Sleep disruption NRS	-0.13	0.75	-0.88	< 0.0001
Modified Ashworth scale	0.08	1.83	-1.75	0.094
Motricity index				
Arm	-10.50	-8.58	-1.92	0.630
Leg	-3.24	-4.21	0.97	0.439
Timed 10-m walk	-0.13	3.22	-3.34	0.069
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
SF-36				
Physical functioning	0.30	0.76	-0.46	0.782
Role physical	-0.31	0.98	-1.30	0.658
Bodily pain	-0.05	-5.06	5.01	0.060
General health	1.20	-0.12	1.32	0.442
Vitality	-1.17	-3.35	2.19	0.306
Social functioning	-0.97	-0.32	-0.65	0.840
Role emotional	-1.26	1.53	-2.78	0.343
Mental health	-2.20	-2.94	0.74	0.683
	95% confidence interval			
	Lower	Upper		
Barthel ADL index	1.223	3.446	2.04	0.0067
SGIC	1.075	2.698	1.70	0.023
CGIC – impression of function	1.297	4.443	2.40	0.005
CGIC – Ease of transfer	0.973	3.301	1.79	0.061
PGIC	1.232	3.112	1.96	0.005

NRS, Numeric Rating Scale.

Los resultados de la variable principal del ensayo en la fase B alcanzan la significación estadística, definida en el diseño del ensayo en 0.75 unidades de diferencia entre el tratamiento y placebo (diferencia alcanzada=0.84).

Algunas dudas pueden ser:

-La diferencia frente a placebo, en una escala de 0-10, ¿puede considerarse clínicamente relevante una diferencia de 0.75 unidades, aunque lo sea estadísticamente?

-Esta diferencia en el primer ensayo clínico de 6 semanas, fue de 0.6 puntos, estadísticamente significativa, y de dudosa relevancia clínica, ya cuestionado en la propia ficha técnica. Es probable que en este ensayo hubiese sido similar de no haber tenido el diseño de las fases A y B, pues los resultados frente a placebo se hacen con los pacientes que ya han respondido al tratamiento y no con todos, pues a la fase B no pasan los no respondedores. Es decir, es una especie de resultados *per protocol* y no *por intención de tratar*. Los autores defienden este diseño porque es más aproximado a la realidad y permite confirmar si hay diferencias frente a placebo.

En la Ficha Técnica se comenta el beneficio del tratamiento continuado a largo plazo, que se demostró en un estudio de retirada aleatorizado, con grupos paralelos y controlado con placebo en pacientes tratados con Sativex a largo plazo. Se incluyó a 36 pacientes con una duración media de uso de Sativex antes del ensayo de 3,6 años. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para continuar el tratamiento con Sativex o cambiar a placebo durante 28 días. La variable principal fue el tiempo transcurrido hasta el fracaso terapéutico, definido como el tiempo desde el primer día de tratamiento aleatorizado hasta un aumento del 20% en la escala NRS o la retirada prematura del tratamiento aleatorizado. Un 44% de los pacientes que recibieron Sativex y un 94% de los pacientes que recibieron placebo experimentaron fracaso terapéutico, y el índice de riesgo (*Hazard Ratio*, HR) fue de 0,335 (IC del 95%: 0,16, 0,69), que representó una reducción del riesgo del 65% con el tratamiento continuado.

6.- Evaluación de la seguridad

Descripción de los efectos adversos más significativos

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante las primeras cuatro semanas de exposición fueron mareos (presentes principalmente durante el período de ajuste de la dosis inicial) y fatiga. Estas reacciones son normalmente de carácter leve a moderado y remiten en pocos días, incluso si se continúa con el tratamiento. Cuando se utilizó la pauta de ajuste de la dosis recomendada, la incidencia de mareos y fatiga en las primeras cuatro semanas fue mucho menor.

	RA frecuentes >1/100 a <1/10	RA poco frecuentes >1/1000 a <1/100
Infecciones		Faringitis
Trastornos del metabolismo y nutrición	Anorexia, aumento del apetito	
Trastornos psiquiátricos	Depresión, desorientación, disociación, euforia	Alucinaciones, ilusiones, paranoia, ideación suicida, percepción delirante
Trastornos del sistema nervioso	Amnesia, alteración del equilibrio, de la atención, disartria, disgeusia, letargia, alteración de la memoria, somnolencia	Síncope
Trastornos oculares	Visión borrosa	
Trastornos cardíacos		Palpitaciones, taquicardia
Trastornos vasculares		Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	estreñimiento, diarrea, boca seca, glosodinia, ulceración de la boca, náuseas, molestias en la boca, dolor bucal, vómitos	dolor abdominal (superior), cambio de color de la mucosa oral, alteración oral, exfoliación de la mucosa oral, estomatitis, cambio de color de los dientes
Trastornos generales y en el lugar de administración	dolor en la zona de aplicación, astenia, sensación anormal, sensación de embriaguez, malestar general	irritación en la zona de aplicación
Lesiones traumáticas	Caídas	

En un estudio diseñado para identificar su potencial adictivo, una dosis de 4 pulverizaciones seguidas de Sativex no fue significativamente distinta de placebo. Dosis superiores de Sativex, de 8 a 16 pulverizaciones seguidas, mostraron un potencial adictivo comparable al de dosis equivalentes de dronabinol, un cannabinoide sintético. La función cognitiva (memoria a corto plazo, tiempo de reacción en la elección y atención dividida) no se vio afectada por Sativex a las dosis probadas en este estudio. En un estudio del intervalo de QTc, una dosis de Sativex de 4 pulverizaciones en 20 minutos dos veces al día se toleró bien, pero una dosis considerablemente supraterapéutica de 18 pulverizaciones en 20 minutos dos veces al día dio lugar a una psicoactividad significativa y deterioro cognitivo.

7.- Evaluación del coste

7.1. Coste Eficacia incremental

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Referencia	VARIABLE evaluada	Comparador	Dif Eficacia (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Coste incremental 12 semanas	CEI (IC95%)
Novotna et al 2011	% pacientes respondedores 12 semanas (v secundaria)	Placebo	23% (11-35%)	5 (3-10)	1.371 €	6.855 € (4.113 –13.710)

Según los datos de eficacia del estudio pivotal de Novotna y el coste del tratamiento calculado, por cada paciente adicional que consiga una respuesta en la semana 12 de tratamiento, el coste adicional estimado es de **6.855 €**, aunque también es compatible con un CEI de 4.113 € y 13.710 €.

7.2. Impacto económico

Aunque la dosis es variable y requiere ajuste, podemos asumir una media de 457 euros/mes= 5.500 euros/año por paciente.

La estimación de coste, según los datos de prevalencia e incidencia aportados por el solicitante, y una respuesta previsible aproximada del 50% de los pacientes, según el ensayo clínico de Novotna, sería:

	n	Coste (euros)
Tratamiento 1 mes	1	457
Prevalencia	50	22.850
Respuesta aproximada	50%	-
Coste 11 meses	25	125.675
Coste total	50 pacientes	148.525

Anualmente, son 5 pacientes candidatos más. Esto supondría adicionalmente al año 14.852 euros.

8.- Conclusiones

EFICACIA.

La mejora en la espasticidad se demostró frente a placebo en aquellos pacientes que tras 4 semanas habían respondido satisfactoriamente, lo que se definió estadísticamente como superar una mejoría media de 0.75 unidades de la escala NRS (0-10 unidades). El resultado que se encontró en los pacientes que habían respondido frente a placebo fue de una diferencia en la escala de 0.84 unidades .

SEGURIDAD.

Es un fármaco bien tolerado, con pocos abandonos. Los efectos adictivos, teniendo en cuenta la dosis y forma de administración no se han descrito.

PAUTA.

La pauta de dosificación y sobre todo la vía oral, resulta adecuada, y mejor en caso de que la alternativa sea intratecal.

COSTE.

Supone un alto impacto económico.

9.- Bibliografía

1. Ficha Técnica de Sativex®. GW Pharma. Consultado abril 2011.
2. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S, Sativex Spasticity in MS Study Group. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. Eur J Neurol 2007; 14 (3): 290-6.
3. Collin C, Ehler E, Waberszinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K, Notcutt W et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. Neurol Res 2010; 32 (5):451-9.
4. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O 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. Eur J Neurol 2011. Doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.003328x