

# Mevatyl® para o tratamento sintomático da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla

---

Documento principal  
Março/2020

**Peter Serafini**

**Head de acesso ao mercado**

# SUMÁRIO

---

<b>RESUMO EXECUTIVO</b>	<b>6</b>
<b>1. RACIONAL DA TERAPIA</b>	<b>8</b>
1.1 <i>Condição clínica</i>	8
1.2 <i>Terapia</i>	10
<b>2. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS</b>	<b>11</b>
2.1. <i>Pergunta</i>	11
2.2. <i>Critérios de elegibilidade</i>	12
2.3. <i>Busca de evidências</i>	13
2.4. <i>Seleção de estudos, extração de dados e avaliação das evidências</i>	13
2.5. <i>Resultado da revisão sistemática e avaliação crítica da evidência</i>	14
2.5.1. Revisões sistemáticas: características gerais	15
2.5.2. Revisões sistemáticas: qualidade metodológica	17
2.5.3. Ensaio clínico: características gerais	18
2.5.4. Ensaio clínico: qualidade metodológica	21
2.5.5. Avaliação da qualidade da evidência	22
2.5.6. Síntese das evidências científicas	23
2.5.7. Outras evidências: estudos observacionais	27
2.6. <i>Conclusões</i>	30
<b>3. DOMÍNIO ECONÔMICO</b>	<b>31</b>
3.1 <i>Análises de custo-efetividade e custo-utilidade</i>	31
3.1.1 População	32
3.1.2 Intervenção e comparadores	32
3.1.3 Desfechos - Medidas de efetividade	34
3.1.4 Modelo escolhido	34
3.1.5 Parâmetros e utilidade	35
3.1.6 Perspectiva	36
3.1.7 Custos	36
3.1.8 Análise de sensibilidade probabilística multivariada	37
3.1.9 Resultados e discussão	38
3.2 <i>Análise de impacto orçamentário</i>	42
3.2.1 População	42
3.2.2 Dinâmica de mercado	43
3.2.3 Horizonte temporal	44
3.2.4 Perspectiva	44
3.2.5 Custos	44
3.2.6 Suposições	44
3.2.7 Resultados	45
<b>4. RECOMENDAÇÕES FINAIS</b>	<b>48</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>49</b>
<b>APÊNDICES</b>	<b>53</b>
<i>APÊNDICE I – Estratégias de buscas</i>	53
<i>APÊNDICE II – Busca de recomendações em agências de ATS</i>	54
<i>APÊNDICE III – Processo de seleção de estudos</i>	55
<i>APÊNDICE IV – Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra</i>	56
<i>APÊNDICE V – Avaliação de confiança na evidência</i>	58

# LISTA DE TABELAS

---

Tabela 1. Acrônimo PICOS da revisão sistemática .....	12
Tabela 2. Características das revisões sistemáticas .....	16
Tabela 3. Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas com meta-análises (ROBIS)...18	
Tabela 4. Características dos ensaios clínicos randomizados .....	20
Tabela 5. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (RoB 2.0). .....	21
Tabela 6. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE). .....	22
Tabela 7. Características dos estudos observacionais .....	28
Tabela 8. Características do modelo de análise de custo-efetividade .....	32
Tabela 9. Terapias alternativas oferecidas pelo SUS para aliviar sintomas de espasticidade .33	
Tabela 10. Terapia medicamentosa padrão estabelecida – média de consumo .....	33
Tabela 11. Probabilidades por ciclo no modelo .....	35
Tabela 12. Valores de utilidade para o modelo .....	35
Tabela 13. Dados de hospitalização utilizados no modelo .....	36
Tabela 14. Custos mensais com tratamento com Mevatyl® .....	36
Tabela 15. Custos mensais com tratamento com terapia padrão (medicamentos) .....	36
Tabela 16. Custos mensais com tratamento com terapia padrão (fisioterapia).....	37
Tabela 17. Custos por hospitalização .....	37
Tabela 18. Resultados determinísticos da análise de custo-utilidade .....	38
Tabela 19. Resultados determinísticos da análise de custo-efetividade (mês com doença controlada).....	38
Tabela 20. Estimativa da população elegível ao tratamento com Mevatyl® (ano-base 2020) 43	
Tabela 21. Market share utilizado no caso base e caso alternativo .....	44
Tabela 22. Impacto orçamentário ao longo de cinco anos com incorporação de Mevatyl® (caso-base) (R\$) .....	46
Tabela 23. Impacto orçamentário ao longo de cinco anos com incorporação de Mevatyl® (caso-alternativo) (R\$) .....	47

## LISTA DE FIGURAS

---

Figura 1. Forest plot da comparação Sativex versus placebo para desfecho de redução de espasticidade .....	25
Figura 2. Forest plot da comparação Sativex versus placebo para desfecho de incidência de ao menos um evento adverso.....	25
Figura 3. Forest plot da comparação Sativex versus placebo para desfecho de tolerabilidade .....	26
Figura 4. Modelo de estados transicionais .....	35
Figura 5. Modelo probabilístico de custo-utilidade com disposição a pagar (R\$ 30 mil) .....	39
Figura 6. Modelo probabilístico de custo-utilidade com disposição a pagar (R\$ 90 mil) .....	39
Figura 7. Modelo probabilístico de custo-efetividade com disposição a pagar (R\$ 30 mil) ....	39
Figura 8. Modelo probabilístico de custo-efetividade com disposição a pagar (R\$ 90 mil) ....	40
Figura 9. Esquema da análise de impacto orçamentário .....	42
Figura 10. Estimativa da população elegível ao tratamento para espasticidade no primeiro ano (ano-base 2020).....	43
Figura 11. Impacto orçamentário do caso-base (R\$).....	46
Figura 12. Impacto orçamentário do caso-alternativo (R\$) .....	47

# LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

---

<b>Sigla/Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>ATS</b>	Avaliação de tecnologias em saúde
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CBD</b>	Canabidiol
<b>CONITEC</b>	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
<b>NICE</b>	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>THC</b>	$\Delta$ 9-tetraidrocanabinol

# RESUMO EXECUTIVO

<b>Título</b>
Mevatyl® para o tratamento sintomático da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla
<b>Descrição da terapia</b>
Mevatyl® é um fitofármaco que contém os princípios ativos $\Delta$ 9-tetraidrocanabinol (THC) e Canabidiol (CBD) nas doses fixas de 2,7 mg e 2,5 mg, respectivamente (Nabiximols). Ele atua como relaxante muscular oral de ação periférica, sendo administrado via pulverização bucal (formulação em <i>spray</i> ).
<b>População-alvo</b>
Mevatyl® é indicado como terapia adjuvante para tratamento dos sintomas de pacientes adultos com espasticidade moderada a grave devido à esclerose múltipla
<b>Justificativa</b>
A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica e autoimune do sistema nervoso central que provoca alterações na condução do impulso nervoso por processos de desmielinização. Essa doença afeta cerca de 40 mil indivíduos no Brasil. A espasticidade, uma alteração do tônus muscular que leva à prejuízo da função motora, é uma das condições mais associadas à EM, afetando cerca de 50-75% dos pacientes em diferentes graus. Os pacientes podem apresentar dor, contraturas, deformidades osteomusculares. A estratégia recomendada para tratamento da espasticidade associada à EM inclui terapias farmacológicas, como relaxantes musculares orais de ação periférica, dentre os quais pode ser utilizado o Mevatyl®
<b>Descrição da evidência científica</b>
Através de uma revisão sistemática, foram reunidas evidências de diversos estudos (revisões sistemáticas e meta-análise, ensaios clínicos randomizados) sobre o perfil de eficácia e segurança de Mevatyl® (Nabiximols; THC:CBD em formulação <i>spray</i> ) para tratamento de espasticidade moderada à grave associada à EM em adultos. Os resultados demonstram, no geral, que o fármaco reduz significativamente sintomas de espasticidade pela escala subjetiva NRS ( <i>Numeric Rating Scale</i> ), em curto e longo prazos, quando comparado ao placebo. A proporção de pacientes respondedores ao tratamento com o fármaco variou entre 40 a 80%. Em períodos superiores a três meses, também se observa redução da espasticidade produzida pelo medicamento de acordo com escalas de <i>Ashworth</i> e <i>Modified Ashworth Scale</i> (MAS). A taxa geral de incidência de ao menos um evento adverso com uso de Nabiximols variou entre 5 a 30%, sendo a maioria dos eventos de severidade leve-moderada considerados manejáveis. Os eventos adversos mais reportados foram: sonolência, fadiga, vertigem, queda, tontura, náusea, eventos psiquiátricos. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o medicamento versus placebo para desfechos de descontinuação por evento adverso ou ineficácia (taxa média de descontinuação de 20-30%). A dose média diária do tratamento é de 5-6 <i>sprays</i> . Não foram encontradas evidências de comparação direta entre Mevatyl® e outro tratamento ativo. Não foram relatados casos de abuso ou dependência com o tratamento, mesmo em múltiplas doses diárias.
<b>Qualidade da evidência</b>
A evidência global foi considerada de qualidade moderada em função da limitação metodológica da maioria dos estudos. A graduação da evidência a partir dos resultados de ensaios clínicos randomizados (n = 8) revelou para os principais desfechos a seguinte confiança na evidência: Redução da espasticidade – Moderada Incidência de ao menos um evento adverso – Moderada Tolerabilidade (descontinuações) – Moderada
<b>Avaliação econômica</b>

## Ipsen Brasil

Av. Engenheiro Luiz Carlos Berrini, 1.297 – Conj. 61 04571-010

São Paulo – SP – Brazil

Email: [Peter.serafini@ipsen.com](mailto:Peter.serafini@ipsen.com)

A utilização de Mevatyl® está relacionada a benefícios clínicos relativos a anos de vida ajustados pela qualidade e controle da espasticidade (resposta à doença) com um aumento no custo total de tratamento. O tratamento foi considerado custo-efetivo em diferentes cenários. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 21.271,79 por QALY em comparação com a terapia padrão. Existe um incremento no custo de tratamento com a incorporação de Mevatyl® que resulta em impacto orçamentário de R\$ 1,3 milhão no primeiro ano de incorporação, chegando a R\$ 7 milhões em 5 anos (análise conservadora), beneficiando 1200 pacientes.

#### **Parecer final**

Mevatyl® como terapia adjunta é mais eficaz do que o placebo (terapia padrão) para redução de espasticidade em curto e longo prazos, especialmente considerando medidas subjetivas (avaliadas pelo próprio paciente), com um nível tolerável de eventos adversos. O tratamento é custo-efetivo e tem a capacidade de beneficiar os pacientes em termos clínicos (controle da espasticidade) e aumentar a qualidade de vida.

#### **Ipsen Brasil**

Av. Engenheiro Luiz Carlos Berrini, 1.297 – Conj. 61 04571-010

São Paulo – SP – Brazil

Email: [Peter.serafini@ipsen.com](mailto:Peter.serafini@ipsen.com)

# 1. RACIONAL DA TERAPIA

---

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica e autoimune que afeta o sistema nervoso central, promovendo alterações na condução do impulso nervoso através de processos de desmielinização progressivos. Essa doença é uma das principais causas de incapacidade não traumática em pessoas jovens. Durante o curso da EM, o indivíduo apresenta dificuldades físicas e psicológicas que são agravadas pela presença de espasticidade. A espasticidade é um distúrbio motor caracterizado pelo aumento do tônus muscular, causado pela hiperexcitabilidade do reflexo de estiramento, que culmina em movimentos involuntários do corpo. A espasticidade afeta cerca de 50 a 75% dos pacientes com EM em diferentes graus, podendo levar à alteração da função motora global, contraturas e deformidades osteomusculares e dor. Mevatyl® (registrado em outros países com o nome de Sativex®) é um medicamento a base de canabinóides  $\Delta 9$ -tetraidrocanabinol (THC) e canabidiol (CBD) – obtidos a partir de *Cannabis sativa*. Ele atua como relaxante muscular oral de ação periférica, sendo administração via spray bucal (solução oral). Esse medicamento é para o tratamento sintomático da espasticidade moderada a grave relacionada à EM em adultos não responsivos a outros medicamentos antiespásticos e que demonstram melhoria clinicamente significativa dos sintomas durante um período inicial de tratamento com o Mevatyl®. Esse medicamento é destinado ao uso em adição à medicação antiespástica do paciente.

## 1.1 Condição clínica

A esclerose múltipla (EM) é uma condição crônica de caráter autoimune que afeta o sistema nervoso central (SNC) destruindo a cobertura protetora (bainha de mielina) de nervos, em um processo conhecido como desmielinização. Essa doença é comumente diagnosticada em pacientes entre 20 e 40 anos, de maioria branca e principalmente mulheres. Estima-se que 2.3 milhões de pessoas apresentem a doença mundialmente. As taxas de prevalência variam consideravelmente dependendo da região, de 2-5 casos em 100.000 habitantes no leste asiático e África subsaariana, até >100 casos em 100.000 habitantes na América do Norte e Europa. No Brasil, cerca de 35 mil pessoas apresentam a doença, que é considerada rara [1-4].

A progressão da EM ocasiona danos nos neurônios motores superiores do trato corticoespinal, com conseqüente condução supraespinal anormal dos reflexos espinhais, resultam em espasticidade [5, 6]. A espasticidade é uma desordem motora caracterizada por aumento do tônus muscular, causado pela hiperexcitabilidade do reflexo de estiramento, levando a movimentos involuntários dos tendões, com rigidez muscular na perna, movimentos involuntários das pernas, movimentos de saltos repetitivos do pé e câibras musculares nos membros. Logo, essa condição é secundária à lesão do neurônio motor superior, sendo frequentemente acompanhada por fraqueza, dor, fadiga, distúrbios da marcha e movimentos bruscos involuntários (espasmos) e contraturas [5-7].



A espasticidade afeta a maioria dos pacientes com EM (50 a 75% dos casos), em diferentes graus, sendo considerada como um sintoma incapacitante que impacta negativamente na qualidade de vida dos pacientes. Em torno de 30% dos pacientes apresentam um grau mínimo de espasticidade, aproximadamente 20% têm sintomas leves, cerca de 17% apresentam sintomas moderados que afetam suas atividades diárias, outros 13% necessitam modificar a rotina em função dos sintomas, e aproximadamente 4% não conseguem realizar suas atividades diárias. Além disso, há um aumento na proporção de pessoas com deficiências (desabilidade) e desempregadas, conforme se observa o aumento dos níveis e sintomas de espasticidade. Pacientes com maior duração da doença, mais frequência de recaídas e piora dos sintomas de EM também apresentam um quadro agravado de espasticidade [8, 9].

O diagnóstico clínico e a avaliação do impacto da espasticidade na função motora global do paciente, na dor e no desenvolvimento de contraturas e deformidades osteomusculares pode ser feita através de indicadores qualitativos e quantitativos (p. ex. escalas), que medem o grau do tônus muscular. Essas são medidas clínicas primárias cujos resultados estão prontamente disponíveis para os clínicos e investigadores. Exemplos das principais escalas utilizadas para avaliação da espasticidade incluem: *Spasticity Numeric Rating Scale (NRS)*, *MS Spasticity Scale (MSSS-88)*, *Spasticity Visual Analog Scale (VAS)*, *Ashworth Scale*, *Modified Ashworth Scale (MAS)*, *Tardieu Scale*. A escala MAS é a mais amplamente utilizada na prática, e serve para avaliar a intensidade da hipertonía e também a resposta terapêutica. A partir do grau 1, um indicador associado à disfunção, à dor e à necessidades de assistência pode indicar tratamento [gradação: 0 (tônus normal), 1 (leve aumento do tônus muscular com mínima resistência no fim do movimento), 1+ (leve aumento do tônus muscular com mínima resistência em menos da metade do movimento), 2 (aumento mais marcado do tônus muscular na maior parte do movimento, mas a mobilização passiva é efetuada com facilidade), 3 (considerável aumento do tônus muscular, mas a movimentação passiva é efetuada com dificuldade), 4 (segmento afetado rígido em flexão ou extensão)] [10, 11].

A melhor abordagem usualmente recomendada para tratamento da espasticidade associada à EM requer uma equipe multidisciplinar (fisioterapeuta, enfermeira, neurologista e médico de reabilitação), acompanhamento regular e combinação de intervenções não farmacológicas e farmacológicas. O objetivo da terapia é aumentar a capacidade funcional, facilitar a reabilitação, prevenir contrações e aliviar a dor. Dentre as terapias farmacológicas disponíveis mundialmente, estão os relaxantes musculares orais de ação periférica no qual se enquadra o Mevatyl® [7, 12].

De acordo com a agência do Reino Unido NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*), o baclofeno e a gabapentina são os medicamentos de primeira linha para o tratamento da espasticidade associada a EM. A tizanidina e dantroleno são os medicamentos de segunda linha e benzodiazepínicos os de terceira linha de tratamento [12].

**Ipsen Brasil**

Av. Engenheiro Luiz Carlos Berrini, 1.297 – Conj. 61 04571-010

São Paulo – SP – Brazil

Email: [Peter.serafini@ipsen.com](mailto:Peter.serafini@ipsen.com)

No Brasil, no Sistema Único de Saúde (SUS), o tratamento para espasticidade é baseado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS) de 2016 e atualizado em 2017 [13, 14], sendo a única terapia disponível a toxina botulínica A, como primeira linha. Gabapentina está disponível para dor crônica e epilepsia. Diazepam é disponibilizado pelo componente básico de atenção à saúde. Outras terapias (p. ex. baclofen, tirazidina, dantrolene, fenol e Nabiximols – como Mevatyl®) não estão disponíveis via SUS [13].

## 1.2 Terapia

Mevatyl® (Nabiximols), aprovado em outros países com nome comercial Sativex®, é uma mistura botânica complexa formulada a partir de derivados purificados e isolados de inflorescência de *Cannabis sativa* L. O produto contém diferentes canabinoides, sendo os princípios ativos canabinóides  $\Delta$ 9-tetraidrocanabinol (THC) e canabidiol (CBD) os mais prevalentes [15, 16].

Mevatyl® é formulado como uma solução oral em forma de spray que é administrado pela pulverização na boca. Cada 0,1 mL de spray contém 3,8 - 4,4 mg de extrato Tetranabinex (*delta-9-tetrahydrocannabinol Botanical Drug Substance*) e 3,5 - 4,2 mg de extrato Nabidiolex (*Cannabidiol Botanical Drug Substance*). Isso corresponde a uma dose fixa de 27 mg de  $\Delta$ 9-THC por mL e 25 mg de CBD por mL de solução [15, 16].

Mevatyl® é indicado como terapia adjuvante para melhoria dos sintomas de pacientes adultos com espasticidade moderada a grave devido à EM [17], estando aprovado pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) deste 2017. O produto está aprovado desde 2005 em mais de 30 países, incluindo Reino Unido, Estados Unidos e Canadá [18].

## 2. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

---

Foram encontradas três revisões sistemáticas e nove estudos intervencionais pivotais sobre o uso de Nabiximols em formulação spray bucal em pacientes com espasticidade devido à EM. Os resultados demonstram que o fármaco é capaz de reduzir significativamente sintomas de espasticidade avaliados de pelo próprio paciente (medida subjetiva) em escala NRS (*Numeric Rating Scale* de 0-10), quando comparado ao placebo. A proporção de pacientes respondedores após 4 semanas varia entre 40 a 80%, aproximadamente. Em análises de subgrupo de acordo com escala EDSS, severidade da espasticidade e duração da espasticidade, também é demonstrado benefício com uso do medicamento nessas populações. Em longo prazo, é demonstrada alguma melhoria da espasticidade de acordo com escalas de Ashworth ou MAS (*Modified Ashworth scale*). Estudos observacionais (de vida real) adicionais demonstram a manutenção dos efeitos em períodos superiores a 12 meses. Nabiximols apresenta boa tolerabilidade, não sendo encontradas diferenças estatisticamente significativas contra o placebo para descontinuação por evento adverso ou descontinuação por ineficácia (taxa média de descontinuação de 20-30%). A taxa de incidência de eventos adversos é de aproximadamente 5-10%; esses são considerados manejáveis, de severidade leve a moderada. Os eventos mais comuns associados ao uso do fármaco foram: fadiga, vertigem, sonolência, náusea, eventos psiquiátricos, infecções. A dose média diária do tratamento é de 5-6 sprays. Não foram encontradas evidências de comparação direta entre Nabiximols e outros tratamentos ativos. O nível da evidência foi considerado moderado.

O presente documento segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde [19-22], os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

Foi realizada uma revisão sistemática para reunião de evidências da eficácia e segurança de Mevatyl® para o tratamento de espasticidade moderada à grave associada a EM em pacientes adultos. Foram considerados ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) avaliando o uso do Mevatyl® (contendo THC/CBD em spray bucal). Adicionalmente, uma revisão geral de estudos observacionais para complementar a evidência encontrada foi conduzida. A título de padronização, utilizaremos o termo generalizado “Nabiximols” para se referir ao fitofármaco em análise (Mevatyl®; Sativex®)

Todas as etapas da revisão sistemática foram realizadas por dois revisores de maneira independente, com a presença de um terceiro revisor para resolução de discrepâncias.

### 2.1. Pergunta

Com o intuito de tornar transparente e consistente, esclarece-se que este dossiê é norteado pelo seguinte acrônimo PICOS (Tabela 1) para responder à seguinte pergunta de pesquisa:

**Mevatyl® (Sativex®; Nabiximols) é eficaz e seguro para o tratamento da espasticidade moderada à grave associada à EM em pacientes adultos?**

Tabela 1. Acrônimo PICOS da revisão sistemática

PICOS	
<b>P</b>	<b>Paciente</b> Pacientes adultos (>18 anos) com espasticidade moderada à grave associada à EM
<b>I</b>	<b>Intervenção</b> Mevatyl® (Sativex®; Nabiximols) combinado com cuidado padrão
<b>C</b>	<b>Comprador*</b> Melhor cuidado de suporte (placebo) ou Comparador ativo (qualquer outra terapia)
<b>O</b>	<b>Desfecho</b> Eficácia clínica (redução da espasticidade – avaliação por qualquer escala; taxa de resposta) Segurança (eventos adversos) Tolerabilidade (descontinuação)
<b>S</b>	<b>Tipo de estudo**</b> Ensaios clínicos randomizados (fase II ou III, comparativos) Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise)

\* No Brasil, o tratamento para espasticidade no Sistema Único de Saúde (SUS) é baseado no Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica, sendo a terapia disponível toxina botulínica A. Gabapentina está disponível para dor crônica e epilepsia. Diazepam é disponibilizado pelo componente básico de atenção à saúde. Outras terapias (p. ex. Baclofen, tirazidina, dantrolene, nabiximols) não estão disponíveis via SUS

\*\*Estudos observacionais serão buscados como fontes de evidência complementar, devido ao maior nível de evidência proveniente de ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas

## 2.2. Critérios de elegibilidade

Esse documento considera como critério de inclusão: ECR de fase II ou III (comparativos) e revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) avaliando o uso de Mevatyl® (Sativex®; Nabiximols) combinado com cuidado padrão em pacientes adultos com espasticidade moderada a grave associada à EM. O comparador foi o controle (placebo, melhor cuidado de suporte ou não tratamento) ou outra terapia ativa (medicamento) disponível (p. ex. baclofeno, tizanidina, dantrolene, gabapentina). Como desfechos, considera-se a eficácia clínica (redução da espasticidade reportada por escalas padronizadas como por exemplo: *Spasticity Numeric Rating Scale (NRS)*, *MS Spasticity Scale (MSSS-88)*, *Spasticity Visual Analog Scale (VAS)*, *Ashworth Scale*, *Modified Ashworth Scale (MAS)*, *Tardieu Scale*) [10], segurança (reporte de eventos adversos) e tolerabilidade ao tratamento.

Como critérios de exclusão tem-se: outros tipos de estudo (revisões narrativas, comentários, cartas ao editor, resumos de congresso, registros não indexados, estudos clínicos sem comparador, estudos pré-clínicos) e outros formatos de artigos que não possuam dados suficientes para extração, como descrição da população e desfechos de interesse. Não foram feitas restrições quanto a data de publicação. Foram excluídos estudos escritos em caracteres não romano (idioma).

Os critérios de inclusão e exclusão foram aplicados duas vezes: em uma primeira etapa na avaliação dos títulos e resumos dos registros encontrados e uma segunda vez na fase de avaliação do artigo completo.

### 2.3. Busca de evidências

Foi realizada uma revisão sistemática para seleção de estudos que melhor representassem o PICOS proposto para avaliação da evidência e discussão. As bases de dados MedLine da *National Library of Medicine do National Institutes of Health* (via PubMed); *Cochrane Central Register of Controlled Trials da International Cochrane Collaboration*; Literatura Latino-Americana e do Caribe de Ciências da Saúde (LILACS) da Biblioteca Regional de Medicina (BIREME) e Scopus foram utilizadas para a busca de estudos científicos. Salienta-se que Scopus e Embase compreendem o mesmo universo de publicações, com o diferencial de que Scopus inclui literatura cinza, de forma que por estes motivos Embase não foi buscada [23]. Busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas, sendo complementadas por busca na plataforma PROSPERO, ClinicalTrials.gov e recomendações clínicas de agências de ATS: *NICE – The National Institute for Health and Care Excellence*; *CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* e *CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias*.

As estratégias de busca contemplam descritores, palavras-chave e sinônimos para população, intervenção, comparadores, estruturadas segundo linguagem das respectivas bases de dados ou utilizando filtros validados, quando disponíveis (ver estratégias completas em Apêndice I e II). Palavras-chave incluíram os termos: 'sclerosis', 'spasticity', 'tetrahydrocannabinol', 'cannabinol', 'THC', 'CBD', 'sativex', 'nabiximols', 'mevatyl' que foram combinados com operadores Booleanos AND e OR, sempre que necessário.

### 2.4. Seleção de estudos, extração de dados e avaliação das evidências

Após buscas dos registros nas bases de dados e aplicação dos critérios de elegibilidade nas duas fases da revisão sistemática (triagem por títulos e resumos e leitura na íntegra), realizadas de maneira independente por dois revisores, os dados dos estudos incluídos foram extraídos. Essa extração foi feita, também de maneira independente, em planilhas pré-formatadas no Microsoft Office Excel®, contemplando dados gerais sobre o estudo, características dos pacientes e desfechos. Dados adicionais de materiais suplementares dos estudos identificados

também foram extraídos. Como parte de um processo de validação, os extratos coletados dos estudos são destacados e registrados em cópias PDF das publicações.

A avaliação do risco de viés dos ECR foi conduzida utilizando os critérios de risco de viés sugeridos pela *Revised Cochrane Risk of Bias tool for Randomized Trials* (RoB 2.0) [24]. A avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas foi conduzida utilizando a ferramenta *Risk of Bias in Systematic Reviews* (ROBIS) [25].

A avaliação da qualidade geral da evidência dos ECR foi feita seguindo recomendações GRADE. De acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde [26], qualidade de evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito. Ou seja, se uma evidência é de alta qualidade é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se uma evidência é muito baixa, futuros estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados.

## 2.5. Resultado da revisão sistemática e avaliação crítica da evidência

A revisão sistemática identificou 140 registros após remoção de duplicatas, dos quais 105 foram considerados irrelevantes durante a triagem. Dos 35 documentos lidos na íntegra, 22 foram excluídos (Apêndices III e IV). Assim, 13 registros foram incluídos para avaliação [27-39] e mais n=3 estudos foram identificados por busca manual [40-42], totalizando **n=16 registros**. Destes, n=3 representam revisões sistemáticas; n=13 são ECR (n=9 pivotais com mais n=4 estudos de extensão ou análise post-hoc destes ensaios). Vale ressaltar que **nenhum** estudo avaliando o medicamento com nome específico 'Mevatyl' foi encontrado na literatura. Entretanto, esse mesmo produto está registrado em outros países como 'Sativex', sendo referido aqui, de maneira generalizada, como 'Nabiximols'.

Adicionalmente, as buscas manuais nas agências internacionais de ATS (CADTH, CONITEC, NICE), retornou um relatório publicado pela CONITEC avaliando produto Mevatyl® para o tratamento da espasticidade moderada a grave relacionada à EM (elaborado em 2017 – 'Síntese de evidências'). Neste relatório, foram reunidas duas revisões sistemáticas comparando o uso de Canabinoides/Nabiximols (Mevatyl®, Sativex®) em comparação ao placebo. Concluiu-se que a intervenção é provavelmente eficaz com um nível tolerável de eventos adversos para reduzir os sintomas de espasticidade reportados pelos pacientes em até seis semanas. Em longo prazo, a eficácia em reduzir medidas objetivas de avaliação da doença ainda é inconclusiva [43]. Não foram encontrados estudos que avaliaram comparadores ativos.

A agência do Reino Unido (NICE) está elaborando um *guideline* (ainda não publicado – *draft version* disponível para consulta) com recomendações para o uso de produtos à base de cannabis em espasticidade, seguido de uma avaliação compreensiva de seu perfil clínico e custo-efetividade. A última atualização do documento foi feita em agosto de 2019. Até o momento, o produto THC/CBD spray (Sativex®) para tratamento de espasticidade em pacientes com EM, não é recomendado por não ser considerado custo-efetivo (alto custo) [44].

Um reporte breve do CADTH (Canadá) publicado em 2016, avaliou o efeito clínico de Sativex® spray (comparado à placebo ou outras terapias disponíveis como baclofen, diazepam, clonidina, gabapentina) para espasticidade em EM. A *American Academy of Neurology* recomenda que clínicos podem utilizar esse fármaco para reduzir os sintomas de espasticidade, entretanto, esse pode não ser efetivo para melhorar medidas objetivas de espasticidade [45].

### 2.5.1. Revisões sistemáticas: características gerais

Ao todo, foram identificadas três revisões sistemáticas (Akgün, 2019 [35], Torres-Moreno, 2018 [36] e Wade, 2010 [40]) que avaliam estudos observacionais ou ECR duplo-cegos. As características gerais dessas revisões estão na Tabela 2.

A revisão de Akgün, 2019 [35] sintetizou evidências de n=14 estudos observacionais sobre os efeitos em longo prazo de Nabiximols sobre sintomas de espasticidade em pacientes com EM. A qualidade destes estudos foi considerada média-alta pelos autores. As publicações provêm de registros em bases de dados (*Italian Medicines Agency – AIFA; European Medicines Agency - EMA*) ou referem-se a estudos de vida real, a maioria com desenho prospectivo. A maior parte dos estudos avaliou a espasticidade pela mudança na escala numérica subjetiva 0-10 NRS (*Numeric Rating Scale*). Alguns estudos avaliaram também a escala modificada de Ashworth (*Modified Ashworth Scale - MAS*). A proporção de pacientes com redução de espasticidade de ao menos 20% na NRS variou entre aproximadamente 42% a 83%. No estudo da agência italiana AIFA, que avaliou o maior número de pacientes (n=1615), a resposta inicial foi de 70,5%. Uma redução na espasticidade superior a 30% (resposta clínica relevante – *clinical relevant response, CRR*) foi observada em aproximadamente 35% dos pacientes em um tempo de 3 meses de tratamento; em 43% dos pacientes após 6 meses e em 40% após 12 meses. Com relação à segurança e tolerabilidade, entre 30-40% dos pacientes descontinuaram permanentemente o tratamento com Nabiximols. As taxas de descontinuação devido à eventos adversos variaram entre 10% a 25% e a incidência de eventos adversos ficou entre 10%-17%. Após uso prolongado do medicamento foi vista uma redução dos eventos adversos. Os eventos adversos foram considerados manejáveis (intensidade leve-moderada) sendo os mais comuns: lesão relacionada à queda (aproximadamente 6%), tontura (até 4%), fadiga (até 2,5%), náusea

e sonolência (em torno de 2% cada). Eventos psicóticos e pensamentos suicidas foram reportados em 2,5-6% e 2% dos pacientes, respectivamente. O uso abusivo do medicamento (doses superiores a 12 sprays ao dia) desencadeou eventos como ansiedade, náusea, fadiga, paranoia em 8% dos pacientes. Eventos adversos sérios relacionados à terapia foram reportados em 2,5% dos pacientes, sendo que menos de 0,5% desses eventos levou à condições severas como crise hipertensiva, infarto agudo do miocárdio, câncer ou morte.

A revisão sistemática com meta-análise convencional publicada por Torres-Moreno, 2018 [36] reuniu evidências de ECR duplo-cegos contra placebo avaliando o efeito de canabinoides medicinais (via oral ou da mucosa oral) em sintomas de espasticidade, dor ou disfunção de bexiga em pacientes com EM. Dentre os ECR reunidos, n=6 são pertinentes ao tema deste parecer, porque se referem ao uso de Nabiximols *spray* em pacientes com espasticidade devido à EM. A espasticidade foi avaliada de acordo com escalas de Ashworth ou MAS (*Modified Ashworth scale*) e através de avaliação subjetiva (pelo próprio paciente). Os ECRs foram considerados com risco de viés moderado. A meta-análise direta para o desfecho de redução da espasticidade pela escala de Ashworth não mostrou diferenças estatisticamente significativa entre Nabiximols *versus* placebo, com um valor de efeito de diferença padrão entre médias (*standardized mean difference – SMD*) de -0,11 com intervalo de confiança de 95% (IC) de -0,22 a 0,01 (p=0,07). Já para o desfecho de avaliação subjetiva (pelo próprio paciente), houve uma redução significativa da espasticidade favorecendo o uso de Nabiximols *versus* placebo (p<0,001) com SMD de -0,29 [95% IC -0,47; -0,12]. Em termos de segurança, um maior risco de incidência de eventos adversos totais e descontinuação por eventos adversos no grupo Nabiximols comparado ao placebo (valores de risco relativo – RR 1,80 [95% IC 1,53; 2,12] e RR 2,20 [95% IC 1,34; 3,59], respectivamente) foi demonstrado.

A revisão sistemática com meta-análise convencional de Wade, 2010 [40] incluiu n=3 ECR duplo-cegos (n=666 pacientes). A espasticidade foi avaliada por meio de uma escala analógica visual de 0-100mm ou escala de classificação numérica de 0-10 NRS, e escala MAS. Os pacientes que atingiram uma melhora de 30% na espasticidade foram definidos como respondedores. Houve uma redução significativa de 1,30 pontos nas escalas de espasticidade do grupo Nabiximols quando comparada ao valor de -0,97 do grupo placebo (diferença entre médias de -0,32 [IC 95% -0,61; -0,04; p=0,026]). Mais pacientes respondedores foram encontrados no grupo que recebeu a intervenção a base de Nabiximols com valor de odds ratio (OR) *versus* placebo de 1,62 [95% IC 1,05 – 2,65] (p=0,030).

Tabela 2. Características das revisões sistemáticas



ESTUDO	Tipo de estudo	Crítérios de inclusão	Alternativas avaliadas	N estudos (N pacientes)	Principais conclusões
AKGÜN, 2019 [35]	Revisão sistemática (qualitativa)	Estudos observacionais (vida real) avaliando o uso de Sativex/Nabiximols em pacientes com espasticidade relacionada à EM	Nabiximols (Sativex)	14 (n=3989)	<p>Pacientes com ao menos 20% de redução de espasticidade (escala NRS): entre 41,9% a 82,9% após 4 semanas de tratamento</p> <p>Redução da espasticidade (avaliada subjetivamente) mantida por &gt;6 meses.</p> <p>Eventos adversos comuns: lesão relacionada à queda, sonolência, fadiga, tontura, náusea.</p> <p>Overdose (&gt;12 sprays ao dia) pode aumentar o número eventos adversos.</p> <p>Dose média diária foi de 5-6 sprays.</p>
TORRES-MORENO, 2018 [36]	Revisão sistemática com meta-análise direta	ECR duplo-cego contra placebo avaliando o uso de canabinoides em pacientes com EM	Canabinoides, incluindo estudos com Nabiximols ( <i>spray</i> )  Placebo	17 ECR, sendo 6 ECR avaliando espasticidade	<p>Redução da espasticidade (escala de Ashworth): SMD -0,11 [-0,22; 0,01] (p=0,07) <sup>a</sup></p> <p>Redução da espasticidade (avaliação subjetiva): SMD -0,29 [-0,47; -0,12] (p&lt;0,001) <sup>b</sup></p> <p>Incidência de eventos adversos: RR 1,80 [1,53; 2,12] <sup>c</sup></p> <p>Descontinuação por evento adverso: RR 2,20 [1,34; 3,59] <sup>c</sup></p> <p>Incidência de eventos sérios: RR 1,43 [0,66; 3,09] <sup>a</sup></p>
WADE, 2010 [40]	Revisão sistemática com meta-análise direta	ECR duplo-cego contra placebo avaliando o uso de Sativex em pacientes com espasticidade devido à EM	Nabiximols (Sativex)  Placebo	3 (n=666)	<p>Pacientes respondedores (redução espasticidade &gt;30%): OR 1,57 [1,11; 2,23] (p=0,014) <sup>b</sup></p> <p>Redução da espasticidade (avaliação subjetiva): MD -0,32 [-0,6; -0,04] (p=0,026) <sup>b</sup></p>

<sup>a</sup> Sem diferença estatisticamente significativa entre grupos  
<sup>b</sup> Meta-análise favoreceu significativamente o uso de Nabiximols comparado ao placebo  
<sup>c</sup> Maior incidência de eventos no grupo Nabiximols comparado ao placebo  
IC: intervalo de confiança  
NRS: *Numeric Rating Scale* (escala numérica)  
OR: *odds ratio* (razão de chance)  
RR: *relative risk* (risco relativo)  
SDM: *standardized mean difference* (diferença padrão entre médias)

## 2.5.2. Revisões sistemáticas: qualidade metodológica

A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas, feita através da ferramenta ROBIS (ver Tabela 3), demonstrou que essas têm um baixo-moderado risco de viés, tendo sido, no geral, bem planejadas e conduzidas. As publicações de Akgün, 2019 [35] e Wade, 2010 [40] apresentaram risco de viés incerto para o domínio de 'critérios de elegibilidade do

estudo', pois não mencionam se houve restrição (p. ex. idioma) ou uso de filtros para as buscas. Os autores do estudo de Akgün, 2019 poderiam ter sintetizado quantitativamente os resultados (p. ex. meta-análises - domínio 'síntese e achados'), porém, todos os resultados estão claramente descritos por meio de tabelas ou na extensão do manuscrito. O estudo de Torres-Moreno, 2018 [36] foi classificado como com baixo risco de viés para todos os domínios.

Tabela 3. Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas com meta-análises (ROBIS).

ESTUDO	FASE 2			FASE 3	
	Crítérios de elegibilidade do estudo	Identificação e seleção dos estudos	Coleta de dados e avaliação dos estudos	Síntese e achados	Risco de viés na revisão
AKGÜN, 2019 [35]	?	😊	😊	😊	?
TORRES-MORENO, 2018 [36]	😊	😊	😊	😊	😊
WADE, 2010 [40]	?	😊	😊	😊	?

😊 = baixo risco; ☹️ = alto risco; ? = risco incerto.

### 2.5.3. Ensaios clínicos: características gerais

Ao todo, foram incluídos n=9 ECR pivotais [27-34, 42], n=2 estudos de extensão destes ECR [37, 38] e n=2 análises post-hoc [39, 41] (Tabela 4). Esses estudos compararam o uso de Nabiximols (spray oral) *versus* placebo em adultos com EM (duração da doença >10 anos) para redução de espasticidade. O tempo dos estudos variou entre 6 a 48 semanas.

O ECR duplo-cego de Collin, 2007 [27] (n=124 pacientes grupo Nabiximols; n=65 grupo placebo) demonstrou que o fármaco foi mais eficaz do que placebo (p=0,048) na redução da escala subjetiva de espasticidade NRS (6 semanas de tratamento). Uma redução superior à 30% na espasticidade foi observada em 40% dos pacientes recebendo a intervenção comparado a 21,9% no grupo placebo (p=0,014). Não foram encontradas diferenças estatísticas entre grupos para redução da espasticidade pela escala de Ashworth ou em outros desfechos secundários de eficácia. Descontinuações de tratamento devido a eventos adversos foram reportados em 4,8% dos pacientes em uso do fármaco e em 3,0% do grupo placebo. Um estudo de seguimento com esses pacientes (ensaio aberto, sem cegamento) foi conduzido por Serpell 2012 [37] (n=146 pacientes) por um período de 12 meses. Os pacientes receberam uma média de 7,3 (SD 4,42) sprays ao dia. Os eventos adversos foram considerados de severidade leve a moderada (manejáveis) sendo os mais comumente reportados tontura e fadiga. Nesse período, não foi verificada piora nos sintomas de espasticidade.

Resultados similares a esses foram reportados em outros estudos. O ECR duplo-cego cross-over publicado por Leocani, 2015 [30] avaliou n=34 pacientes com EM durante 4 semanas. Os autores verificaram que uma melhora de ao menos 20% na escala de Ashworth foi significativamente mais frequente após uso de Nabiximols quando comparado ao placebo (p=0,041). Não foram observados problemas graves em relação à segurança da terapia.

O ECR SAVANT, publicado por Markova, 2018 [31] apresenta um período de avaliação duplo-cego dos efeitos do Nabiximols, comparado ao placebo, em pacientes com espasticidade associada à EM (n=53 pacientes em cada grupo). Foi demonstrada que a proporção de respondedores clinicamente relevante após 12 semanas (>30% de melhora na escala de espasticidade NRS) foi significativamente maior no grupo tratado com Nabiximols (p<0,0001). Uma redução de valores na escala modificada de Asworth (p=0,0007) também foi significativamente favorável ao uso do fármaco. Eventos adversos foram considerados leves-moderados. Recentemente, o grupo de Meuth, 2020 publicou uma análise post-hoc do estudo SAVANT. Foram definidos subgrupos para as escalas clínicas avaliadas: *Expanded Disability Status Scale* – EDSS (subgrupos de pontuação <6 e ≥ 6); escala 0-10 NRS (subgrupos de pontuação de 4 a ≤ 6 e > 6); duração de espasticidade (subgrupos < 5 anos e ≥ 5 anos). Os resultados demonstraram que Nabiximols diminuiu pela metade os escores médios de gravidade para espasticidade e dor em todos os subgrupos avaliados. Além disso, a intervenção melhorou significativamente a severidade da espasticidade em comparação ao placebo a partir da 4ª semana em ambos os subgrupos EDSS, no subgrupo de espasticidade grave (escala NRS) e em ambos os subgrupos de duração da espasticidade. Nabiximols também foi associado à melhora significativa da severidade da dor quando comparada ao placebo para os subgrupos: ≥ 6 EDSS; subgrupo com espasticidade grave; em ambos os subgrupos de duração da espasticidade. Os autores concluem que Nabiximols apresenta benefícios consistentes para melhora da espasticidade entre subgrupos de pacientes com EM em curto e longo prazos, sendo que pacientes com espasticidade grave demonstram ganhos terapêuticos ainda maiores [41].

O ECR Novotna, 2011 [33] (n=241 pacientes) também demonstrou superioridade do Nabiximols comparado ao placebo para espasticidade pela escala subjetiva – reportada pelo paciente (escala NRS) (p=0,0002). Uma análise post hoc deste estudo (Haupts, 2016 [39]) confirmou que fármaco é capaz de aliviar os sintomas de pacientes com espasticidade relacionada a EM independentemente ao histórico dos pacientes ou pré-tratamentos utilizados. De maneira similar, os ensaios de Wade 2004 e 2006 [34, 38] demonstram que Nabiximols reduz significativamente a espasticidade dos pacientes com EM quando comparado ao placebo (p<0,001) e esse efeito é mantido a longo prazo (superior a 6 semanas). Eventos adversos reportados incluem fadiga, náusea, insônia, alterações de humor, redução de apetite.

De maneira oposta aos demais estudos, o ECR publicado por Collin, 2010 [28] não demonstrou diferenças estatisticamente significativas para redução da espasticidade na escala

NRS entre Nabiximols e placebo durante a análise ITT (*intention-to-treat*) (n=337 pacientes avaliados durante um período de 15 semanas). No ECR de Langford, 2012 [29], desenhado como um ensaio de 18 semanas (14 semanas abertas e 4 semanas em fase duplo-cego) também não houve diferença estatisticamente significativa entre Nabiximols e placebo para redução de espasticidade (escala NRS). O ECR de Notcutt 2011 [32] também não encontrou diferenças no perfil de eficácia de Nabiximols e placebo para redução de espasticidade utilizando a escala de NRS e a escala modificada de Asworth. O estudo de Vachová, 2014 [42] (ECR duplo-cego contra placebo; n=121 pacientes) teve como objetivo inicial investigar o impacto de Nabiximols na cognição e humor dos pacientes com EM. A espasticidade foi avaliada como um dos desfechos secundários através da escala MAS. Foi demonstrada uma redução nos sintomas de espasticidade dos pacientes em uso do fitofármaco, porém sem diferença estatística entre grupos (-10,41 para intervenção vs. -8,05 para placebo; p=0,212).

Tabela 4. Características dos ensaios clínicos randomizados

ESTUDO	Países	Desenho	Tempo semanas	Critério de inclusão	Braço	N	Idade - anos (SD)	N mulheres (%)	Duração EM - anos (SD)
COLLIN, 2007; SERPELL, 2012 [27, 37]	Reino Unido; Romênia	ECR paralelo duplo-cego	6	Adultos com EM e espasticidade que falharam com terapias convencionais	Nabiximols Placebo	124 65	49,7 (10,2) 47,8 (9,5)	80 (64,5%) 34 (52,3%)	13,6 (8,6) 12,2 (7,7)
COLLIN, 2010 [28]	Reino Unido; Rep. Tcheca	ECR paralelo duplo-cego	15	Adultos com EM que falharam com terapias convencionais	Nabiximols Placebo	167 170	48,0 (10,1) 47,1 (10,2)	106 (63,0%) 101 (59,0%)	14,4 (8,3) 16,0 (8,5)
LANGFORD, 2012 [29]	Reino Unido; Rep. Tcheca; Canadá; Espanha; França	ECR paralelo duplo-cego	15	Adultos com dor neuropática devido à EM	Nabiximols Placebo	167 172	48,4 (10,4) 49,5 (10,5)	113 (68,0%) 117 (68,0%)	11,4 (8,0) 12,5 (8,5)
LEOCANI, 2015 [30]	Itália	ECR <i>cross-over</i> , duplo-cego	6	Adultos com EM e espasticidade moderada-severa	Sativex Placebo	34	48,0 (7,0)	15 (44,0%)	17,3 (8,4)
MARKOVA, 2018; MEUTH, 2020 [31, 41]	Áustria; Rep. Tcheca	ECR fase II paralelo duplo-cego	12	Adultos com EM e espasticidade moderada-severa	Nabiximols Placebo	191	51,3 (10,2)	134 (70,2%)	14,2 (8,4)
NOTCUTT, 2011 [32]	Reino Unido	ECR paralelo	5	Adultos com EM e espasticidade que falharam com terapias convencionais	Nabiximols Placebo	18 18	59,7 (9,0) 54,4 (10,4)	9 (50,0%) 12 (66,7%)	17,8 (8,5) 15,1 (10,1)
NOVOTNA, 2011; HAUPTS, 2016 [33, 39]	Reino Unido; Polônia; Espanha; Rep. Tcheca; Itália	ECR paralelo duplo-cego	12	Adultos com EM e espasticidade que falharam com terapias convencionais	Nabiximols Placebo	124 117	48,6 (9,3)	145 (60,0%)	12,6 (7,9)

ESTUDO	Países	Desenho	Tempo semanas	Critério de inclusão	Braço	N	Idade - anos (SD)	N mulheres (%)	Duração EM - anos (SD)
VACHOVÁ, 2014 [42]	Rep. Tcheca	ECR paralelo duplo-cego	48	Adultos com EM e espasticidade que falharam com terapias convencionais	Nabiximols Placebo	62 59	49,0 (8,9) 48,2 (10,4)	39 (63,0%) 37 (63,0%)	13,9 (8,0) 13,9 (9,1)
WADE, 2004; WADE, 2006 [34, 38]	Reino Unido	ECR paralelo duplo-cego	6	Adultos com EM e espasticidade	Nabiximols Placebo	80 80	50,1 (9,4) 50,4 (9,3)	47 (58,8%) 52 (65,0%)	-

#### 2.5.4. Ensaios clínicos: qualidade metodológica

Os ECR com suas extensões apresentam algumas limitações metodológicas, sendo classificados com risco de viés global moderado a alto, o que impede que a qualidade geral da evidência, ao final, seja elevada (Tabela 5).

Os estudos de Collin, 2007; Collin 2010; Leocani, 2015; Markova, 2018 e Notcutt, 2011 [27, 28, 30-32] foram classificados como com risco de viés incerto para o domínio 'randomização', uma vez que não descrevem como foi realizada a divisão e alocação dos pacientes entre os grupos em estudo. Para o domínio de 'desvio das intervenções pretendidas', os estudos de Markova, 2018 [31] e Notcutt, 2011 [32] foram classificados como com alto risco de viés, porque apresentam fases abertas (sem cegamento) e, ao mesmo tempo fazem uso apenas de desfechos subjetivos que podem ser facilmente influenciados (p. ex. escalas ou escores de questionários avaliados pelo próprio paciente). Os outros ECR foram considerados como com viés incerto para este domínio já que, apesar de declararem cegamento, não deixam claro como esse processo foi conduzido e mantido durante todo o estudo. Os estudos de Leocani, 2015 e Markova, 2018 [31] [30] foram classificados como com incerto risco de viés para o domínio 'dados perdidos', por não descrevem as perdas durante o estudo ou não apresentam justificativas. Ademais, o estudo de Leocani é cruzado (*cross-over*), o que pode representar um viés metodológico importante.

Para os domínios de 'mensuração do desfecho' todos os estudos foram classificados como de baixo risco de viés, porque apesar de apresentarem desfechos subjetivos (p. ex. uso de escalas ou questionários, reporte de eventos adversos pelos pacientes), houve preocupação por parte dos pesquisadores com o tratamento estatístico dos dados. Entretanto, para o domínio de 'seleção do resultado reportado', boa parte dos estudos não traz as medidas de dispersão (p. ex. desvio ou erro padrão) dos resultados, o que pode representar um potencial viés.

Tabela 5. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (RoB 2.0).

ESTUDO	Rando- mização	Desvio das intervencões pretendidas	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção resultado reportado	Viés global
COLLIN, 2007; SERPELL, 2012 [27, 37]	?	?	😊	😊	?	☹️
COLLIN, 2010 [28]	?	?	😊	😊	?	☹️
LANGFORD, 2012 [29]	😊	?	😊	😊	😊	?
LEOCANI, 2015 [30]	?	?	?	😊	?	☹️
MARKOVA, 2018; MEUTH, 2020 [31, 41]	?	☹️	?	😊	?	☹️
NOTCUTT, 2011 [32]	?	☹️	😊	😊	?	☹️
NOVOTNA, 2011; HAUPTS, 2016 [33, 39]	😊	?	😊	😊	😊	?
VACHOVÁ, 2014 [42]	😊	?	😊	😊	😊	?
WADE, 2004; WADE, 2006 [34, 38]	😊	?	😊	😊	😊	?

😊 = baixo risco; ☹️ = alto risco; ? = risco incerto.

### 2.5.5. Avaliação da qualidade da evidência

A avaliação da qualidade geral da evidência a partir dos ECR incluídos demonstra uma confiança moderada (avaliação completa em Apêndice V) para os que os resultados obtidos em desfechos de eficácia e segurança comparando o fármaco a base de Nabiximols versus placebo.

Os desfechos avaliados foram: redução da espasticidade (global e pelas escalas de Ashworth e NRS); incidência de ao menos um evento adverso; descontinuação do tratamento por qualquer motivo. Em todos os casos, a confiança no nível da evidência foi reduzida em um ponto devido à baixa-moderada qualidade metodológica da maioria dos ECR, justificada principalmente pela falta de padronização no reporte dos dados (p. ex. ausência de medidas de dispersão) e uso de desfechos subjetivos reportados pelo paciente (escalas/questionários). Para o desfecho de tolerabilidade, a confiança na evidência foi reduzida em um ponto devido à imprecisão (incerteza sobre a magnitude do efeito pelo pequeno número de eventos), o que pode revelar poder estatístico e significância clínica limitados (ver Tabela 6).

Tabela 6. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE).

Desfecho	Estudos (pacientes)	Medida de efeito [95% IC]	Confiança evidência #
<b>Nabiximols versus PLACEBO</b>			
REDUÇÃO DA ESPASTICIDADE	7 (n=1150) 8 (n=1494)	GLOBAL: -0,18 [-0,28; -0,09] III ASWORTH: SMD -0,10 [-0,22; 0,02]; p=0,09 IV NRS: SMD -0,25 [-0,40; -0,11]; p=0,0005	Moderada <sup>a</sup>
INCIDÊNCIA AO MENOS UM EVENTO ADVERSO <sup>I</sup>	6 (n=1223)	RR 1,16 [1,06; 1,28]; p=0,0002	Moderada <sup>a</sup>
TOLERABILIDADE (DESCONTINUAÇÃO) <sup>II</sup>	7 (n=1999)	RR 1,33 [0,78; 2,26]; p=0,09	Moderada <sup>a,b</sup>

Resultados das meta-análises dos principais desfechos reportados com medida de efeito e IC de 95%.

IC: intervalo de confiança; SMD: *standard mean difference* (diferença entre medias); RR: risco relativo

<sup>I</sup> Número de pacientes com ao menos um evento adverso

<sup>II</sup> Descontinuações totais (por evento adverso e/ou ineficácia)

<sup>III</sup> Avaliada pela escala de Asworth ou escala modificada de Asworth

<sup>IV</sup> Avaliada subjetivamente – escala NRS

#Critérios do GRADE avaliados: risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação.

a. Risco de viés pela qualidade metodológica baixa-moderada da maioria dos estudos; falta de padronização no reporte; ausência de dados basais de dispersão (p. ex. desvio padrão) e risco de viés por outras limitações (desfechos subjetivos avaliados pelo paciente ou através de escala/questionário)

b. Imprecisão pela incerteza sobre a magnitude do efeito (pequeno número de eventos), revelando poder estatístico e significância clínicos limitados

## 2.5.6. Síntese das evidências científicas

As evidências científicas são discutidas considerando à questão inicialmente proposta:

### ***Mevatyl® (Sativex®; Nabiximols) é eficaz e seguro para o tratamento da espasticidade moderada à grave associada à EM em pacientes adultos?***

Todas as publicações referem-se ao produto a base de THC e CBD (Nabiximols) em formulação de spray bucal que é comparado contra placebo; não foram encontrados estudos com comparador ativo (p. ex. outro medicamento).

De maneira geral, as revisões sistemáticas e meta-análises e os ECR reunidos na presente revisão sistemática demonstram que Nabiximols apresenta boa eficácia e segurança, sendo um tratamento adjuvante promissor para espasticidade relacionada à EM quando comparado ao placebo, especialmente em pacientes que falharam com outras terapias prévias.

Para sintetizar quantitativamente os resultados, foram conduzidas meta-análises para os principais desfechos reportados nos ECR incluídos na presente revisão sistemática, sempre que possível. Para redução global da espasticidade (avaliada por qualquer método/escala), foi

Ipsen Brasil

Av. Engenheiro Luiz Carlos Berrini, 1.297 – Conj. 61 04571-010

São Paulo – SP – Brazil

Email: [Peter.serafini@ipsen.com](mailto:Peter.serafini@ipsen.com)

demonstrada superioridade global do Nabiximols comparado ao placebo com SMD -0,18 [95% IC -0,28; -0,09] ( $p < 0,0001$ ) (heterogeneidade baixa;  $I^2 = 26,0\%$ ). Essa diferença foi mais pronunciada quando considerada a escala subjetiva NRS (SMD -0,25 [95% IC -0,40; -0,11]). Porém, a avaliação somente pela escala de Ashworth não demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre grupos, apesar de uma importância tendência de superioridade da intervenção (ver Figura 1). Resultados similares haviam sido reportados pela meta-análise de Torres-Moreno, 2018 (SMD -0,29 [-0,47; -0,12] para NRS e SMD -0,11 [-0,22; 0,01] para escala de Ashworth) [36]. Essa pequena diferença entre resultados obtidos por essas escalas se deve, provavelmente, pela própria diferença das ferramentas de medida e subjetividades associadas aos resultados. De qualquer forma, percebe-se um favorecimento significativo para redução da espasticidade com uso de Nabiximols em qualquer cenário. Análises de subgrupo publicadas por Meuth, 2020 [41] do estudo SAVANT demonstram que mesmo para diferentes subgrupos de paciente (p. ex. EDSS, gravidade da espasticidade, duração da espasticidade), a intervenção a base de Nabiximols tem potencial de reduzir pela metade a severidade da dor e espasticidade.

Em termos de segurança, observou-se uma maior incidência de pelo menos um evento adverso no grupo intervenção quando comparado ao placebo com valor de RR 1,16 [95% IC 1,06; 1,18] ( $I^2 = 0\%$ ) (ver Figura 2). Entretanto, como reportado em todos os ECR, esses eventos são em sua maioria de severidade leve/moderada, com taxas de incidência variando entre 5-30% aproximadamente, sendo manejáveis [35]. Os eventos mais frequentemente associados ao fármaco são: tontura, fadiga, sonolência, vertigem, eventos gastrointestinais, distúrbios psiquiátricos, infecções. Não foram relatados casos de abuso ou dependência. Não há diferenças estatisticamente significativas em termos de descontinuação do tratamento – seja por eventos adversos ou ineficácia – entre grupos (RR 1,33 [95% IC 0,78; 2,26]; Figura 3).



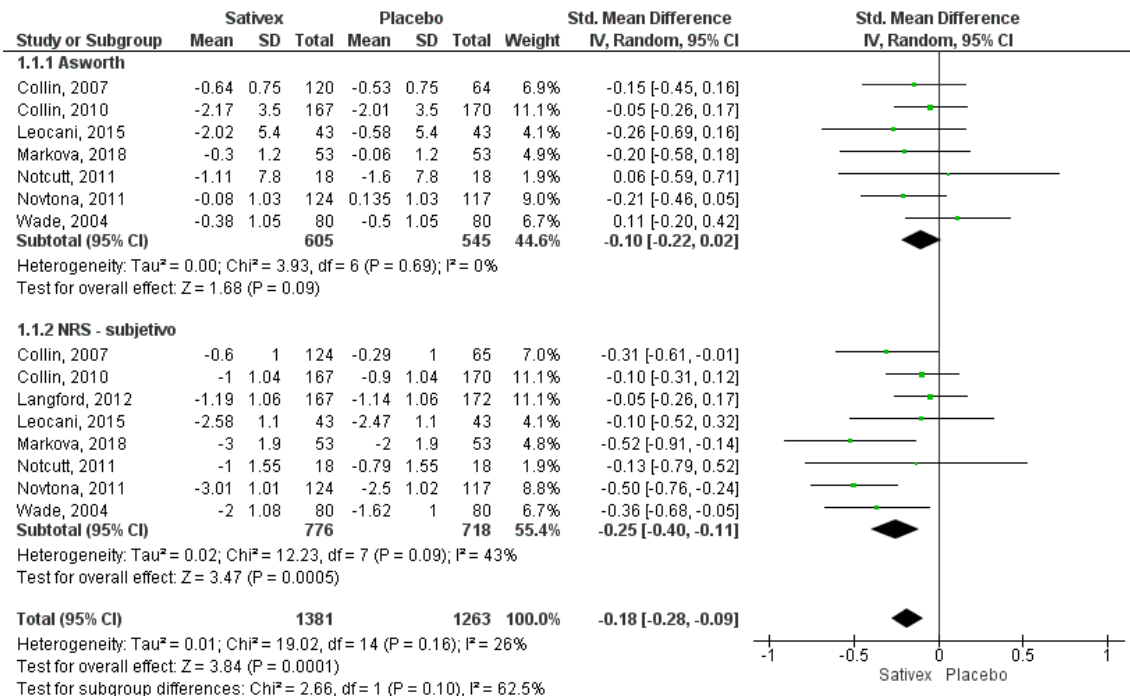


Figura 1. Forest plot da comparação Sativex versus placebo para desfecho de redução de espasticidade

Resultados reportados como diferença padrão entre médias (SMD) e intervalo de confiança (IC) de 95%. Análise realizada pelo método de Inverso da Variância em modelo randômico. Valores de heterogeneidade entre estudos representados pela estatística de I<sup>2</sup>.

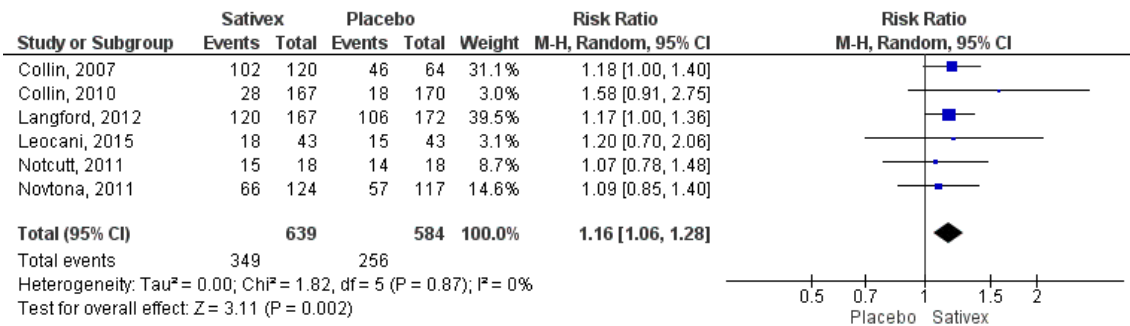


Figura 2. Forest plot da comparação Sativex versus placebo para desfecho de incidência de ao menos um evento adverso

Resultados reportados como risco relativo (RR) e intervalo de confiança (IC) de 95%. Análise realizada pelo método de Mantel-Haenszel em modelo randômico. Valores de heterogeneidade entre estudos representados pela estatística de I<sup>2</sup>.

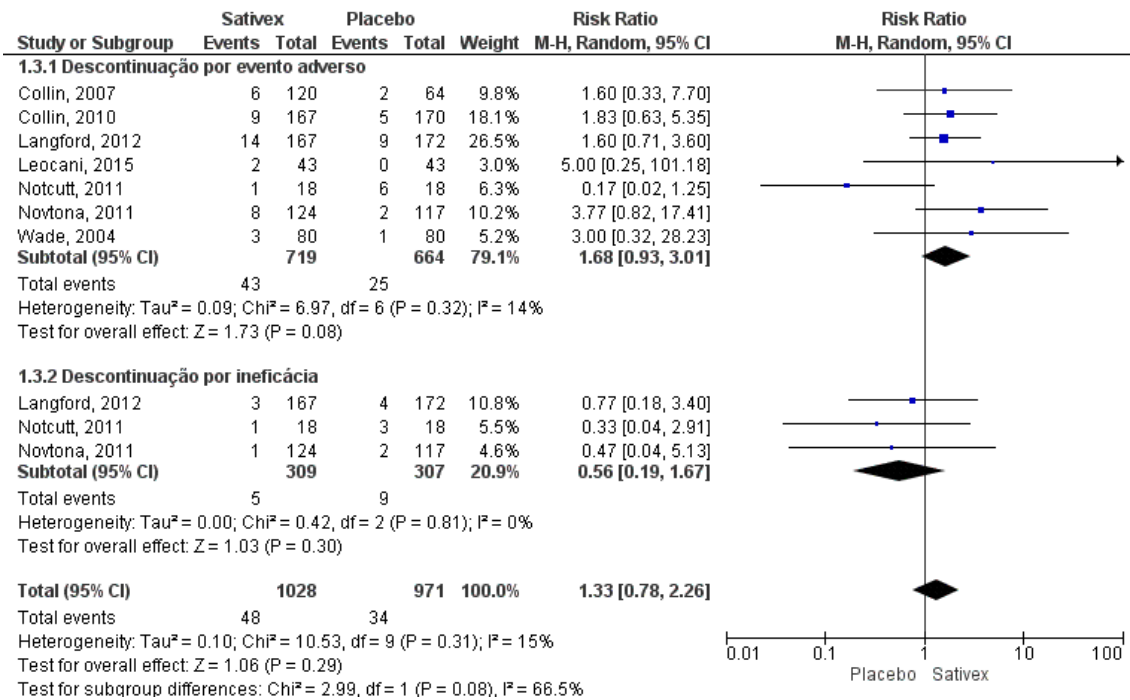


Figura 3. Forest plot da comparação Sativex versus placebo para desfecho de tolerabilidade

Resultados reportados como risco relativo (RR) e intervalo de confiança (IC) de 95%. Análise realizada pelo método de Mantel-Haenszel em modelo randômico. Valores de heterogeneidade entre estudos representados pela estatística de I<sup>2</sup>.

### 2.5.7. Outras evidências: estudos observacionais

Adicionalmente, foi feita uma revisão de estudos observacionais (de vida real) para complementar a evidência previamente encontrada. Foram avaliados n=10 registros que representam n=7 estudos observacionais mais pertinentes à pergunta de pesquisa. Estes estudos foram por países europeus (Reino Unido, Alemanha, Suíça, Espanha e Itália) entre 2014-2018 e suas características gerais estão na Tabela 7.

Todos os estudos avaliaram uso de Nabiximols spray (Sativex) para melhoria de espasticidade em pacientes adultos com EM, de maneira retrospectiva (n=2 estudos) ou prospectiva (n=6 estudos). O tempo de acompanhamento variou entre 4 semanas até 4,5 anos. A maior coorte foi composta por n=1534 pacientes (base de dados de registro da Itália). Todos os estudos demonstraram uma redução significativa na espasticidade relacionada a EM nas de escalas como NRS, MAS ou avaliação subjetiva (p. ex. questionário ao paciente). Eventos adversos foram de severidade leve/moderada.

Etges, 2016 [46] publicou um registro observacional de n=941 com um acompanhamento médio de 4,5 anos (2213,98 pacientes/ano de exposição). Nesse estudo, em torno de 30% dos pacientes interromperam o tratamento, sendo em torno de um terço deles devido à falta de eficácia ao tratamento e um quarto devido à eventos adversos. Eventos adversos psiquiátricos foram reportados em 6% dos pacientes; quedas em 6% e suicídios em 2%. Os eventos adversos foram mais comuns no primeiro mês de tratamento, incluindo: tontura e fadiga (2% cada). Não foram relatados casos de abuso ou dependência com o tratamento. O perfil de segurança e tolerabilidade em longo prazo do Nabiximols parece consistente com os ECR em curto prazo.

As publicações de Flachenecker, 2014 (a, b) [47, 48] constituem um estudo prospectivo multicêntrico (*Multicenter, Non-Interventional Study - MOVE 2*) realizado na Alemanha (períodos de acompanhamento de 3-4 meses e 12 meses, respectivamente) do uso de Nabiximols em pacientes com espasticidade resistentes à outras medicações. No período inicial do estudo, observou-se que o fármaco aliviou os sintomas de espasticidade em 74,6% dos pacientes (n=300), com uma redução na NRS de 6,1 (SD 1,8) para 5,2 (SD 2,0) pontos (p<0,005). Após 12 meses (n=104 pacientes), essa redução chegou aos 4,8 (SD 1,9) (p<0,0001), permanecendo constante. Eventos adversos em até 12 meses foram reportados em 16% dos pacientes, com os mais comuns: eventos gastrointestinais (5,8%), desordens psiquiátricas (3,9%), tontura e cefaleia (2,9%).

No estudo de Frechin, 2018 [49] foi feita uma análise retrospectiva do uso em longo prazo de spray oral de THC e CBD em pacientes com espasticidade devido à EM comparado ao placebo (n=42 pacientes). Observou-se uma melhora significativa (p<0,01) nos sintomas de espasticidade (severidade, número de espasmos por dia, dor, avaliados através de questionário)

dos pacientes em uso da terapia. Em torno de 95% dos pacientes apresentaram comentários positivos sobre o tratamento e aproximadamente 78% tiveram boa tolerabilidade.

A avaliação prospectiva de Marinelli, 2016 [50] (n=57 pacientes) também demonstrou uma redução significativa nos sintomas dos pacientes após uso de spray oral de THC e CBD. Para escala MAS, a média inicial foi de 2,4 (SD 1,2) pontos, sendo reduzida para 1,8 (SD 1,4) (p=0,0012) com um número de pacientes 'respondedores' de 44%. Pela escala NRS, o valor inicial foi de 6,8 (SD 1,7) pontos com redução para 5,7 (SD 2,1) (p=0,0007) após uso da terapia. Uma redução de ao menos 20% nesta escala foi obtida quase 40% dos pacientes. Em torno de 26% dos pacientes descontinuaram o tratamento devido à eventos adversos.

A publicação de Paolicelli, 2015 [51] refere-se a uma avaliação pós-marketing da eficácia e segurança do spray para mucosa oral contendo THC e CBD em uma coorte italiana (n=102) com espasticidade devido à EM. De maneira similar aos demais estudos, uma redução média do escore de espasticidade NRS foi observada (-2,5 pontos (SD 1,2); p<0,0001) comparado ao baseline. Em torno de 35% dos pacientes descontinuaram o tratamento; a taxa de eventos adversos foi de 40%.

O estudo de Patti, 2016 [52] também avaliou a efetividade e segurança de Nabiximols spray oral em uma coorte italiana (período de 2014 e 2015; n=1534 pacientes). Após um mês de tratamento, em torno de 70% dos pacientes apresentaram resposta inicial (>20% de melhora) e cerca de 28,2% alcançaram uma resposta clínica significativa (>30% melhora) com redução de NRS de 7,5 para 5,8 pontos (p<0,001). Em um período de 6 meses, aproximadamente 25% dos pacientes descontinuaram o tratamento em função de ineficácia, e 20% devido a eventos adversos.

Os registros publicados por Trojano (2015/2016) e Vermersch, 2016 [53-55] representam uma análise interim do estudo MOVE 2, realizados na Itália (n=322) avaliando o uso de Nabiximols spray oral. De maneira similar aos demais estudos observacionais, foi reportada uma redução significativa nas escalas NRS e MAS de espasticidade (p<0,0001). Em torno de 25% dos pacientes foram considerados clinicamente 'respondedores' (>30% de melhora em NRS). Aproximadamente 13% dos pacientes reportaram ao menos um evento adverso, sendo tontura (5,6%), confusão (2,5%), náusea (1,3%) e sonolência (1,3%) os mais comuns.

*Tabela 7. Características dos estudos observacionais*

ESTUDO	Países	Desenho	Tempo acompanham.	Coorte (N)	Dose média (sprays/dia)	Idade – anos (SD)	N mulheres (%)
ETGES, 2016 [46]	Reino Unido; Alemanha; Suíça	Retrospectivo Pós-marketing	4,5 anos	941	5,4 (4,9)	51,2 (10,8)	536 (57,0%)
FLACHENECKER 2014 (a,b) [47, 48]	Alemanha	Prospectivo multicêntrico (MOVE 2)	3-4 meses 12 meses	300 104	6,2 (2,6) 6,7 (2,9)	50,0 (9,4) 49,4 (8,6)	183 (60,9%) 58 (55,8%)
FRECHIN, 2018 [49]	Espanha	Retrospectivo Multicêntrico Controlado	30 meses	32 (Spray) 10 (placebo)	5,6 (2,5)	52,1 (8,6) 52,1 (10,6)	17 (53,1%) 4 (40,0%)
MARINELLI, 2016 [50]	Itália	Prospectivo Centro único Pós-marketing	4 semanas	57	5-7	52,0 (27-79)	31 (54,0%)
PAOLICELLI, 2015 [51]	Itália	Prospectivo Centro único	12 meses	102	6,5 (1,6)	48,8 (10,4)	50 (49,0%)
PATTI, 2016 [52]	Itália	Prospectivo Dados registro	6 meses	1534	6,2 (2,8)	51,0 (9,6)	810 (52,8%)
TROJANO,2015/2016; VERMERSCH, 2016 [53-55]	Itália	Prospectivo Multicêntrico (MOVE 2 EU)	3 meses	322	6,1 (2,5)	51,1 (9,4)	172 (58,3%)

**Ipsen Brasil**

Av. Engenheiro Luiz Carlos Berrini, 1.297 – Conj. 61 04571-010

São Paulo – SP – Brazil

Email: [Peter.serafini@ipsen.com](mailto:Peter.serafini@ipsen.com)

## 2.6. Conclusões

As evidências clínicas sobre a eficácia e segurança do Mevatyl® (Sativex®; Nabiximols em formulação spray bucal contendo THC e CBD) provém de revisões sistemáticas com meta-análise, estudos intervencionais e estudos observacionais contra placebo. Não foram encontrados estudos com comparadores ativos (p. ex. outras terapias). As evidências sugerem que o fitofármaco é capaz de reduzir significativamente a espasticidade em pacientes com EM, em curto e longo prazos, especialmente quando avaliadas escalas subjetivas ou respondidas pelo próprio paciente (p. ex. escala NRS). Essa redução também é significativa considerando diferentes subgrupos de pacientes (escala EDSS, severidade da espasticidade, duração da espasticidade), sendo especialmente favorável naqueles com espasticidade mais grave. A confiança na evidência foi considerada moderada. Em termos de segurança e tolerabilidade, não foram observadas diferenças estatisticamente entre fármaco e placebo para taxas de descontinuação. O fármaco esteve associado a taxas de aparecimento de ao menos um evento adverso de 5-30%, sendo a sua maioria de severidade leve-moderada. Os eventos adversos mais reportados com uso do fármaco foram: sonolência, fadiga, queda, tontura, náusea, eventos psiquiátricos. A dose média diária do tratamento é de 5-6 sprays. Não foram relatados casos de abuso ou dependência com o tratamento, mesmo em múltiplas doses diárias. O uso excessivo (*overdose* – superior a 12 sprays ao dia) foi relacionado ao aumento de eventos adversos.

## 3. DOMÍNIO ECONÔMICO

---

A utilização de Mevatyl® (Sativex®; Nabiximols em formulação spray bucal contendo THC e CBD) está relacionada a benefícios clínicos significativos relativos a anos de vida ganhos ajustados pela qualidade e controle da espasticidade com um aumento no custo total de tratamento. A razão de custo-efetividade incremental é de R\$ 21.271,79 por QALY em comparação com a terapia padrão paliativa. Existe um incremento no custo de tratamento com a incorporação de Mevatyl® que resulta em impacto orçamentário de R\$ 1,3 milhão no primeiro ano de incorporação, chegando a R\$ 7 milhões em 5 anos em análise conservadora, beneficiando aproximadamente 1200 pacientes.

### 3.1 Análises de custo-efetividade e custo-utilidade

Essa análise tem por objetivo avaliar a relação de custo-efetividade e custo-utilidade incrementais do uso do Mevatyl® em segunda linha de tratamento em pacientes com espasticidade moderada a grave devido à EM, comparado com terapia padrão.

No Brasil, pelo SUS, o tratamento para espasticidade é baseado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da CONITEC, sendo a única terapia disponível em primeira linha a toxina botulínica A [13, 14]. Entretanto, não há um protocolo de tratamento para pacientes que falhem ou não tolerem com essa terapia, sendo essa uma necessidade não atendida pelo sistema.

Logo, os pacientes que não são elegíveis para receber toxina botulínica A ou que falham com tratamento prévio para espasticidade, passam a fazer uso de medicamentos paliativos para tratamento de sinais e sintomas, como dor, relacionados à espasticidade. Outras terapias disponíveis internacionalmente para tratamento de casos refratários de espasticidade (p. ex. baclofen, tirazidina, dantrolene, fenol e Nabiximols – como Mevatyl®) não estão disponíveis para os pacientes via SUS [13].

Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos das análises foram sumarizados conforme o *checklist* CHEERS *Task Force Report* apresentado na Tabela 8 [56].

Tabela 8. Características do modelo de análise de custo-efetividade

<b>Título</b>	Análise de custo-efetividade e custo-utilidade do uso de Mevatyl® em comparação com terapia padrão para tratamento de espasticidade moderada a grave em pacientes adultos com esclerose múltipla (EM)
<b>Tipo de análise</b>	Custo-efetividade e custo-utilidade
<b>População-alvo</b>	Pacientes adultos com espasticidade moderada a grave devido à EM que não responderam adequadamente a outra medicação antiespástica Idade inicial da coorte: 50 anos
<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema Única de Saúde (SUS)
<b>Comparadores</b>	Compara-se dois manejos distintos: a) Mevatyl® + terapia padrão b) Terapia padrão
<b>Horizonte temporal</b>	<i>Lifetime (30 anos)</i>
<b>Taxa de desconto</b>	5% sobre custos e desfechos clínicos
<b>Medidas de efetividade</b>	QALY (Quality-adjusted life year) Controle da espasticidade (controle da doença; resposta ao tratamento)
<b>Estimativa de custos</b>	Custos médicos diretos: aquisição de medicamentos e assistência hospitalar
<b>Moeda</b>	Real (R\$)
<b>Modelo matemático</b>	Modelo de estados transicionais do tipo Markov
<b>Análise de sensibilidade</b>	Análise de sensibilidade probabilística
<b>Limiar de disposição a pagar (WTP na PSA)</b>	30 e 90 mil reais

### 3.1.1 População

A população-alvo das análises consistiu em pacientes adultos com espasticidade moderada a grave devido à EM que não responderam adequadamente a outra medicação antiespástica. Foi considerada uma idade inicial da coorte de pacientes em 50 anos devido às características clínicas da doença, cujo acometimento ocorre majoritariamente em pacientes nessa faixa etária, de acordo com estudos clínicos e de mundo real (vide revisão sistemática).

### 3.1.2 Intervenção e comparadores

A intervenção analisada foi o Mevatyl® associado com terapia padrão, uma vez que a indicação em bula prevê o manejo em regime adjuvante.

No SUS, medicamentos como antiinflamatórios, antiepilépticos e analgésicos podem ser utilizados para aliviar sintomas relacionados à espasticidade (como a dor). Não há, entretanto, em protocolo clínico, terapias específicas para tratamento de espasticidade em pacientes que falharam com terapia antiespástica prévia. A lista que o SUS oferece como alternativas terapêuticas para tratar a espasticidade muscular na EM está apresentados na Tabela 9 [57].



Logo, para melhor contextualizar o modelo econômico com a realidade dos pacientes, o comparador estabelecido foi a ‘terapia padrão’. Para terapia padrão foi previsto um valor médio de consumo destes medicamentos listados (de acordo com bula) (Tabela 10). Adicionalmente ao tratamento medicamentoso, foi considerada uma média de 2,7 (DP 0,90) sessões de fisioterapia como intervenção auxiliar no manejo dos espasmos. Essas informações foram embasadas em dados da literatura de pacientes com espasticidade (Grimaldi, 2019) [58].

Tabela 9. Terapias alternativas oferecidas pelo SUS para aliviar sintomas de espasticidade

Medicamento	Forma farmacêutica	Concentração	Responsável pelo financiamento
Ácido acetilsalicílico	Comprimido	500 mg	Município, Estado e União
Ácido valproico	Cápsula, comprimido Solução oral, xarope	250mg e 500mg 50mg/ml	Município, Estado e União
Amitriptilina	Comprimido	25mg e 75mg	Município, Estado e União
Carbamazepina	Comprimido Suspensão oral	200mg e 400mg 20mg/ml	Município, Estado e União
Clormipramina	Comprimido	10mg e 25mg	Município, Estado e União
Codeína	Solução oral Ampola Comprimido	33mg/ml 30mg/ml 30mg e 60mg	Município, Estado e União
Dipirona	Comprimido Solução oral	500mg 200mg/ml	Município, Estado e União
Fenitoína	Comprimido Suspensão oral	100mg 20mg/ml	Município, Estado e União
Gabapentina	Cápsulas	300 mg e 400 mg	Município, Estado e União
Ibuprofeno	Comprimido Solução oral	200mg e 300mg 50mg/ml	Município, Estado e União
Metadona	Comprimido Ampola	5mg e 10mg 10mg/ml	Município, Estado e União
Morfina	Ampola Solução oral Comprimido	10mg/ml 10mg/ml 10mg e 30mg	Município, Estado e União
Morfina LC	Cápsula liberação controlada	30mg, 60mg e 100mg	Município, Estado e União
Nortriptilina	Cápsula	10mg, 25mg, 50mg, 75mg	Município, Estado e União
Paracetamol	Comprimido Solução oral	500mg 200mg/ml	Município, Estado e União

Tabela 10. Terapia medicamentosa padrão estabelecida – média de consumo

Medicamentos	Comprimidos/cápsulas por dia
--------------	------------------------------

AAS 500mg	4
Ácido valproico 250mg	4
Amitriptilina 25mg	4
Carbamazepina 400mg	3
Clomipramina 25mg	3
Codeína 30mg	4
Dipirona 500mg	3
Fenitoína 100mg	3
Gabapentina 300mg	3
Ibuprofeno 600mg	4
Metadona 10mg	3
Morfina 10mg	6
Nortriptilina 25mg	3
Paracetamol 500mg	4
*Adicionalmente foram consideradas sessões de fisioterapia semanais (média de 2,7 (DP 0,9))	

### 3.1.3 Desfechos - Medidas de efetividade

Os desfechos avaliados para a efetividade das tecnologias foram: anos de vida ganhos ajustados pela qualidade (QALY), estimados a partir da qualidade de vida (utilidade), e tempo de controle da espasticidade (doença controlada em meses, ou seja, pacientes respondedores ao tratamento), a qual foi estimada a partir dos estudos clínicos, sendo definida como uma melhora de ao menos 20% na escala NRS do paciente de espasticidade. A avaliação teve por base ciclos de 4 semanas de tratamento para identificação dos pacientes respondedores. O objetivo primário do tratamento para espasticidade é a redução da severidade dos sintomas. O efeito do tratamento foi modelado como a probabilidade de atingir e manter uma resposta clínica significativa em cada ciclo do modelo.

O resultado do modelo foi a razão de custo-efetividade incremental (RCEI), calculada pela diferença entre os custos da intervenção (Mevaty® + terapia padrão) e comparador (terapia padrão), divididos pela diferença entre medidas de efetividade (QALY ou meses com a doença controlada) entre tecnologias.

### 3.1.4 Modelo escolhido

Um modelo com três estados de saúde foi desenvolvido para capturar os benefícios, consequências e custos desde o início do tratamento até a morte do paciente. Os estados de saúde incluídos no modelo foram: Doença controlada (respondedores ao tratamento), Doença não controlada (descontinuação do tratamento, não respondedores) e Morte (Figura 4).

A transição dos pacientes de um estado de saúde em cada ciclo foi informada pelos dados de resposta ao tratamento, descontinuação, hospitalização relacionada à espasticidade. Um horizonte temporal de 30 anos foi utilizado. Todos os pacientes entraram no modelo no estado de saúde de Doença Controlada e podiam passar para os estados de Doença não controlada ou

Morte. Os pacientes não puderam voltar ao estado de saúde Doença Controlada a partir do estado de Doença não controlada; eles permanecem nesse estado até a morte. Pacientes sem controle ou piora da espasticidade ao longo do tempo, incorreram em maior uso de recursos para o sistema de saúde.

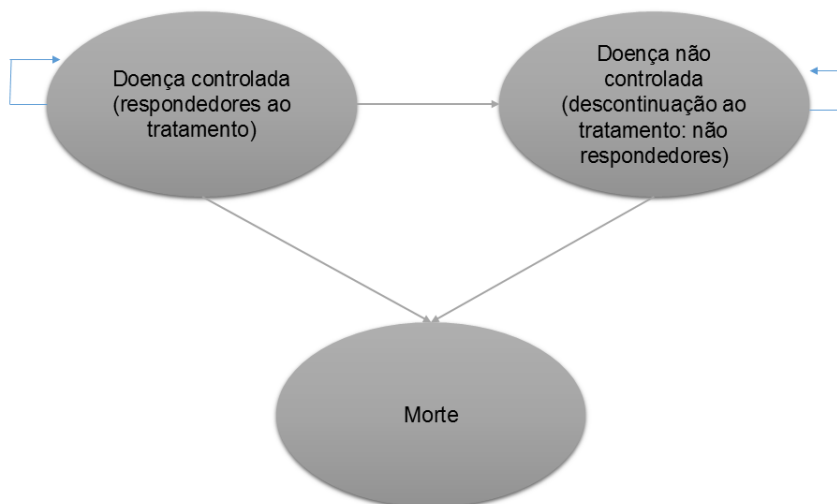


Figura 4. Modelo de estados transicionais

### 3.1.5 Parâmetros e utilidade

Os parâmetros no modelo foram baseados em literatura nacional e internacional sempre que possível. As probabilidades para doença estável e parâmetros de utilidade e hospitalização relacionada à espasticidade no modelo encontram-se nas Tabelas 11, 12 e 13 abaixo. Foram considerados os números de internação hospitalar por paciente em um período de um ano.

Tabela 11. Probabilidades por ciclo no modelo

Probabilidades por ciclo (doença estável)	Valor	Referência	Distribuição
Probabilidade de não resposta ao tratamento padrão	0,315 (DP 0,0315)	Estimado a partir de Markova, 2019 [31]	Beta
Risco relativo de não resposta ao tratamento com Mevatyl (Mevatyl vs. placebo)	0,34 (IC 95% 0,19-0,63)	Calculado a partir de Markova, 2019 [31]	Normal
Probabilidade morte (ciclo inicial)	0,0051339	IBGE	-

Observação: Estado de saúde “doença não controlada” considerou apenas “p\_morte”  
DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança

Tabela 12. Valores de utilidade para o modelo

UTILITIES	Valor	DP	Referência	Distribuição
Doença controlada	0,57	0,057	Lu, 2012 [59]	Beta

Doença não controlada	0,48	0,048	Lu, 2012 [59]	Beta
Morte	0	-	-	-

DP: desvio padrão

Tabela 13. Dados de hospitalização utilizados no modelo

Número de hospitalização por ano	Valor	Referência
Doença controlada	1	Slof, 2012; Kobelt, 2019 [4, 60]
Doença não controlada	5	Slof, 2012; Kobelt, 2019 [4, 60]

### 3.1.6 Perspectiva

A análise foi realizada sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

### 3.1.7 Custos

Os custos com tratamento com Mevatyl® (intervenção via spray) foram considerados a partir de informações de uso da bula e literatura científica e estão apresentados na Tabela 14. O custo mensal de Mevatyl® + terapia padrão ficou em um total de R\$ 1597,36. O custo mensal da terapia padrão (Tabelas 15 e 16) ficou em R\$ 112,36. Os custos com hospitalização estão na Tabela 17.

Tabela 14. Custos mensais com tratamento com Mevatyl®

Descrição	Número de pulverizações por dia	Referência	Preço por pulverização PMVG (R\$)	Preço por pulverização PMVG 18% (R\$)	Preço por pulverização BPS (R\$)	Custo mensal caso-base (R\$)
27 MG/ML + 25 MG/ML SOL SPR CT 3 FR VD AMB X 10 ML	7,5 (DP 2,6)	Markova, 2019 [31]	5,36	6,71	6,61	1485,00

DP: desvio padrão; BPS: Banco de Preços em Saúde; PMVG: Preço Máximo de Vendas ao Governo

**Obs: no modelo foi utilizado o custo BPS (Banco de Preços em Saúde) que apresenta um valor muito próximo ao PMVG18%**

Tabela 15. Custos mensais com tratamento com terapia padrão (medicamentos)

Comprimidos por dia	Fonte	Preço comprimido (R\$)	Preço mensal (R\$)
---------------------	-------	------------------------	--------------------

Ipsen Brasil

Av. Engenheiro Luiz Carlos Berrini, 1.297 – Conj. 61 04571-010

São Paulo – SP – Brazil

Email: [Peter.serafini@ipsen.com](mailto:Peter.serafini@ipsen.com)

AAS 500mg	4	BPS	0,0473	5,676
Ácido valproico 250mg	4	BPS	0,1466	17,592
Amitriptilina 25mg	4	BPS	0,0354	4,248
Carbamazepina 400mg	3	BPS	0,3886	34,974
Clomipramina 25mg	3	BPS	0,6272	56,448
Codeína 30mg	4	BPS	0,7354	88,248
Dipirona 500mg	3	BPS	0,0715	6,435
Fenitoína 100mg	3	BPS	0,165	14,85
Gabapentina 300mg	3	BPS	0,2928	26,352
Ibuprofeno 600mg	4	BPS	0,1322	15,864
Metadona 10mg	3	BPS	0,8127	73,143
Morfina 10mg	6	BPS	0,3649	65,682
Nortriptilina 25mg	3	BPS	0,2152	19,368
Paracetamol 500mg	4	BPS	0,0389	4,668
<b>Média</b>				<b>R\$ 30,97</b>

DP: desvio padrão; BPS: Banco de Preços em Saúde

Tabela 16. Custos mensais com tratamento com terapia padrão (fisioterapia)

Sessão fisioterapia	Número consultas semanais	Referência	Fonte	Custo por sessão (R\$)	Custo mensal (R\$)
03.02.05.002-7 - ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO NAS ALTERAÇÕES MOTORAS	2,70 (DP 0,90)	Grimaldi, 2019 [58]	SIGTAP	R\$ 4,67	R\$50,44

SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, OPM do SUS

Tabela 17. Custos por hospitalização

Hospitalizações	Fonte	Custo por hospitalização (R\$)
03.03.04.028-9 - TRATAMENTO DE SURTO DE ESCLEROSE MULTIPLA	SIGTAP	R\$ 303,80

SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, OPM do SUS

### 3.1.8 Análise de sensibilidade probabilística multivariada

Uma análise de sensibilidade probabilística foi conduzida para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros utilizando simulação de Monte Carlo de segunda ordem. As variáveis do modelo foram associadas com distribuições probabilísticas. Para cada análise, 2.000 simulações foram realizadas.

### 3.1.9 Resultados e discussão

#### Resultados determinísticos

Utilizando os parâmetros discutidos e o horizonte temporal de 30 anos, o resultado do caso-base considerando utilidade mostra que Mevatyl® + terapia padrão apresenta maior benefício clínico, e maior custo total de tratamento em relação à terapia padrão, com um valor de razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 21.271,79 (Tabela 18). O valor de anos de vida ganhos ajustados a qualidade incremental com uso de Mevatyl® foi de 0,55 anos.

É importante destacar que a espasticidade é apenas umas das complicações relacionadas à EM; outras podem contribuir para redução da qualidade de vida do paciente. Mesmo neste cenário, evidencia-se que um controle adequado da espasticidade com uso de Mevatyl® é capaz de contribuir significativamente para um melhor padrão de vida.

Assim, considerando um cenário alternativo em que a efetividade está relacionada ao controle mensal da doença por parte do paciente, os resultados demonstram um benefício clínico ainda mais promissor com uso de Mevatyl® em relação a terapia padrão isolada (Tabela 19), com valor de RCEI de R\$ 2.743,30 (custo/mês com doença controlada).

Tabela 18. Resultados determinísticos da análise de custo-utilidade

Tecnologias	Custo total (R\$)	Custo incremental (R\$)	QALY	QALY incremental	RCEI
Terapia padrão	67.772,28	-	157,2777	-	-
Mevatyl® + terapia padrão	79.497,1	11.724,82	157,8289	0,551191	21.271,79

Tabela 19. Resultados determinísticos da análise de custo-efetividade (mês com doença controlada)

Tecnologias	Custo total (R\$)	Custo incremental (R\$)	Controle doença	Efetividade incremental	RCEI
Terapia padrão	1.241,445	-	2,035328	-	-
Mevatyl® + terapia padrão	6.680,21	5.438,764	4,017894	1,982566	2.743,295

#### Resultados probabilísticos

A análise probabilística corrobora os resultados iniciais, mostrando que Mevatyl® apresenta um maior custo total de tratamento, porém com maior benefício clínico em relação ao comparador para anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) (**Error! Reference source not found.** e 6)

e para controle da doença (Figuras 7 e 8), considerando limiar de disposição a pagar de R\$ 30 e 90 mil por desfecho, respectivamente.

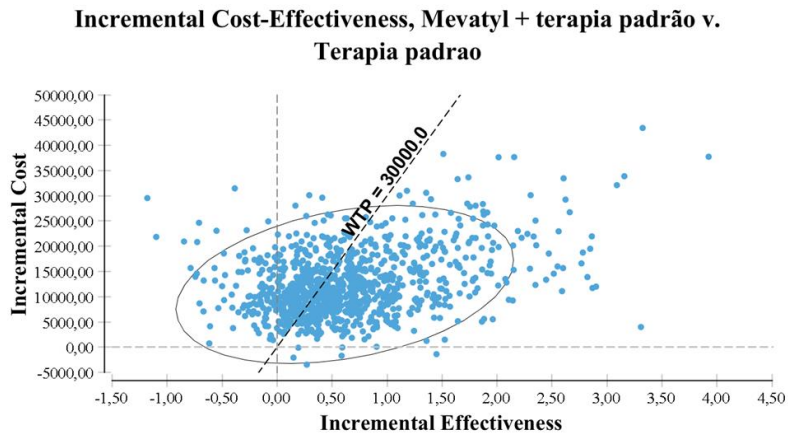


Figura 5. Modelo probabilístico de custo-utilidade com disposição a pagar (R\$ 30 mil)

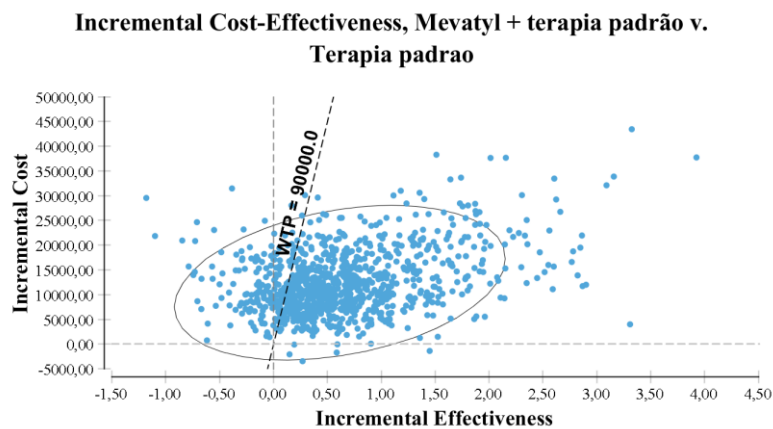


Figura 6. Modelo probabilístico de custo-utilidade com disposição a pagar (R\$ 90 mil)

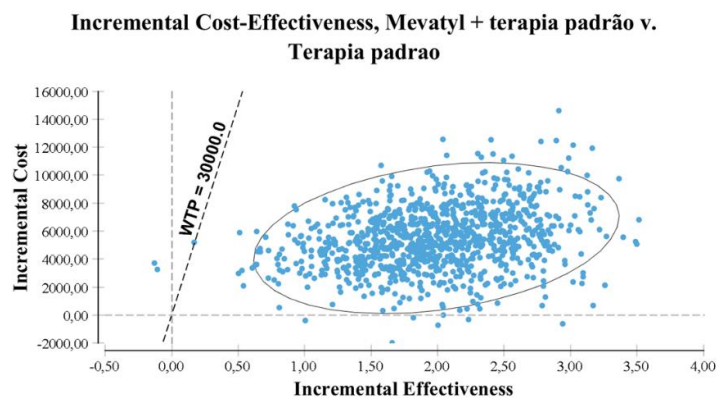


Figura 7. Modelo probabilístico de custo-efetividade com disposição a pagar (R\$ 30 mil)

### Incremental Cost-Effectiveness, Mevatyl + terapia padrão v. Terapia padrao

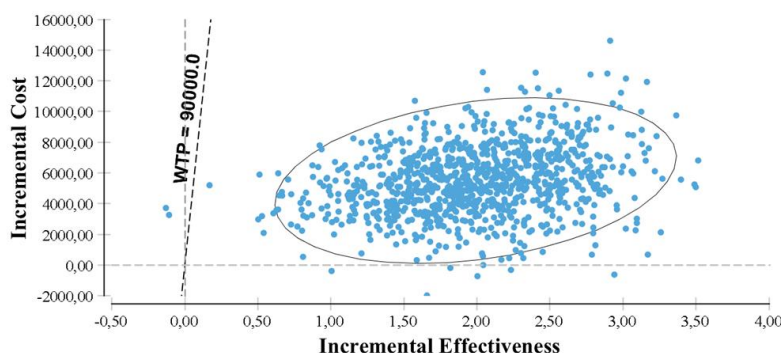


Figura 8. Modelo probabilístico de custo-efetividade com disposição a pagar (R\$ 90 mil)

De maneira geral, os resultados encontrados nos modelos de custo-efetividade para o cenário brasileiro são concordantes com perspectivas de sistemas de saúde nacional e de outros países. As principais diferenças entre os modelos no Brasil e internacionais dizem respeito às alternativas terapêuticas oferecidas aos pacientes em cada contexto (p. ex. baclofen está disponível no sistema de saúde na Europa sendo um comparador direto do Mevatyl®), aos custos/modelos de reembolso em cada país e a epidemiologia local da doença.

No Reino Unido, um estudo (considerando dados de 2009) mostrou que Sativex® associado à terapia antispástica para espasticidade moderada ou grave em EM apresenta superioridade em termos de benefícios clínicos *versus* tratamento padrão, apesar de não ter sido considerado custo-efetivo em função do preço no mercado e disposição a pagar do sistema de saúde (£ 30.000 por QALY). Os custos incrementais foram de £ 7.600 com um ganho de QALY de 0,15 por paciente pelo período de 5 anos (RCEI de £ 49.300 por QALY) [59].

Por outro lado, um estudo também do Reino Unido, conduzido em 2016, comparando THC/CBD spray oral associado ao cuidado padrão *versus* cuidado padrão isolado demonstrou que THC/CBD spray foi custo-efetivo e dominante para tratamento da espasticidade associada à EM se os custos de cuidados em casa e do cuidador fossem incluídos no modelo. Ou seja, os autores discutem que os custos com tratamento convencional da espasticidade podem ainda estar subestimados. O uso de alternativas como THC/CBD spray pode representar economias para o sistema de saúde em longo prazo. Em 30 anos, o modelo conversador apresentou um RCEI de £10,891 por QALY; a inclusão no modelo de custos dos cuidados com cuidador levaram a uma economia para o sistema de saúde de £33,609 por paciente [61].

A publicação de Slof (2012) avaliou o impacto em termos de custo-efetividade do Sativex® (como terapia adjunta ao tratamento padrão) para pacientes com espasticidade resistente



relacionada à EM sob a perspectiva dos sistemas de saúde da Alemanha e Espanha. Apesar de apresentar um custo de aquisição relativamente elevado, como também evidenciado no presente estudo, Sativex® foi considerado, novamente, custo-efetivo como opção de tratamento para espasticidade em ambos os países, promovendo um aumento na qualidade de vida dos pacientes. A RCEI na Alemanha foi de €11,214 por QALY. Além disso, na Espanha, Sativex® foi considerado a opção dominante, promovendo economias para o sistema na ordem de € 3.496 por paciente pelo período de 5 anos (ano base 2010). Isso porque houve uma redução no consumo de recursos do sistema espanhol (p. ex. sessões de fisioterapia e tratamento medicamentoso) utilizados para tratamento da espasticidade [60].

### ***Subanálises considerando tempo de tratamento***

A mediana do tempo de tratamento nos modelos conduzidos foi de aproximadamente 6,5 meses considerando ciclo mensal e tendo por base os dados dos ensaios clínicos reunidos na revisão sistemática. Simulações com ciclo trimestral e tempos de tratamento superiores a 5 anos também foram realizadas. Não foram encontradas alterações significativas em relação aos resultados originais. O custo médio mensal para tratamento com Mevatyl® foi de R\$ 1485,00.

Assim, mesmo considerando diferentes períodos de tratamento para esses pacientes (curto ou longo prazos), observa-se que Mevatyl® permanece custo-efetivo em todos os cenários, corroborando com a literatura internacional adaptada para o contexto do Brasil.

## 3.2 Análise de impacto orçamentário

Foi realizada análise de impacto orçamentário referente à incorporação Mevatyl® no SUS (ano-base 2020). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, o relato da presente análise segue recomendações da ISPOR [56]. Além disso, a estrutura do modelo é representada esquematicamente na Figura 9.

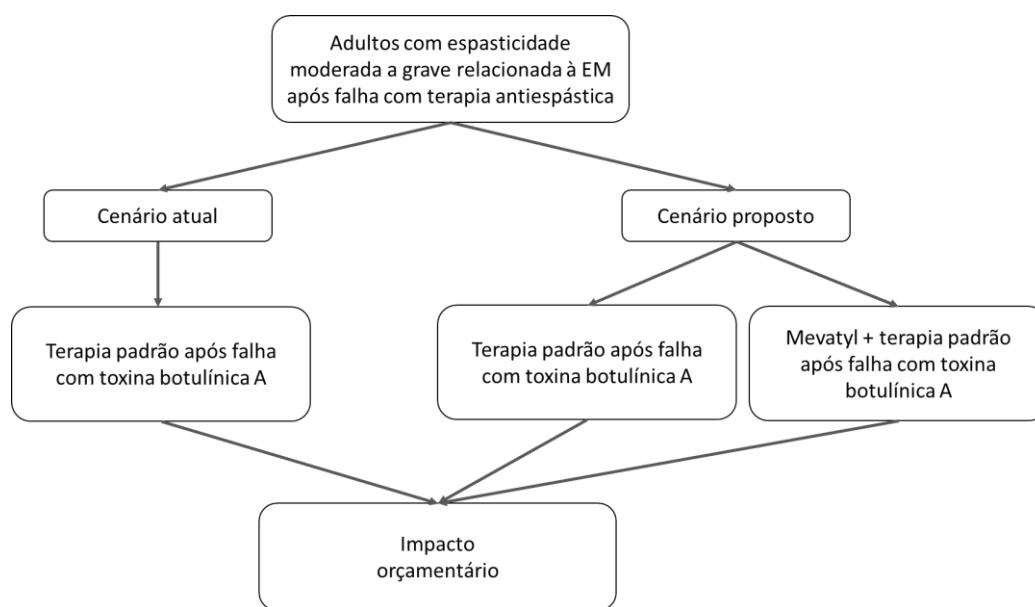


Figura 9. Esquema da análise de impacto orçamentário

### 3.2.1 População

A população da análise foi formada por pacientes adultos com espasticidade moderada a grave devido à EM. A estimativa do número de pacientes elegíveis ao tratamento com Mevatyl® partiu da projeção da população brasileira do IBGE.

Foi aplicada uma taxa de 1,8% correspondente à prevalência da EM na população brasileira [1]. Uma taxa de 75% corresponde à proporção de pacientes com espasticidade [8], sendo que 35% apresentam espasticidade moderada a grave no Brasil [4]. Em torno de 45% destes pacientes necessitam de tratamento adicional [8] e estima-se que 50% falhem com terapia inicial padrão [8, 58]. Foi considerada uma proporção de 50% de pacientes não respondedores ao tratamento [33] (ver Figura 10 e Tabela 20).

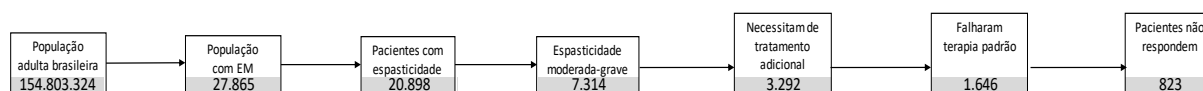


Figura 10. Estimativa da população elegível ao tratamento para espasticidade no primeiro ano (ano-base 2020)

Tabela 20. Estimativa da população elegível ao tratamento com Mevatyl® (ano-base 2020)

	2020	2021	2022	2023	2024
<b>Estimativa da população adulta brasileira</b>	154.803.324	156.599.620	158.341.415	160.045.708	161.685.179
<b>Estimativa da população com EM</b>	27.865	28.188	28.501	28.808	29.103
<b>Pacientes com espasticidade</b>	20.898	21.141	21.376	21.606	21.827
<b>Estimativa de espasticidade moderada-grave</b>	7.314	7.399	7.482	7.562	7.640
<b>Pacientes que necessitam tratamento adicional</b>	3.292	3.330	3.367	3.403	3.438
<b>Pacientes falharam com terapia padrão</b>	1.646	1.665	1.683	1.701	1.719
<b>Estimativa de pacientes não respondedores</b>	823	832	842	851	859

### 3.2.2 Dinâmica de mercado

O *market share* entre foi estimado a partir da expectativa de difusão do Mevatyl® como terapia adjunta em segunda linha para espasticidade moderada a grave em EM. Foram elaborados dois cenários:

- Caso-base: considerando uma difusão mais conservadora, de 10% ao ano por 5 anos (chegando a 50%)
- Caso-alternativo: considerando uma difusão no primeiro ano de 25%, com crescimento subsequente de 10% ao ano, chegando em 65% em 5 anos.

As proporções utilizadas são apresentadas a seguir (Tabela 21).

Tabela 21. Market share utilizado no caso base e caso alternativo

	2020	2021	2022	2023	2024		2020	2021	2022	2023	2024
	Cenário atual (caso-base)						Cenário atual (caso-alternativo)				
Terapia Padrão	100%	100%	100%	100%	100%	Terapia padrão	100%	100%	100%	100%	100%
Mevatyl + Terapia padrão	0%	0%	0%	0%	0%	Mevatyl + Terapia padrão	0%	0%	0%	0%	0%
	Cenário proposto (caso-base)						Cenário proposto (caso-alternativo)				
Terapia Padrão	90%	80%	70%	60%	50%	Terapia padrão	75%	65%	55%	45%	35%
Mevatyl + Terapia padrão	10%	20%	30%	40%	50%	Mevatyl + Terapia padrão	25%	35%	45%	55%	65%

### 3.2.3 Horizonte temporal

O horizonte temporal do case base foi de 5 anos, como preconizado pelas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde.

### 3.2.4 Perspectiva

A perspectiva da análise de impacto orçamentário é do SUS.

### 3.2.5 Custos

Nessa análise de impacto orçamentário os custos considerados foram os mesmos da análise de custo-utilidade/efetividade.

É importante considerar que os custos atuais com a terapia padrão podem estar subestimados, tendo em vista dados de modelos de custo-efetividade da literatura internacional. Outros custos com terapias alternativas, cuidados residenciais e cuidadores são passíveis de serem incluídos na análise. Entretanto, em função da escassez de dados nacionais sobre a estimativa de pacientes em uso de outras terapias, optou-se por manter o modelo conservador.

### 3.2.6 Suposições

É inerente a todo modelo econômico a necessidade de se assumir determinadas premissas. No presente modelo, a maioria das premissas torna o modelo conservador, no sentido de que no mundo real, os resultados de impacto orçamentário teriam o potencial de ser ainda maior do que o considerado nesse caso-base. Para a análise de impacto orçamentário é assumido que:

i) Pacientes adultos (>18 anos) espasticidade moderada à grave devido à esclerose múltipla que não responderam adequadamente a outra medicação para espasticidade e que demonstram melhoria clinicamente significativa dos sintomas relacionados à espasticidade durante um teste inicial com o tratamento, compuseram o modelo;

ii) Foram utilizados dados estimados de prevalência, incidência e mortalidade, considerando a severidade da doença e sua ocorrência no Brasil; assume-se que esses dados permaneçam constantes ao longo dos 5 anos, sendo que a população elegível é ajustada pelo crescimento da população brasileira com base nas tabelas de expectativa populacional para próximos anos (IBGE);

iii) Foram considerados cenários tendo como comparador o placebo (terapia padrão paliativa disponível);

iv) Assume-se que os custos do modelo são relativos ao tratamento - uso do medicamento. Não foram considerados custos adicionais com complicações ou tratamentos adicionais;

v) Não houve suposição de troca de tratamento ou custos relativos a eventos adversos; foram considerados custos com hospitalização

vi) Assume-se que a posologia do Mevatyl é aquela que consta em bula

vii) Foram considerados os custos dos medicamentos de referência, o que contribui para tornar o modelo conservador;

viii) Não foram consideradas variações de doses durante o tratamento;

ix) Foi considerado que um ano tem 52 semanas e um mês 30 dias

### 3.2.7 Resultados

#### **Resultados caso-base**

Utilizando os dados do caso-base, observa-se que a incorporação de Mevatyl® no SUS para a população em questão tem como resultado um incremento de custo, ou seja, um impacto econômico positivo, como observado na Tabela 22 e Figura 11. O impacto orçamentário inicia em R\$ 1,3 milhão no primeiro ano, chegando a R\$ 7 milhões no quinto ano de análise (impacto acumulado de aproximadamente R\$ 20 milhões). Ressalta-se que é possível que os custos com a terapia padrão ainda estejam subestimados; porém optou-se ainda assim por incorporar esse comparador no modelo para melhor representar a realidade dos pacientes atendidos pelo sistema.

Tabela 22. Impacto orçamentário ao longo de cinco anos com incorporação de Mevatyl® (caso-base) (R\$)

Cenário Atual	2020	2021	2022	2023	2024
Terapia Padrão	2.053.772	2.077.603	2.100.711	2.123.322	2.145.073
Mevatyl + Terapia padrão	-	-	-	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>2.053.772</b>	<b>2.077.603</b>	<b>2.100.711</b>	<b>2.123.322</b>	<b>2.145.073</b>
Cenário Proposto	2020	2021	2022	2023	2024
Terapia Padrão	1.848.394	1.662.082	1.470.498	1.273.993	1.072.537
Mevatyl + Terapia padrão	1.546.748	3.129.392	4.746.299	6.396.513	8.077.547
<b>TOTAL</b>	<b>3.395.142</b>	<b>4.791.475</b>	<b>6.216.797</b>	<b>7.670.507</b>	<b>9.150.084</b>
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>1.341.371</b>	<b>2.713.872</b>	<b>4.116.085</b>	<b>5.547.184</b>	<b>7.005.011</b>

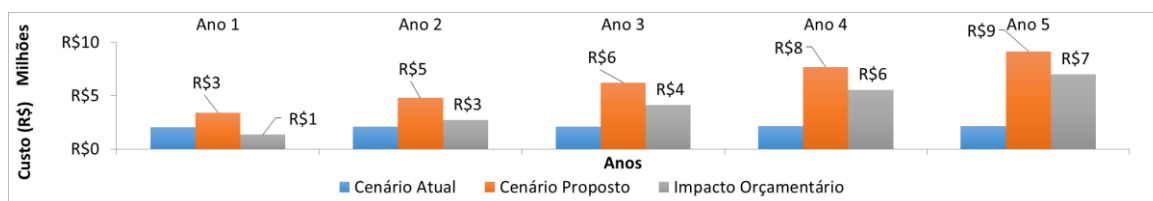


Figura 11. Impacto orçamentário do caso-base (R\$)

### Resultados caso-alternativo

Utilizando os dados do caso-alternativo (maior *market share*), observa-se que a incorporação de Mevatyl® no SUS para a população em questão também apresenta um resultado com incremento de custo, ou seja, um impacto econômico positivo, como observado na Tabela 23 e Figura 12. O impacto orçamentário é de R\$ 3,3 milhões no primeiro ano de incorporação, chegando a R\$ 9 milhões no quinto ano de análise com benefício acumulado de quase 2000 pacientes (impacto acumulado de R\$ 31 milhões).

Tabela 23. Impacto orçamentário ao longo de cinco anos com incorporação de Mevatyl® (caso-alternativo) (R\$)

<b>Cenário Atual</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>
Terapia padrão	2.053.772	2.077.603	2.100.711	2.123.322	2.145.073
Mevatyl + Terapia padrão	-	-	-	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>2.053.772</b>	<b>2.077.603</b>	<b>2.100.711</b>	<b>2.123.322</b>	<b>2.145.073</b>
<b>Cenário Proposto</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>
Terapia padrão	1.540.329	1.350.442	1.155.391	955.495	750.776
Mevatyl + Terapia padrão	3.866.870	5.476.436	7.119.448	8.795.206	10.500.811
<b>TOTAL</b>	<b>5.407.199</b>	<b>6.826.878</b>	<b>8.274.839</b>	<b>9.750.701</b>	<b>11.251.587</b>
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>3.353.427</b>	<b>4.749.275</b>	<b>6.174.128</b>	<b>7.627.379</b>	<b>9.106.514</b>

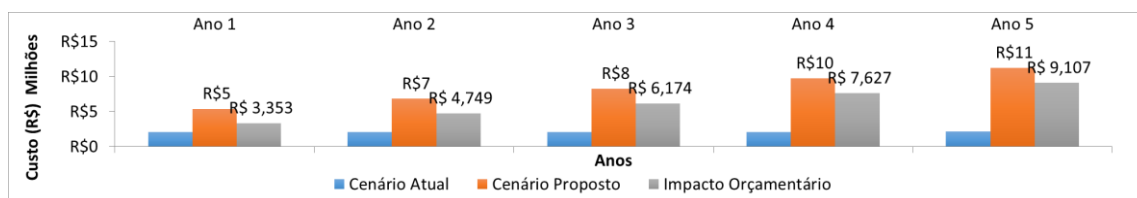


Figura 12. Impacto orçamentário do caso-alternativo (R\$)

## 4. RECOMENDAÇÕES FINAIS

---

A EM apresenta um grande impacto tanto para o sistema de saúde, com altos custos relacionados os tratamentos de sintomas de espasticidade moderada a grave, como para os pacientes, que apresentam sintomas recorrentes e redução da qualidade de vida.

No SUS, somente tratamento com toxina botulínica está previsto em Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para tratamento em primeira linha de espasticidade relacionada à EM. No entanto, os pacientes em falha ou que não toleram terapia antiespásticas continuam a ter necessidades médicas não atendidas. As únicas terapias disponíveis, nesses casos, são o cuidado padrão com analgésicos, antiepiléticos e antiinflamatórios para controle de sintomas associados, como a dor.

Estudos clínicos e de mundo real, bem como meta-análises, demonstram um benefício clínico em curto e longo prazos com uso de Mevatyl® associado à terapia padrão em pacientes com espasticidade moderada à grave associada à EM, com moderada-alta qualidade de evidência. Além disso, o Mevatyl® apresenta perfil adequado de segurança, com baixa incidência de eventos adversos, os quais são de intensidade leve-moderada e manejáveis.

Embora o uso de Mevatyl® associado à terapia padrão resulte em um maior custo total de tratamento, esse aumento de custo está relacionado a um maior controle da doença, o que implica também em um aumento considerável da qualidade de vida dos pacientes. Modelos de custo-efetividade demonstram que Mevatyl® é custo-efetivo em determinados cenários, podendo até ser uma terapia dominante em longo prazo, resultando em economia para o sistema de saúde (p. ex. redução de custos com hospitalizações, sessões de fisioterapia, medicamentos).

Dessa forma, recomenda-se a incorporação de Mevatyl® como terapia adjuvante para pacientes adultos com espasticidade moderada a grave associada à EM que tenham falhado ou não tolerem terapias prévias, tendo em vista seus benefícios clínicos e perfil favorável de custo-efetividade.



# REFERÊNCIAS

---

1. Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM). Atlas de Esclerose Múltipla. <http://abem.org.br/esclerose/atlas-da-esclerose-multipla-2013/>. 2013.
2. GBD Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):459-480.
3. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris).* 2016;172(1):3-13.
4. Kobelt G, Teich V, Cavalcanti M, Canzonieri A M. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. *PLoS One.* 2019;14(1):e0208837.
5. Mahad D H, Trapp B D, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):183-93.
6. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol.* 2012;8(11):647-56.
7. Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G, Hartung H P, Soelberg Sorensen P, Thompson A J, et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper. *Mult Scler.* 2016;22(11):1386-1396.
8. Rizzo M A, Hadjimichael O C, Preiningerova J, Vollmer T L. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2004;10(5):589-95.
9. Rommer P S, Eichstadt K, Ellenberger D, Flachenecker P, Friede T, Haas J, et al. Symptomatology and symptomatic treatment in multiple sclerosis: Results from a nationwide MS registry. *Mult Scler.* 2018:1352458518799580.
10. Comi G, Solari A, Leocani L, Centonze D, Otero-Romero S, Italian Consensus Group on treatment of spasticity in multiple s. Italian consensus on treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2020;27(3):445-453.
11. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta n. 2 de 29 de maio de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Espasticidade. 2017.
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Multiple sclerosis in adults: management. Clinical guideline. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg186>. 2014.
13. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Espasticidade. <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/01/MINUTA-de-Portaria-SAS-PCDT-Espasticidade-19-05-2017.pdf>. 2017.
14. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Espasticidade. [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/Relatorio\\_Espasticidade\\_CP\\_42\\_2016.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/Relatorio_Espasticidade_CP_42_2016.pdf). 2016.
15. World Health Organization. Extracts and tinctures of cannabis - Sativex. WHO Expert Committee on Drug Dependence Pre-Review. 2017.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Mevatyl - BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA. [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp). 2017.
17. Brucki S M, Frota N A, Schestatsky P, Souza A H, Carvalho V N, Manreza M L, et al. [Cannabinoids in neurology--Brazilian Academy of Neurology]. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015;73(4):371-4.

## Ipsen Brasil

Av. Engenheiro Luiz Carlos Berrini, 1.297 – Conj. 61 04571-010

São Paulo – SP – Brazil

Email: [Peter.serafini@ipsen.com](mailto:Peter.serafini@ipsen.com)

18. Aguilar S, et al. Medicinal cannabis policies and practices around the world. International Drug Policy Consortium. 2018.
19. Brasil - Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. 2014:118p.
20. Brasil - Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. . Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. 2014.
21. Brasil - Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. 2013:96p.
22. Brasil - Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. 2014:80p.
23. Hane P. Newsbreaks: Elsevier announces Scopus service. . Inf Today. Available from: <http://www.infoday.com/newsbreaks/nb040315-1.shtml>. 2004.
24. Higgins JP, Savović J, Page MJ, JA S. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). 2016:52.
25. Whiting P, Savovic J, Higgins J P, Caldwell D M, Reeves B C, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. J Clin Epidemiol. 2016;69:225-34.
26. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
27. Collin C, Davies P, Mutiboko I K, Ratcliffe S, Sativex Spasticity in M S S G. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2007;14(3):290-6.
28. Collin C, Ehler E, Waberzinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K, 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.
29. Langford R M, Mares J, Novotna A, Vachova M, Novakova I, Notcutt W, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. J Neurol. 2013;260(4):984-97.
30. Leocani L, Nuara A, Houdayer E, Schiavetti I, Del Carro U, Amadio S, et al. Sativex((R)) and clinical-neurophysiological measures of spasticity in progressive multiple sclerosis. J Neurol. 2015;262(11):2520-7.
31. Markova J, Essner U, Akmaz B, Marinelli M, Trompke C, Lentschat A, et al. Sativex((R)) as add-on therapy vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. Int J Neurosci. 2019;129(2):119-128.
32. Notcutt W, Langford R, Davies P, Ratcliffe S, Potts R. A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex(R) (nabiximols). Mult Scler. 2012;18(2):219-28.
33. 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

**Ipsen Brasil**

Av. Engenheiro Luiz Carlos Berrini, 1.297 – Conj. 61 04571-010

São Paulo – SP – Brazil

Email: [Peter.serafini@ipsen.com](mailto:Peter.serafini@ipsen.com)

nabiximols\* (Sativex((R)) ), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2011;18(9):1122-31.

34. Wade D T, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler.* 2004;10(4):434-41.

35. Akgun K, Essner U, Seydel C, Ziemssen T. Daily Practice Managing Resistant Multiple Sclerosis Spasticity With Delta-9-Tetrahydrocannabinol: Cannabidiol Oromucosal Spray: A Systematic Review of Observational Studies. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2019;11:1179573519831997.

36. Torres-Moreno M C, Papaseit E, Torrens M, Farre M. Assessment of Efficacy and Tolerability of Medicinal Cannabinoids in Patients With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2018;1(6):e183485.

37. Serpell M G, Notcutt W, Collin C. Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis. *J Neurol.* 2013;260(1):285-95.

38. Wade D T, Makela P M, House H, Bateman C, Robson P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006;12(5):639-45.

39. Haupts M, Vila C, Jonas A, Witte K, Alvarez-Ossorio L. Influence of Previous Failed Antispasticity Therapy on the Efficacy and Tolerability of THC:CBD Oromucosal Spray for Multiple Sclerosis Spasticity. *Eur Neurol.* 2016;75(5-6):236-43.

40. Wade D T, Collin C, Stott C, Duncombe P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010;16(6):707-14.

41. Meuth S G, Henze T, Essner U, Trompke C, Silván C V. Tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray in resistant multiple sclerosis spasticity: consistency of response across subgroups from the SAVANT randomized clinical trial. *International Journal of Neuroscience.* 2020; <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1730832>.

42. Vachová M, Novotná A, Mares J, Taláb R, Fiedler J, et al. A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study of Effect of Long-Term Sativex® Treatment on Cognition and Mood of Patients with Spasticity Due to Multiple Sclerosis. *J Mult Scler.* 2014;1(122).

43. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Canabidiol + tetraidrocanabinol (Mevatyl®) para o tratamento da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla. <http://conitec.gov.br/sintese-de-evidencias>. 2017.

44. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE draft guidance and NHS England review highlight need for more research on cannabis-based medicinal products. <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-draft-guidance-and-nhs-england-review-highlight-need-for-more-research-on-cannabis-based-medicinal-products>. 2019.

45. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Rapid response report - summary of abstract: delta-9-tetrahydrocannabinol/Cannabidiol for Spasticity in Multiple Sclerosis: Clinical Effectiveness and Guidelines. [www.cadth.ca](http://www.cadth.ca). 2016.

46. Etges T, Karolia K, Grint T, Taylor A, Lauder H, Daka B, et al. An observational postmarketing safety registry of patients in the UK, Germany, and Switzerland who have been prescribed Sativex((R)) (THC:CBD, nabiximols) oromucosal spray. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:1667-1675.

47. Flachenecker P, Henze T, Zettl U K. Long-term effectiveness and safety of nabiximols (tetrahydrocannabinol/cannabidiol oromucosal spray) in clinical practice. *Eur Neurol.* 2014;72(1-2):95-102.

**Ipsen Brasil**

Av. Engenheiro Luiz Carlos Berrini, 1.297 – Conj. 61 04571-010

São Paulo – SP – Brazil

Email: [Peter.serafini@ipsen.com](mailto:Peter.serafini@ipsen.com)

48. Flachenecker P, Henze T, Zettl U K. Nabiximols (THC/CBD oromucosal spray, Sativex(R)) in clinical practice--results of a multicenter, non-interventional study (MOVE 2) in patients with multiple sclerosis spasticity. *Eur Neurol.* 2014;71(5-6):271-9.
49. Mallada Frechin J. Effect of tetrahydrocannabinol:cannabidiol oromucosal spray on activities of daily living in multiple sclerosis patients with resistant spasticity: a retrospective, observational study. *Neurodegener Dis Manag.* 2018;8(3):151-159.
50. Marinelli L, Mori L, Canneva S, Colombano F, Curra A, Fattapposta F, et al. The effect of cannabinoids on the stretch reflex in multiple sclerosis spasticity. *Int Clin Psychopharmacol.* 2016;31(4):232-9.
51. Paolicelli D, Drenzo V, Manni A, D'Onghia M, Tortorella C, Zoccolella S, et al. Long-Term Data of Efficacy, Safety, and Tolerability in a Real-Life Setting of THC/CBD Oromucosal Spray-Treated Multiple Sclerosis Patients. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(7):845-51.
52. Patti F, Messina S, Solaro C, Amato M P, Bergamaschi R, Bonavita S, et al. Efficacy and safety of cannabinoid oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(9):944-51.
53. Trojano M. THC:CBD Observational Study Data: Evolution of Resistant MS Spasticity and Associated Symptoms. *Eur Neurol.* 2016;75 Suppl 1:4-8.
54. Trojano M, Vila C. Effectiveness and Tolerability of THC/CBD Oromucosal Spray for Multiple Sclerosis Spasticity in Italy: First Data from a Large Observational Study. *Eur Neurol.* 2015;74(3-4):178-85.
55. Vermersch P, Trojano M. Tetrahydrocannabinol:Cannabidiol Oromucosal Spray for Multiple Sclerosis-Related Resistant Spasticity in Daily Practice. *Eur Neurol.* 2016;76(5-6):216-226.
56. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health.* 2013;16(2):231-50.
57. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Perguntas e Respostas - Espasticidade. <http://conitec.gov.br/perguntas-e-respostas>. 2017.
58. Grimaldi A E, De Giglio L, Haggiag S, Bianco A, Cortese A, Crisafulli S G, et al. The influence of physiotherapy intervention on patients with multiple sclerosis-related spasticity treated with nabiximols (THC:CBD oromucosal spray). *PLoS One.* 2019;14(7):e0219670.
59. Lu L, Pearce H, Roome C, Shearer J, Lang I A, Stein K. Cost effectiveness of oromucosal cannabis-based medicine (Sativex(R)) for spasticity in multiple sclerosis. *Pharmacoeconomics.* 2012;30(12):1157-71.
60. Slof J, Gras A. Sativex(R) in multiple sclerosis spasticity: a cost-effectiveness model. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2012;12(4):439-41.
61. Gras A, Broughton J. A cost-effectiveness model for the use of a cannabis-derived oromucosal spray for the treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2016;16(6):771-779.

# APÊNDICES

---

## APÊNDICE I – Estratégias de buscas

### PubMed

- #1 sclerosis[TIAB] OR spasticity[TIAB] OR “Multiple Sclerosis”[MH] OR “Muscle Spasticity”[MH]
- #2 (tetrahydrocannabinol[TIAB] AND cannabinol[TIAB]) OR (THC[TIAB] AND CBD[TIAB]) OR (cannabis[TIAB] AND extract[TIAB]) OR cannabinoid\*[TIAB] OR sativex[TIAB] OR nabiximols[TIAB] OR mevatyl[TIAB] OR nabiximols [Supplementary Concept]
- #3 (spray[TIAB] OR oromucos\*[TIAB])
- #4 #1 AND #2 AND #3

**Total: 126**

### Scopus

- #1 TITLE-ABS ( sclerosis OR spasticity )
- #2 TITLE-ABS ( tetrahydrocannabinol AND cannabinol ) OR TITLE-ABS ( thc AND cbd ) OR TITLE-ABS ( sativex ) OR TITLE-ABS ( mevatyl ) OR TITLE-ABS ( nabiximols )
- #3 TITLE-ABS ( spray OR oromucos\* )
- #4 #1 AND #2 AND #3

**Total: 117**

### Cochrane Library

- #1 Title Abstract Keywords ( sativex OR mevatyl OR nabiximols )
- #2 Title Abstract Keywords ( sclerosis OR spasticity )
- #3 Title Abstract Keywords ( spray OR oromucos\* )
- #4 #1 AND #2 AND #3

**Total: 55**

### LILACS

- #1 Sativex OR mevatyl OR nabiximols
- #2 Sclerosis OR spasticity
- #3 #1 AND #2

**Total: 2**

### Ipsen Brasil

Av. Engenheiro Luiz Carlos Berrini, 1.297 – Conj. 61 04571-010

São Paulo – SP – Brazil

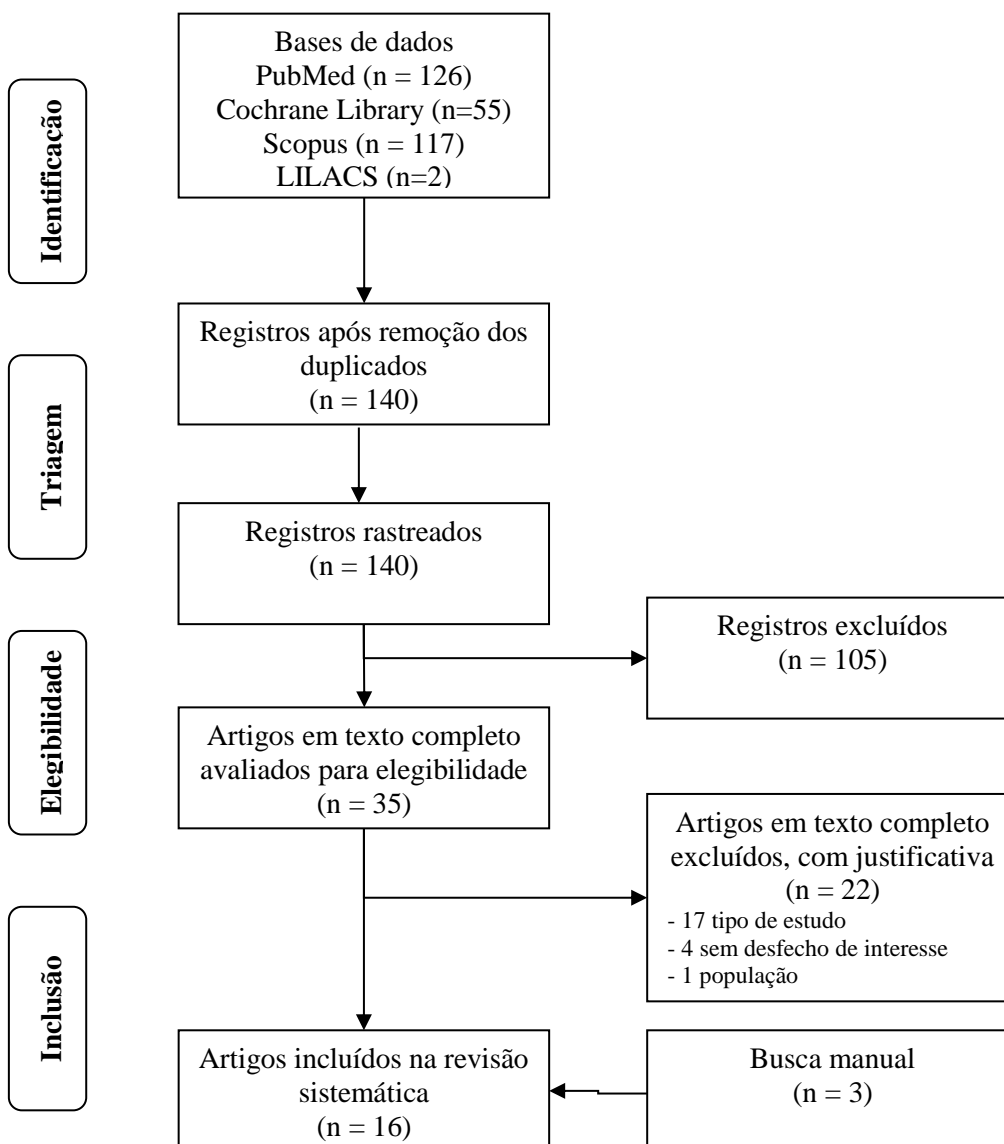
Email: [Peter.serafini@ipsen.com](mailto:Peter.serafini@ipsen.com)

## APÊNDICE II – Busca de recomendações em agências de ATS

Agência de ATS	Registros encontrados	Registros selecionados
<b>CADTH</b>	17	2
<b>CONITEC</b>	1	1
<b>NICE</b>	7	1

**CADTH** – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; **CONITEC** - *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias*; **NICE** – *The National Institute for Health and Care Excellence*;

## APÊNDICE III – Processo de seleção de estudos



## APÊNDICE IV – Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra

Estudo	Motivo de exclusão
Conte A, Bettolo CM, Onesti E, et al. Cannabinoid-induced effects on the nociceptive system: a neurophysiological study in patients with secondary progressive multiple sclerosis. Eur J Pain. 2009; 13(5):472-477	<b>Desfecho</b> Sem dados relacionados
Etges T, Karolia K, Grint T, et al. An observational postmarketing safety registry of patients in the UK, Germany, and Switzerland who have been prescribed Sativex((R)) (THC:CBD, nabiximols) oromucosal spray. Ther Clin Risk Mana. 2016. 12(1667-1675)	<b>Tipo estudo</b> Observacional
Fernandez O. Advances in the management of MS spasticity: recent observational studies. Eur Neurol. 2014;72 Suppl 1(12-14).	<b>Tipo estudo</b> Revisão narrativa
Fernandez O. Advances in the management of multiple sclerosis spasticity: recent clinical trials. Eur Neurol. 2014;72 Suppl 1(9-11)	<b>Tipo estudo</b> Revisão narrativa
Fernandez O. THC:CBD in Daily Practice: Available Data from UK, Germany and Spain. Eur Neurol. 2016; 75 Suppl 1(1-3)	<b>Tipo estudo</b> Revisão narrativa
Flachenecker P, Henze T, Zettl UK. Long-term effectiveness and safety of nabiximols (tetrahydrocannabinol/cannabidiol oromucosal spray) in clinical practice. Eur Neurol. 2014. 72(1-2) 95-102	<b>Tipo estudo</b> Observacional
Flachenecker P, Henze T, Zettl UK. Nabiximols (THC/CBD oromucosal spray, Sativex(R)) in clinical practice--results of a multicenter, non-interventional study (MOVE 2) in patients with multiple sclerosis spasticity. Eur Neurol 2014. 71(5-6) 271-279	<b>Tipo estudo</b> Observacional
Giacoppo S, Bramanti P, Mazzon E. Sativex in the management of multiple sclerosis-related spasticity: An overview of the last decade of clinical evaluation. Mult Scler Relat Disord. 2017; 17(22-31)	<b>Tipo estudo</b> Revisão narrativa
Mallada Frechin J. Effect of tetrahydrocannabinol:cannabidiol oromucosal spray on activities of daily living in multiple sclerosis patients with resistant spasticity: a retrospective, observational study. Neurodegener Dis Manag. 2018 8(3) 151-159	<b>Tipo estudo</b> Observacional
Marinelli L, Mori L, Canneva S, et al. The effect of cannabinoids on the stretch reflex in multiple sclerosis spasticity Int Clin Psychopharmacol 2016 31(4) 232-239	<b>Tipo estudo</b> Observacional
Moreno Torres I, Sanchez AJ, Garcia-Merino A. Evaluation of the tolerability and efficacy of Sativex in multiple sclerosis Expert Rev Neurother. 2014; 14(11); 1243-1250	<b>Tipo estudo</b> Revisão narrativa
Paolicelli D, Direnzo V, Manni A, et al. Long-Term Data of Efficacy, Safety, and Tolerability in a Real-Life Setting of THC/CBD Oromucosal Spray-Treated Multiple Sclerosis Patients J Clin Pharmacol 2016 56(7) 845-851	<b>Tipo estudo</b> Observacional
Patti F, Messina S, Solaro C, et al. Efficacy and safety of cannabinoid oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016 87(9) 944-951	<b>Tipo estudo</b> Observacional
Riva N, Mora G, Soraru G, et al. Safety and efficacy of nabiximols on spasticity symptoms in patients with motor neuron disease (CANALS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial Lancet Neurol 2019;18(2): 155-164	<b>População</b> Não EM
Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. Neurology. 2005; 65(6):812-819	<b>Desfecho</b> Sem dados relacionados
Rog DJ, Nurmikko TJ, Young CA. Oromucosal delta9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol for neuropathic pain associated	<b>Desfecho</b> Sem dados relacionados

### Ipsen Brasil

Av. Engenheiro Luiz Carlos Berrini, 1.297 – Conj. 61 04571-010

São Paulo – SP – Brazil

Email: [Peter.serafini@ipsen.com](mailto:Peter.serafini@ipsen.com)



<b>Estudo</b>	<b>Motivo de exclusão</b>
with multiple sclerosis: an uncontrolled, open-label, 2-year extension trial Clin Ther. 2007;29(9): 2068-2079	
Sellers EM, Schoedel K, Bartlett C, et al. A Multiple-Dose, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group QT/QTc Study to Evaluate the Electrophysiologic Effects of THC/CBD Spray. Clin Pharmacol Drug Dev. 2013;2(3) :285-294	<b>Desfecho</b> Sem dados relacionados
Tanasescu R, Constantinescu CS. Pharmacokinetic evaluation of nabiximols for the treatment of multiple sclerosis pain. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2013;9(9): 1219-1228	<b>Tipo estudo</b> Revisão narrativa
Trojano M THC:CBD Observational Study Data: Evolution of Resistant MS Spasticity and Associated Symptoms. Eur Neurol 2016. 75 Suppl 1(4-8)	<b>Tipo estudo</b> Observacional
Trojano M, Vila C Effectiveness and Tolerability of THC/CBD Oromucosal Spray for Multiple Sclerosis Spasticity in Italy: First Data from a Large Observational Study Eur Neurol. 2015. 74(3-4). 178	<b>Tipo estudo</b> Observacional
Vermersch P, Trojano M. Tetrahydrocannabinol:Cannabidiol Oromucosal Spray for Multiple Sclerosis-Related Resistant Spasticity in Daily Practice Eur Neurol 2016 76(5-6) 216-226	<b>Tipo estudo</b> Observacional
Ziemssen T. Tetrahydrocannabinol: cannabidiol oromucosal spray for treating symptoms of multiple sclerosis spasticity: newest evidence Neurodegener Dis Manag. 2019:1-2	<b>Tipo estudo</b> Revisão narrativa

**Ipsen Brasil**

Av. Engenheiro Luiz Carlos Berrini, 1.297 – Conj. 61 04571-010

São Paulo – SP – Brazil

Email: [Peter.serafini@ipsen.com](mailto:Peter.serafini@ipsen.com)

## APÊNDICE V – Avaliação de confiança na evidência

Avaliação de confiança na evidência							Confiança na evidência	Importância do desfecho
N estudos	Delimitação estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros		
Redução da espasticidade								
8	ECR	Grave <sup>a,b</sup>	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Eventos adversos								
6	ECR	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Tolerabilidade - descontinuação								
7	ECR	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>c</sup>	Nenhum	⊕⊕⊕○ BAIXA	IMPORTANTE

### Explicações

a. Risco de viés pela qualidade metodológica baixa-moderada da maioria dos estudos; falta de padronização no reporte; ausência de dados basais de dispersão (p. ex. desvio padrão)

b Risco de viés por outras limitações (desfechos subjetivos avaliados pelo paciente ou através de escala/questionário)

c. Imprecisão pela incerteza sobre a magnitude do efeito (pequeno número de eventos), revelando poder estatístico e significância clínicos limitados

### Ipsen Brasil

Av. Engenheiro Luiz Carlos Berrini, 1.297 – Conj. 61 04571-010

São Paulo – SP – Brazil

Email: [Peter.serafini@ipsen.com](mailto:Peter.serafini@ipsen.com)