

Relatório de **recomendação**

Agosto de 2020

M E D I C A M E N T O

**Tetraidrocanabinol 27 mg/ml + canabidiol 25 mg/ml
para o tratamento sintomático da espasticidade
moderada a grave relacionada à esclerose múltipla**

2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	5
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	5
3.	RESUMO EXECUTIVO	6
4.	INTRODUÇÃO	8
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	5
6.	RELEVÂNCIA DO PROBLEMA	7
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	7
	7.1 Evidências apresentadas pelo demandante	7
	7.1.1 Redução de espasticidade	20
	7.1.2 Redução de $\geq 30\%$ no escore de espasticidade NRS	22
	7.1.3 Eventos adversos relacionados ao tratamento	23
8.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	18
	8.1 Avaliação econômica	18
	8.2 Impacto orçamentário	21
9.	RESUMO DAS EVIDÊNCIAS	18
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	18
11.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	19
12.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	19
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	20
14.	REFERÊNCIAS	38
	ANEXO: Avaliação da Qualidade Metodológica	42
	Análise de risco de viés e qualidade metodológica das revisões sistemáticas	42
	Análise de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados	43

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de incorporação da associação de tetraidrocanabinol + canabidiol (Mevatyl®) como terapia adjuvante para melhoria dos sintomas de pacientes adultos com espasticidade moderada a grave devido à esclerose múltipla (EM) que não responderam adequadamente a terapias anteriores, demandada pela Beaufour IPSEN Farmacêutica LTDA. Foi realizada a avaliação crítica pela Secretaria-Executiva da Conitec dos estudos de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: tetraidrocanabinol + canabidiol (Mevatyl®)

Indicação: tetraidrocanabinol (THC) 27 mg/ml + canabidiol (CBD) 25 mg/ml como tratamento adjuvante para melhoria dos sintomas de pacientes adultos com espasticidade moderada a grave devido à esclerose múltipla que não responderam adequadamente a outra terapia.

Demandante: Beaufour IPSEN Farmacêutica LTDA.

Introdução: Esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica crônica, inflamatória, que ocorre em pessoas geneticamente suscetíveis. A doença é caracterizada por infiltração de células imunes, perda de mielina e axônios e formação de placas multifocais no cérebro e medula espinhal. A prevalência média global da EM é de 33 por 100.000 pessoas, com variação entre os diferentes países. As taxas de prevalência no Brasil variaram de 1,36/100.000 a 27,2/100.000 habitantes dependendo da região. A espasticidade, percebida pelos pacientes como rigidez e espasmos musculares, é um sintoma comum na EM e está associado ao comprometimento funcional que pode exacerbar outros sintomas e reduzir a qualidade de vida. A espasticidade ocorre entre 60 a 84% dos pacientes, sendo os sintomas mais comuns associados: rigidez, espasmos e restrições de mobilidade, que ocorrem em cerca de três quartos dos pacientes, avaliados pelos médicos. Outros sintomas comuns incluem fadiga, dor e disfunção da bexiga. O tratamento não farmacológico geralmente inclui evitar fatores desencadeantes e fisioterapia regular. No Sistema Único de Saúde (SUS) está disponível para tratamento da espasticidade, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Espasticidade, duas apresentações de toxina botulínica tipo A. A literatura descreve outros tratamentos como baclofeno, tizanidina e gabapentina.

Pergunta: Tetraidrocanabinol + canabidiol (Mevatyl®) é eficaz e seguro para o tratamento da espasticidade moderada a grave associada à EM em pacientes adultos?

Evidências clínicas: Após a análise das evidências apresentadas pelo demandante foram incluídos sete ensaios clínicos, uma análise derivada de ensaio clínico e uma revisão sistemática. O demandante apresentou uma meta-análise, no entanto, como alguns estudos permitiram doses superiores a 12 sprays/dia, mesmo que a dose média dos estudos tenha sido menor que a estabelecida em bula, a Secretaria Executiva da Conitec optou por refazer as análises separando estes estudos. Em todas as avaliações, o THC:CBD foi associado a uma melhora média maior da espasticidade quando avaliada pela escala de Ashworth em comparação com o placebo, mão não foi estatisticamente significativo. Quando avaliada pela escala subjetiva foi associado a uma melhora significativa. Adicionalmente, o THC:CBD proporcionou uma redução significativa de $\geq 30\%$ no escore de espasticidade avaliada pela escala NRS, considerada uma diferença clinicamente importante. A evidência foi considerada de baixa qualidade.

Avaliação econômica: Com o preço proposto para incorporação de R\$ 1.445,24, o custo mensal de THC:CBD como adjuvante a terapia padrão seria de R\$ 1.597,36. Foi estimado um ganho de 0,55 anos de vida ajustados pela qualidade a mais com o tratamento com THC:CBD comparado ao tratamento padrão isolado, e 1,98 meses de controle da doença a mais que a terapia padrão. O custo incremental do tratamento com THC:CBD ao longo de 30 anos foi estimado em R\$ 11.724,82 a mais que o custo do tratamento padrão, resultando em uma RCEI de R\$21.271,79/QALY. O custo incremental por mês de controle da doença foi de R\$ 5.438,76, resultando em uma RCEI de R\$2.743,29/mês de espasticidade controlada. Há incertezas no desfecho por QALY pois a na estimativa da utilidade não incluiu população brasileira.

Análise de impacto orçamentário: O demandante estimou que entre 823 a 859 pacientes seriam elegíveis e teriam acesso ao medicamento em cinco anos, com impacto orçamentário ao SUS estimado entre R\$ 1,3 milhões, chegando a R\$ 9,1 milhões no último ano dependendo da difusão de mercado adotada (Caso-base: 10% ao ano e Caso-alternativo: primeiro ano de 25%, com crescimento de 10% ao ano até 65% em 5 anos). Entretanto, foram identificadas algumas discrepâncias na população do modelo apresentado pelo demandante, com a população passando para 918 no primeiro ano a 958 no quinto ano. O impacto orçamentário utilizando a distribuição de mercado do caso-base, no primeiro ano seria de R\$ 1,49 milhão, chegando a R\$ 7,8 milhões em cinco anos. Já para o cenário do caso alternativo, no primeiro ano o impacto seria de 3,7 milhões e no quinto ano, com 65% dos pacientes recebendo o tratamento, 10,14 milhões.

Recomendações internacionais: A *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda o uso de THC:CBD para tratamento espasticidade moderada a grave refratária em adultos com esclerose múltipla, condicionado ao acordo de pagamento por resposta pela empresa fabricante.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para tratamento sintomático da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla. Dessa forma, foram detectados dois medicamentos potenciais para a indicação terapêutica em questão, o arbaclofeno e o dronabinol.

Considerações finais: O THC:CBD proporciona uma diminuição da espasticidade subjetiva quando comparados com placebo, mas não apresentou nenhuma alteração na espasticidade medida objetivamente (escalas de Ashworth e Ashworth modificada). Embora o número total de eventos adversos seja maior que o placebo, o medicamento foi seguro no tratamento da espasticidade em pacientes com EM. As evidências foram consideradas de baixa qualidade. Não há evidências de estudos que avaliem a eficácia de canabinoides em comparação com outros tratamentos ativos.

Recomendação preliminar da Conitec: No dia 06 de agosto de 2020, em sua 89ª reunião de plenário, os membros da Conitec recomendaram preliminarmente a não incorporação da associação tetraidrocanabinol + canabidiol como tratamento adjuvante para melhoria dos sintomas de pacientes adultos com espasticidade moderada a grave devido à esclerose múltipla que não responderam adequadamente a outra terapia. O plenário considerou que o medicamento só apresentou benefício quando avaliado por escala subjetiva e a ausência de eficácia do fitofármaco na redução da espasticidade por escala objetiva comparado ao placebo, além disso os estudos apresentaram médio a alto risco de viés, o que tornou a evidência de baixa qualidade. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

4. INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma patologia autoimune crônica do sistema nervoso central (SNC), na qual inflamação, desmielinização e perda axonal ocorrem mesmo nos estágios iniciais da doença. O curso da doença pode ser extremamente variável entre pacientes e, embora tenham sido feitos avanços significativos no tratamento nos últimos anos, a EM continua sendo uma das causas mais frequentes de incapacidade neurológica em jovens (1,2).

Acredita-se que os gatilhos para a perda axonal sejam causados por desmielinização inflamatória da bainha de mielina e hipóxia relacionada aos Trifosfato de Adenosina (ATP) dos neurônios, causando neurodegeneração. A incapacidade neurológica progressiva é o resultado desse dano e perda axonal. A desmielinização afeta a transmissão dos impulsos nervosos, acarretando sintomas com fadiga, fraqueza, dormência, dificuldade locomotora, dor, perda de visão entre outros. Em geral, a EM é desencadeada pela interação de fatores genéticos e ambientais (1,2).

A EM pode ser classificada por quatro formas de evolução: remitente-recorrente (EM-RR), primariamente progressiva (EM-PP), primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto) e secundariamente progressiva (EM-SP). Das quatro formas, a mais prevalente é a EM-RR, representando 85% dos casos iniciais. A forma EM-SP é uma evolução da forma EM-RR, ocorrendo em 50% dos casos após 10 anos do diagnóstico, se não houver tratamento. As formas EM-PP e EM-PP com surto contemplam 10% a 15% de todos os casos. A evolução é caracterizada por surtos ou progressão, com melhora ou redução dos sintomas (remissão), ou permanece em atividade desde seu início. O objetivo do tratamento é reduzir o número e a intensidade das exacerbações retardando a progressão da doença (3).

Um dos instrumentos amplamente adotados pela comunidade científica para diagnóstico da EM é os *Critérios de McDonald* revisado (3). O prognóstico da doença varia entre cada pacientes, e uma combinação de marcadores clínicos, de imagem e de laboratório pode prever o curso clínico e otimização do tratamento (3).

A EM geralmente ocorre na idade adulta, entre 20 e 40 anos, sendo mulheres duas a três vezes mais afetadas que os homens (1,4). Estima-se que a EM afete 2,5 milhões de pessoas no mundo, com uma prevalência média estimada de 33/100.000 habitantes. As taxas de prevalência no Brasil variaram de 1,36/100.000 na região Nordeste, a 27,2/ 100.000 habitantes na região Sul (5), com uma prevalência média de 8,69/100.000 habitantes (IC 95%: 6,0-12,6). As idades médias no início da doença, relatadas nos estudos brasileiros, são na terceira e quarta décadas de vida, de acordo com o padrão global da doença e a proporção de mulheres para homens foi de 3:1 (6).

A espasticidade é um sintoma comum na EM ocorrendo em 60 a 84% dos pacientes, causando distúrbios da marcha, quedas, fadiga, espasmos, distúrbios do sono, dor, e aumentando a incapacidade do paciente. A patologia é um distúrbio motor definido pelo aumento do tônus muscular, dependente da velocidade, associado à exacerbação do reflexo miotático (7,8).

Espasticidade pode ser generalizada, focal, quando afeta uma parte de um membro ou multifocal, afetando mais de uma parte. O distúrbio resulta em rigidez e postura anormal do membro afetando o movimento. Também pode afetar a musculatura truncal, resultando em mau controle postural (9). A espasticidade pode agravar outros sintomas da EM, interferindo nas atividades diárias e aumentando a carga da doença (10).

Diferentes medidas de resultado são usadas para avaliar o grau de espasticidade e sua interferência na função, incluindo escalas baseadas em médicos e pacientes. A escala de Ashworth (modificada) fornece uma medida da resistência ao movimento passivo, de 0 a 5, conforme avaliada pelo examinador (11). Outras escalas em uso são a de *Tardieu* (modificada), a *Priebe e Penn* e as autorreferidas, como a *Visual Analogue Scale* ou a *Multiple Sclerosis Spasticity Scale* (MSSS-88), que pode abordar rigidez, clonus, espasmos, dor e conforto geral (10). Na escala de estimativa numérica (*Numeric Rating Scale – NRS 0 - 10*) os pacientes avaliam a espasticidade em uma escala de 0 a 10, com 0 representando “ausência de espasticidade” e 10 indicando “espasticidade máxima” (12).

Rizzo et al., em uma análise de um banco de dados transversal de 17.501 pacientes com EM (registro NARCOMS), relataram que 84% tinham espasticidade (13). O nível de espasticidade foi mínimo em 31%, leve em 19%, moderado em 17%, grave em 13% e total em 4%. O aumento da gravidade da espasticidade da EM foi associado a uma diminuição na escala de qualidade de vida Short Form-36, especialmente no componente físico. Dados de 30 anos do estudo mostraram que a gravidade do comprometimento aumentou com a duração da doença em 11 domínios, incluindo espasticidade (14).

O manejo da espasticidade é multifatorial, envolvendo uma equipe multidisciplinar com fisioterapeuta, enfermeiro, neurologista, entre outros. O tratamento visa melhorar a capacidade funcional, facilitar a reabilitação, prevenir contraturas musculares e aliviar a dor. No Sistema Único de Saúde (SUS) o tratamento da espasticidade é norteado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Espasticidade, que recomenda duas apresentações de toxina botulínica tipo A (11).

Uma grande variedade de medicamentos é descrita na literatura para tratamento da espasticidade: baclofeno, tizanidina, canabinoides, benzodiazepínicos (diazepam, clonazepam), gabapentina, dantroleno, toxina botulínica A (tratamento local) e baclofeno intratecal (10,15). Na diretriz elaborada pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) é recomendado o baclofeno ou a gabapentina como medicamentos de primeira linha, sendo a escolha entre eles de acordo com contraindicações, comorbidades e preferências. A tizanidina ou dantroleno como uma opção de segunda linha e em terceira linha, os medicamentos benzodiazepínicos².

Dos medicamentos acima descritos, a Gabapentina está disponível no SUS de acordo com os critérios estabelecidos no PCDT de Dor Crônica e de Epilepsia e o benzodiazepínico diazepam está disponível pelo Componente Básico da Assistência Farmacêutica (16,17). O baclofeno, tirazidina e dantroleno, não são ofertados pelo SUS.

² <https://pathways.nice.org.uk/pathways/multiple-sclerosis#path=view%3A/pathways/multiple-sclerosis/managing-multiple-sclerosis-symptoms.xml&content=view-node%3Anodes-spasticity>

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O sistema endocanabinoide cerebral exerce funções reguladoras no SNC e imunológico, com potencial terapêutico para várias doenças, incluindo espasticidade. O sistema compreende os receptores CB₁ e CB₂, agonistas endógenos e enzimas de síntese e degradação. O tetraidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD) são dois canabinoides encontrados naturalmente na resina da planta da *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha, os quais interagem com os receptores de canabinoides encontrados no corpo humano. O THC e o CBD são compostos psicoativos com propriedades medicinais amplamente estudados. O THC é um agonista parcial, com mesma afinidade pelos receptores CB₁ e CB₂. O canabidiol é um modulador alostérico negativo do receptor canabinoide CB₁ (18–20).

O *spray* oromucoso de THC:CBD foi desenvolvido como um medicamento padronizado com base nos principais constituintes ativos da *Cannabis sativa*. O THC e o CBD têm efeitos complementares dependentes da dose. Uma formulação combinada de THC e CBD em doses baixas explora essas interações sinérgicas, resultando em efeitos psicoativos reduzidos e efeitos clínicos na espasticidade (7).

O Mevatyl[®] foi aprovado na Anvisa como “medicamento específico”. De acordo com Resolução - RDC nº 24, de 14 de junho de 2011:

são considerados medicamentos específicos os produtos farmacêuticos, tecnicamente obtidos ou elaborados, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, não enquadrados nas categorias de medicamento novo, genérico, similar, biológico, fitoterápico ou notificado e cuja (s) substância (s) ativa (s), independente da natureza ou origem, não é passível de ensaio de bioequivalência, frente a um produto comparador³.

A resolução RDC 24/2011 define os produtos que se enquadram na categoria de medicamentos específicos e dentre eles estão os fitofármacos, como o Mevatyl^{®4}.

As informações abaixo relatadas estão de acordo com a bula do medicamento registrada na Anvisa.

Quadro 1: Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Fitofármaco
Princípio ativo	Tetraidrocanabinol (THC) + canabidiol (CBD)
Nome comercial	Mevatyl [®]
Apresentação	Solução Spray THC 27 mg/ml + CBD 25 mg/ml
Detentor do registro	Beaufour Ipsen Farmaceutica LTDA.
Fabricante	GW Pharma Limited
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento para melhoria dos sintomas de pacientes adultos com espasticidade moderada a grave devido à esclerose múltipla (EM) que não responderam adequadamente a outra medicação antiespástica e que

³ <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/351923/NT++01+-+2017+-+Mevatyl.pdf/4e02e67a-34b6-48d6-9c34-d0aa4a5dd1fd>

⁴ <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2957213/RDC+2411+-+atualizada.pdf/592f6198-85c5-4c95-b0af-0e6a05a36122>

	demonstram melhoria clinicamente significativa dos sintomas relacionados à espasticidade durante um teste inicial com o tratamento.
Indicação proposta	Tratamento adjuvante para melhoria dos sintomas de pacientes adultos com espasticidade moderada a grave devido à esclerose múltipla que não responderam adequadamente a outra
Posologia e Forma de Administração	Um frasco <i>spray</i> equipado com bomba dosadora libera 100 microlitros por pulverização. Cada pulverização de 100 µl são liberados 2,7 mg de tetraidrocannabinol (THC) e 2,5mg de canabidiol (CBD). O frasco nebulizador deve ser agitado antes do uso e a pulverização deve ser direcionada em locais diferentes na superfície bucal, alternando o local de aplicação em cada uso do produto. A dose deve ser ajustada para cada paciente. O número e o horário das pulverizações variarão entre os pacientes. A dose vespertina/noturna deve ser administrada entre 16h e a hora de se deitar. Na introdução da dose matutina, ela deve ser administrada entre o despertar e o meio-dia. O paciente pode continuar a aumentar gradualmente a dose em uma pulverização por dia, até o máximo de 12 pulverizações por dia, até atingir o alívio ideal do sintoma.

Fonte: Bula do medicamento Mevatyl® aprovada pela Anvisa.

5.1 Preço proposto para incorporação

APRESENTAÇÃO	Preço unitário proposto para a incorporação*	Custo mensal do tratamento**	Preço Fábrica (ICMS 0%)***	PMVG (ICMS 0%)***	Preço praticado em compras públicas****
Solução Spray THC 27 mg/ml + CBD 25 mg/ml em caixa com 3 frascos de 10mL.	R\$ 1.445,24	R\$ 1.485,00	R\$ 1.886,56	R\$ 1.507,55	R\$ 1.785,90

*Preço apresentados pelo demandante.

**Considerou-se 7,5 sprays por dia de acordo com dados de ensaios clínicos (Marková, 2017).

***LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, 03/08/2020.

**** Menor preço praticado em compras públicas (Pregão SES-DF) disponível em: <https://www.comprasgovernamentais.gov.br/>

Contraindicações: pacientes com hipersensibilidade a canabinoides ou a qualquer um dos excipientes da formulação do medicamento. Com qualquer histórico suspeito ou conhecido ou histórico familiar de esquizofrenia ou de outra doença psicótica; histórico de transtorno de personalidade grave ou outros transtornos psiquiátricos significativos, exceto depressão associada com sua condição subjacente. Este medicamento é contraindicado para uso por lactantes, menores de 18 anos, idosos (devido ao risco de quedas), tratamento de epilepsia e para usuários regulares de cigarro de *Cannabis sativa* ou com histórico de dependência (21).

Cuidados e Precauções: Alterações na pulsação e na pressão arterial foram observadas após a introdução da dose inicial, portanto, é necessário ter cautela durante o ajuste. Cautela ao tratar pacientes com histórico de epilepsia ou convulsões recorrentes. Sintomas psiquiátricos como ansiedade, delírios, alterações de humor e ideias paranoides foram relatados durante o tratamento. Existe um risco de aumento da incidência de quedas em pacientes cuja espasticidade diminuiu e cuja força muscular é insuficiente para manter a postura ou a marcha. Pode produzir efeitos indesejáveis como tonturas e sonolência que podem comprometer a capacidade de decisão e o desempenho de tarefas específicas. Os pacientes não

devem dirigir, operar máquinas ou realizar qualquer atividade perigosa caso sintam quaisquer efeitos significativos no SNC, como tonturas ou sonolência (21).

Eventos adversos: a reação adversa mais comumente relatada (10% ou mais) foi tontura. Reações comuns (1% ou mais) incluem: anorexia (incluindo apetite reduzido), apetite aumentado, depressão, desorientação, dissociação, humor eufórico, amnésia, distúrbio de equilíbrio, distúrbio de atenção, disartria, disgeusia, letargia, comprometimento da memória, sonolência, visão embaçada, vertigem, constipação, diarreia, boca seca, glossodínia, ulceração bucal, náuseas, desconforto oral, dor oral, vômitos (21).

6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

A esclerose múltipla é considerada o tipo mais comum de doença desmielinizante e a principal causa de dano neurológico em adultos. Acomete geralmente indivíduos entre 20 e 40 anos com curso lento e progressivo, e períodos de exacerbação e remissão. Tem característica degenerativa e sua evolução resulta em problemas neurológicos graves, com significativas limitações. A espasticidade é um sintoma comum na EM ocorrendo em 60 a 84% dos pacientes. Possui potencial incapacitante, reduzindo a qualidade de vida ao desencadear dor e limitação das atividades diárias. No SUS, para o tratamento da espasticidade há o fornecimento de toxina botulínica A, mediante os critérios do PCDT de espasticidade.

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Beaufour IPSEN Farmacêutica LTDA., sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da associação de tetraidrocannabinol com canabidiol, para tratamento de adultos com espasticidade moderada a grave relacionada à EM, não responsivos a outros medicamentos antiespásticos, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

7.1 Evidências apresentadas pelo demandante

A Beaufour IPSEN Farmacêutica LTDA apresentou em seu dossiê uma revisão sistemática para reunião de evidências de eficácia e segurança do Mevatyl® para o tratamento de espasticidade moderada à grave associada a EM em pacientes adultos. De acordo com o demandante, 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.

Para realização da RS foi elaborada uma pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1. Elementos da pergunta PICO elaborada segundo demanda da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

População	Pacientes adultos (>18 anos) com espasticidade moderada à grave associada à EM
Intervenção (tecnologia)	Mevatyl® (Sativex®; Nabiximols) combinado com cuidado padrão
Comparação	Melhor cuidado de suporte (placebo) ou Comparador ativo (qualquer outra terapia)
Desfechos (Outcomes)	Eficácia clínica (redução da espasticidade – avaliação por qualquer escala; taxa de resposta) Segurança (eventos adversos) Tolerabilidade (descontinuação)
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado (fase II ou III, comparativos) Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise)

Tetraidrocanabinol + canabidiol (Mevatyl®) é eficaz e seguro para o tratamento da espasticidade moderada à grave associada à EM em pacientes adultos?

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o demandante realizou uma busca nas bases de dados MedLine (via PubMed); *Cochrane Central Register of Controlled Trials da International Cochrane Collaboration*; Literatura Latino-Americana e do Caribe de Ciências da Saúde (LILACS) (via BIREME) e Scopus. O Quadro 1 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas. 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 Avaliação de Tecnologias em Saúde (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 no SUS.

Quadro 1. Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (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	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	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 }	55
LILACS	#1 Sativex OR mevatyl OR nabiximols #2 Sclerosis OR spasticity #3 #1 AND #2	2
Total		300

População

A população alvo foi constituída por adultos com espasticidade moderada a grave relacionada à EM, não responsivos a outros medicamentos antiespásticos.

Intervenção

A intervenção avaliada neste parecer técnico é a terapia combinada de tetraidrocanabinol associado ao canabidiol. O fitofármaco Mevatyl (tetraidrocanabinol, 27 mg/mL + canabidiol, 25 mg/mL; solução spray), registrado em outros países com o nome comercial Sativex®, teve seu registro concedido pela empresa Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda., em 2017.

Comparador

O manejo da espasticidade requer uma equipe multidisciplinar. No SUS está disponível, de acordo com o PCDT de Espasticidade, duas apresentações de toxina botulínica tipo A para controle da doença (11). A literatura descreve outros tratamentos para espasticidade relacionada a EM como baclofeno, tizanidina, gabapentina e benzodiazepínicos (10). A Gabapentina está disponível no SUS de acordo com os critérios do PCDT de Dor Crônica e de Eplepsia e o diazepam está disponível no Componente Básico da Assistência Farmacêutica (16,17).

Como o medicamento é para uso concomitante com o tratamento antiespástico atual do paciente e, no SUS está disponível apenas a toxina botulínica A, o demandante considerou como comparadores os cuidados de suporte (placebo) ou qualquer comparador ativo.

Desfechos

Os desfechos considerados para a coleta de dados foram a redução da espasticidade reportada por escalas padronizadas como: *Spasticity Numeric Rating Scale (NRS)*, *MS Spasticity Scale (MSSS-88)*, *Spasticity Visual Analog Scale (VAS)*, *Ashworth Scale*, *Modified Ashworth Scale (MAS)*, *Tardieu Scale*, segurança (reporte de eventos adversos) e tolerabilidade ao tratamento (10,11).

Na seleção dos estudos os critérios de inclusão estabelecidos na revisão realizada pelo demandante foram: ensaio clínico randomizado (ECR) de fase II ou III (comparativos) e revisões sistemáticas (RS), com ou sem meta-análise, avaliando o uso de Mevatyl® (Sativex®; canabinoides) combinado com cuidado padrão em pacientes adultos com espasticidade moderada a grave associada à EM. Os critérios de exclusão foram: 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).

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). A avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas foi conduzida utilizando a ferramenta *Risk of Bias in Systematic Reviews* (ROBIS) (22,23).

A partir dos resultados das buscas nas bases de dados científicos o demandante incluiu 16 estudos na análise da evidência clínica, sendo três revisões sistemáticas e 13 ensaios clínicos randomizados (ECR). Os estudos incluídos estão apresentados na Tabela 2. Destaca-se que nenhum estudo avaliando o medicamento com nome específico “Mevaty!” foi encontrado na literatura. Entretanto, esse mesmo produto está registrado em outros países como “Sativex”, sendo referido, de maneira generalizada, como “*Nabiximols*”.

Tabela 2. Características dos estudos incluídos na análise de evidência do dossiê do demandante

Estudos incluídos pelo demandante	Tipo de estudo	População	N de pacientes	Alternativas avaliadas	Desfechos avaliados	Tempo de seguimento (semanas)	Posologia	Média spray/dia
Akgün 2019	revisão sistemática	adultos com EM		THC:CBD spray (Sativex: 2,7 mg: 2,5 mg)	sintomas de espasticidade, sintomas relacionados à espasticidade, status funcional, atividades da vida diária, qualidade de vida, segurança e descontinuação.	-	-	-
Torres-Moreno 2018	revisão sistemática	adultos com espasticidade devido a EM, dor ou disfunção da bexiga		canabinoides medicinais por via oral ou oromucosa	Espasticidade (escalas Ashworth e Ashworth Modificada e subjetiva), dor, disfunção da bexiga, eventos adversos e abstinências	-	-	-
Wade 2010	Meta-análises	adultos com espasticidade devido a EM		nabiximols	eficácia (espasticidade medida por escalas específicas), segurança e efeitos adversos.	-	-	-
Wade 2004	ECR duplo cego controlado por placebo	adultos com espasticidade devido a EM	160 Sativex: 80; placebo: 80	THC:CBD spray (Sativex: 2,7 mg: 2,5 mg) x placebo	Mudança na espasticidade em relação à linha de base (Ashworth modificada), pontuação na Escala Visual Analógica (EVA)	10	máximo de 120 mg de THC e CBD	8,3-9,4
Wade 2006	EC aberto	adultos com espasticidade devido a EM	137	THC:CBD spray (Sativex: 2,7 mg: 2,5 mg)	Mudança na espasticidade em relação à linha de base (Ashworth modificada), pontuação na Escala Visual Analógica (EVA)	82	máximo de 120 mg de THC e CBD	8,3-9,4
Collin 2007	ECR duplo cego	adultos com espasticidade devido a EM que falharam com terapias convencionais	189 Sativex: 124; placebo: 65	THC:CBD spray (Sativex: 2,7 mg: 2,5 mg) x placebo	Mudança na espasticidade em relação à linha de base (Ashworth) Mudança na espasticidade em relação à linha de base (NRS) NRS respondedor (30% de redução na pontuação espasticidade)	6	máximo 48 sprays/dia	9,4
Collin 2010	ECR duplo cego	adultos com espasticidade devido a EM	337 Sativex: 167 Placebo: 170	THC:CBD spray (Sativex: 2,7 mg: 2,5 mg) x placebo	Mudança na espasticidade em relação à linha de base (NRS) NRS respondedor (30% de redução na pontuação espasticidade) Eventos adversos	14	máximo 24 sprays/dia	8,5
Notcutt 2011	ECR paralelo	Adultos com EM usando Sativex com benefícios por ≥ 12 semanas	36	THC:CBD spray (Sativex: 2,7 mg: 2,5 mg) x placebo	tempo até a falha do tratamento, pontuação NRS, score NRS de interrupção diária do sono, score da Escala de Ashworth modificado, Índice de Motricidade, avaliações funcionais, eventos adversos	5	máximo 12 sprays/dia	8,25
Novotna 2011	ECR duplo cego	Adultos com EM e espasticidade que falharam a terapias convencionais	Fase A: 572 Fase B: 241 Sativex: 124 Placebo: 117	THC:CBD spray (Sativex: 2,7 mg: 2,5 mg) x placebo	Mudança na espasticidade em relação à linha de base (NRS) NRS respondedor (30% de redução na pontuação espasticidade) e segurança	12	máximo 12 sprays/dia	8,3

Langford 2013	ECR duplo cego	Adultos com dor neuropática devido à EM	339	THC:CBD spray (Sativex: 2,7 mg: 2,5 mg) x placebo	Mudança na espasticidade em relação à linha de base (NRS) e eventos adversos	14	máximo 12 sprays/dia fase B	
Serpell 2012	extensão de rótulo aberto do ECR de Collin 2007	Adultos com EM e espasticidade que falharam com terapias convencionais	146	THC:CBD spray (Sativex: 2,7 mg: 2,5 mg) x placebo	Mudança na espasticidade em relação à linha de base (Ashworth) Mudança na espasticidade em relação à linha de base (NRS)	52	máximo de 130 mg THC e 120 mg CBD/dia	6,34
Vachová, 2014	ECR duplo cego	adultos com espasticidade devido a EM	121 Sativex: 62 Placebo: 59	THC:CBD spray (Sativex: 2,7 mg: 2,5 mg) x placebo	escore do PASAT (Paced Auditory Addition Test), Inventário de Depressão II de Beck (BDI-II), Impressão Global de Mudança de Sujeito, Médico e Cuidador, e Escala de Classificação de Gravidade do Suicídio da Colômbia	48	máximo 12 sprays/dia	7,6-6,4
Leocani 2015	ECR cross-over duplo cego	Adultos com EM e espasticidade moderada-severa	34	THC:CBD spray (Sativex: 2,7 mg: 2,5 mg) x placebo	Mudança na espasticidade em relação à linha de base (Ashworth), medidas neurofisiológicas da espasticidade (razão H/M), eventos adversos	6	10 sprays média (DP 3)/dia	10
Haupts 2016	ECR duplo cego	Adultos com EM e espasticidade que falharam com terapias convencionais	241	nabiximols x placebo	alteração de 0–10 NRS, frequência de espasmos, qualidade do sono, índice de Barthel, mudança no escore da Escala de Ashworth modificado, caminhada cronometrada de 10 metros, qualidade de vida, segurança e a tolerabilidade	12	máximo 12 sprays/dia	8
Marková 2018 estudo SAVANT	ECR duplo cego fase II	Adultos com EM e espasticidade moderada-severa	Fase A: 191 Fase B: 106 Sativex: 53 Placebo: 53	THC:CBD spray (Sativex: 2,7 mg: 2,5 mg) x placebo x antiespásticos de 1ª linha otimizados	Mudança na espasticidade em relação à linha de base (Ashworth modificada), Mudança na espasticidade em relação à linha de base (NRS), NRS respondedor (30% de redução na pontuação espasticidade) qualidade de vida, segurança, tolerabilidade e eventos adversos	12	máximo 12 sprays/dia	7,7
Meuth 2020	post hoc do SAVANT	Adultos com EM e espasticidade moderada-severa	191	Sativex® terapia complementar x antiespásticos de 1ª linha otimizados	Escores da Escala de Status de Incapacidade Expandida (EDSS); Escores de espasticidade 0-10 NRS; uração da espasticidade da MS na randomização: ≤ 5 ou > 5 anos	12	máximo 12 sprays/dia	7,7

Após análise das buscas e levantamento das evidências concluiu-se que as estratégias foram adequadas e nenhum ECR relevante que avaliou o fitofármaco parece ter sido perdido. Quanto à apresentação dos resultados, foram percorridos todos os dados relevantes dos ECRs incluídos e quando possível realizaram meta-análises. A avaliação da qualidade dos ECRs foi apropriada e os ensaios foram de qualidade variada. Também foi apresentada a tabela de evidências do GRADE por desfechos. Dos estudos apresentados pelo demandante, após análise da Secretaria-Executiva da Conitec, foram excluídos sete estudos. Os motivos das exclusões estão descritos na tabela abaixo.

Tabela 3. Estudos excluídos na análise das evidências

Estudo	Motivo da exclusão
Haupts et al. 2016 (24)	estudo <i>post-hoc</i> que não agregou nos resultados
Wade et al. 2010 (25)	desatualizada
Akgün et al. 2019 (26)	incluiu estudos na revisão sistemática sem braço controle
Notcutt et al. 2011 (27)	não avaliou desfecho de interesse, sendo projetado para avaliar abstinência e piora da espasticidade a longo prazo
Wade et al. 2006 (28)	seguimento de braço único; perda considerável de pacientes - 42,3%
Serpell et al. 2012	seguimento de braço único; perda considerável de pacientes - 36%
Vochová et al., 2014 (29)	avaliou a eficácia do THC:CBD por escala diferente das utilizadas nos outros ensaios clínicos, não sendo possível incluí-lo na meta-análise

Vochová et al., 2014, avaliou 121 pacientes randomizados para receber THC:CBD e placebo. Não houve diferença no efeito dos canabinoides nos escores PASAT e BDI-II em comparação com o placebo. Melhorias na espasticidade com relação ao paciente, médico e prestador de cuidados de saúde foram estatisticamente significativas a favor do fitofármaco (29). Também foram desconsiderados os estudos observacionais sem braço controle, apresentados pelo demandante como evidências adicionais. A RS de estudos observacionais mostrou que uma redução de 20% de espasticidade após quatro semanas variou de 42 a 83% dos pacientes entre os estudos, e a redução na escala NRS foi mantida por seis a 12 meses (26).

7.2 Análise das evidências

Após as devidas exclusões, foram considerados nove estudos, dos quais, sete são ECR (30–36), uma análise derivada de um ensaio clínico (37) e uma revisão sistemática (38). Todas as publicações referem-se ao produto a base dos canabinoides THC e CBD em formulação de *spray* bucal comparado com placebo; não foram encontrados estudos com comparador ativo. Foram refeitas as avaliações de risco de viés e de qualidade da evidência com as mesmas ferramentas utilizadas pelo demandante. Os dados estão apresentados no Anexo deste documento.

Um estudo clínico de seis semanas, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com 160 pacientes com EM estável, avaliou a eficácia de canabinoides (Sativex®) no tratamento de sintomas associados à EM incluindo espasticidade. Os pacientes que utilizaram THC:CBD apresentaram diferenças estatisticamente significativas comparado ao placebo quando avaliadas pela escala subjetiva NRS, mas não nas medidas objetivas (escala Ashworth) . Os efeitos adversos associados ao tratamento ativo incluíram tonturas, distúrbios na atenção, fadiga, desorientação,

sensação de embriaguez e vertigem. O estudo excedeu o número máximo de 12 pulverizações diárias recomendadas na bula do medicamento registrado na Anvisa.

A eficácia, segurança e tolerabilidade dos canabinoides na EM foram investigadas em um ECR multicêntrico duplo-de seis semanas, com 189 pacientes com EM estável que não obtiveram alívio adequado usando outras abordagens terapêuticas. O número médio de pulverizações por dia foi de 9,4 (desvio padrão - DP 6,4). A maioria dos eventos adversos foi de gravidade leve ou moderada (30). Outro ECR multicêntrico, avaliou 337 pacientes para estimar o alívio dos sintomas da espasticidade devido à EM com uso de THC:CBD em 15 semanas. O desfecho principal foi a pontuação na escala subjetiva de espasticidade (NRS). O número médio diário de pulverizações foi de 8,5 (intervalo: 1 a 22). O medicamento foi geralmente bem tolerado, com a maioria dos eventos adversos de gravidade leve a moderada (31).

Um ECR de 12 semanas, com desenho enriquecido, controlado por placebo, avaliou o THC:CBD como terapia complementar no tratamento da espasticidade refratária. Os indivíduos foram tratados para uso do tratamento experimental, por quatro semanas, e aqueles que obtiveram uma melhora na espasticidade de $\geq 20\%$ progrediram para uma fase aleatória de 12 semanas, controlada por placebo. Dos 572 indivíduos inscritos, 272 obtiveram uma melhora $\geq 20\%$ na primeira fase e 241 foram randomizados para a fase seguinte do estudo (32).

Leocani e colaboradores realizaram um ECR duplo-cego, controlado por placebo incluindo 44 pacientes com EM primária ou secundária progressiva, com espasticidade moderada a grave e resposta inadequada a agentes antiespasméticos, com o objetivo de avaliar a eficácia do THC:CBD na espasticidade de membros inferiores. A dose média diária foi de sete pulverizações por dia. Como limitações do estudo foram observados o pequeno tamanho da amostra e curto período de acompanhamento (33). Langford et al. 2013 realizaram um estudo enriquecido de duas fases para avaliar a eficácia do THC:CBD em pacientes com dor neuropática na EM. A espasticidade foi avaliada como desfecho secundário. A fase A consistia no tratamento de 14 semanas de modo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo. Já a fase B foi de tratamento aberto de 14 semanas, com um período de retitulação de dose em duas semanas e uma fase de dose estável de 12 semanas (34).

Torres-Moreno e colaboradores avaliaram por revisão sistemática e meta-análise de ECR, a eficácia terapêutica e a tolerabilidade dos canabinoides para tratar sintomas de espasticidade, dor e disfunção da bexiga em pacientes com EM. A espasticidade foi avaliada pelas escalas Ashworth e Ashworth modificada e NRS. Foram incluídos nove ensaios clínicos na sintetização dos resultados para espasticidade (38).

Estudo de fase II denominado SAVANT, avaliou o uso do THC:CBD como terapia complementar aos antispásticos (baclofeno e/ou tizanidina e/ou dantroleno como monoterapia ou em terapia combinada). O estudo contou com duas fases, sendo que na fase A, os pacientes elegíveis receberam pulverizações de THC:CBD por quatro semanas para identificar as respostas iniciais ($\geq 20\%$ de melhora em relação à linha de base na pontuação da escala NRS). Na fase B os participantes iniciais elegíveis foram randomizados para receber THC: CBD ou placebo por 12 semanas. Dos 191 pacientes que entraram na primeira etapa do estudo, 106 foram randomizados para receber THC:CBD ou placebo na segunda fase (36). Posteriormente, uma análise *post hoc* deste estudo foi realizada (37).

Markova et al., 2019 e Novotna et al., 2011 (32,36), usaram em seus ECRs, um desenho de estudo “enriquecido” com uma amostra de “conveniência”. Este modelo de estudo consiste em dois ou três estágios, onde o primeiro estágio serve como triagem para selecionar uma determinada população, e os estágios seguintes seriam realizados para distinguir o efeito do tratamento do efeito placebo, dentro da população selecionada (enriquecida) (39).

A RS de Torres-Moreno, et al., 2018 foi considerada como tendo baixo risco de viés e de alta qualidade metodológica (Quadro 6 e Tabela 11 do Anexo). Na análise do risco de viés dos ECRs com a utilização da ferramenta RoB 2 (Figura 8 e 9 do Anexo) os domínios que receberam classificação de moderado risco de viés foram relacionados à randomização e cegamento. O viés geral pode ser classificado como moderado.

Considerando as evidências apresentadas pelo demandante e as novas análises realizadas pela Secretaria Executiva da Conitec os resultados foram descritos separados pelos seguintes desfechos: redução de espasticidade avaliada pelas escalas objetivas (Ashworth e Ashworth modificada) e pela escala subjetiva NRS 0-10; redução de $\geq 30\%$ no escore de espasticidade pela NRS, eventos adversos e tolerabilidade. Ressalta-se aqui, que foi incluído o desfecho de redução de $\geq 30\%$ no escore de espasticidade pela NRS além dos considerados pelo demandante e os estudos que permitiram doses superiores à recomendada pela Anvisa (12 sprays por dia) foram analisadas separadamente, mas consideradas como evidência de eficácia e segurança.

7.1.1 Redução de espasticidade

O demandante realizou meta-análises para os principais desfechos reportados nos ECR incluído a redução de espasticidade. Para redução global da espasticidade (avaliada por qualquer método/escala), foi demonstrada superioridade global do THC:CBD comparado ao placebo com uma diferença padronizada das médias (*standardized mean difference – SMD*) de -0,18 (95% Intervalo de confiança IC -0,28; -0,09; $p < 0,0001$; heterogeneidade baixa; $I^2 = 26,0\%$). Quando avaliada pela escala subjetiva NRS o THC:CBD apresentou significativamente mais redução da espasticidade que o placebo (SMD -0,25; 95% IC -0,40; -0,11). Porém, a avaliação somente pela escala de Ashworth não demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre grupos (Fonte: Dossiê da Beaufour IPSEN Farmacêutica LTDA., página 25). Uma limitação desta análise é que alguns dados estavam pouco divergentes dos estudos originais.

Torres-Moreno et al. 2018 encontraram resultados semelhantes. Não foram observados efeitos dos canabinoides nas escalas de Ashworth e Ashworth modificado. Os resultados mostraram diferenças estatisticamente significantes a favor do grupo THC:CBD comparado ao placebo na espasticidade (subjetiva) (SMD, -0,29 DP; IC 95%, -0,47 a -0,12 DP) (38). Nesta meta-análise não foi incluído o estudo de Markova et al. 2018, publicado posteriormente à realização da RS, no entanto incluiu dois outros estudos que não foram inseridos na RS do demandante (40,41).

Em três estudos incluídos na metanálise eram permitidos usar THC:CBD em doses máximas entre 24-48 pulverizações por dia, superiores à dose máxima de 12 por dia recomendada em bula da Anvisa (30,31,35). Com isso, a Secretaria Executiva da Conitec optou por realizar uma nova análise para todos os desfechos, separando estes estudos dos demais, mesmo que a média das doses nestes estudos tenham sido inferior a 12 pulverizações. A metanálise dos

dados mostraram resultados semelhantes à RS do demandante e da realizada por Torres-Moreno et al. 2018 (38). O uso de THC:CBD como terapia adjuvante em pacientes com espasticidade devido à EM não foi diferente do placebo quando os resultados foram avaliados por escala Asworth e Asworth modificada, para nenhum grupo de pacientes (altas doses e dose padrão de 12 sprays por dia), conforme mostrado na Figura 1. A análise conjunta de todos os estudos apresentou um SMD de -0,20 (IC95% -0,44 a -0,03; $p=0,09$: dados não mostrados). No entanto, quando os resultados foram analisados utilizando escala subjetiva (0-10 NRS) essa diferença foi significativa a favor do THC:CBD, tanto para estudos com doses superiores à recomendada, quanto para os que utilizaram dose padrão (Figura 2). Considerando a análise de todos os estudos, a SMD foi de -0,36 (IC95% -0,59 a -0,14; $p=0,002$).

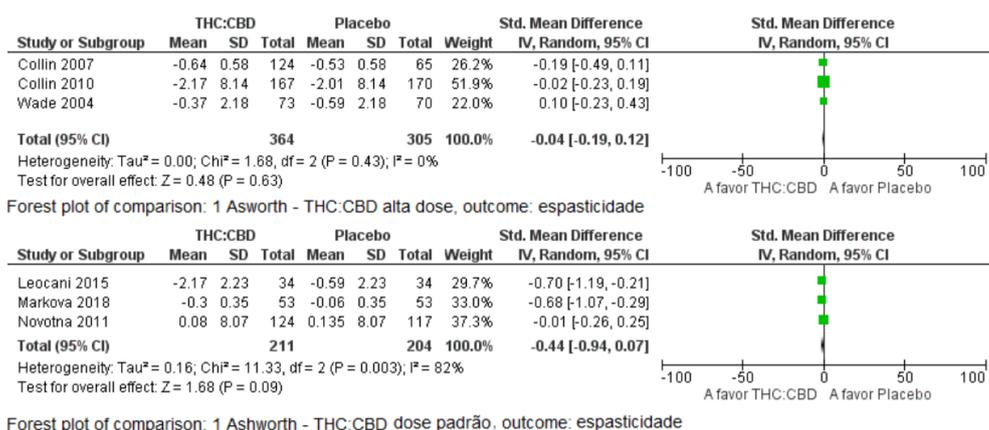


Figura 1. Florest plot da comparação THC:CBD versus placebo para desfecho de redução de espasticidade pelas escalas Asworth.

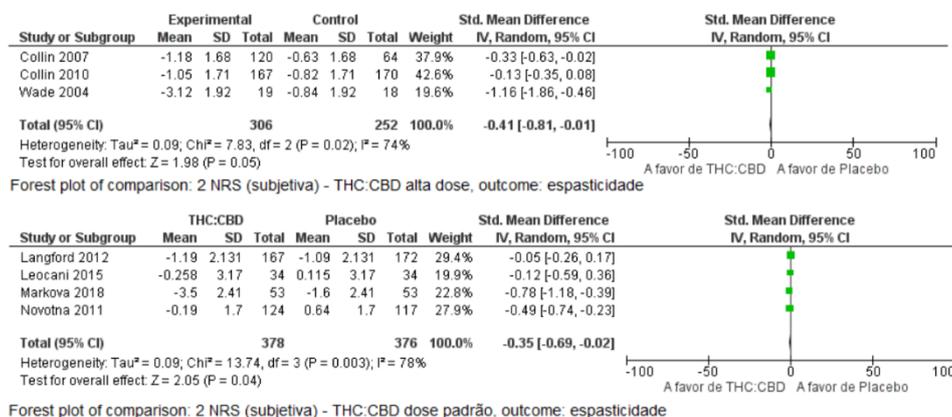


Figura 2. Florest plot da comparação THC:CBD versus placebo para desfecho de redução de espasticidade pela escala subjetiva NRS.

No geral, os estudos tinham viés moderado acarretando uma evidência de baixa qualidade (Quadro 2).

Quadro 2. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) para o desfecho de espasticidade

Qualidade da evidência							Efeito		Qualidade geral da Evidência
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Espasticidade - escala Ashworth (modificada ou não) -alta dose									
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	SMD -0.04 (-0.19 para 0.12)	-	⊕⊕○○ BAIXA
Espasticidade - escala Ashworth (modificada ou não) -dose padrão									
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	SMD -0.44 (-0.94 para 0.07)	-	⊕⊕○○ BAIXA
Espasticidade - escala NRS (subjativa) - alta dose									
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^d	não grave	não grave	nenhum	SMD -0.41 (-0.81 para -0.01)	-	⊕⊕○○ BAIXA
Espasticidade - escala NRS (subjativa) - dose padrão									
4	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	grave ^e	não grave	não grave	nenhum	SMD -0.35 (-0.69 para -0.02)	-	⊕⊕○○ BAIXA

IC: Confidence interval

- a. viés na randomização na maioria dos estudos
- b. O intervalo de confiança de 95% cruza a linha sem efeito
- c. estudos com alto risco de viés
- d. I2 = 74% diminuiu um nível
- e. I2 = 78% diminuiu um nível

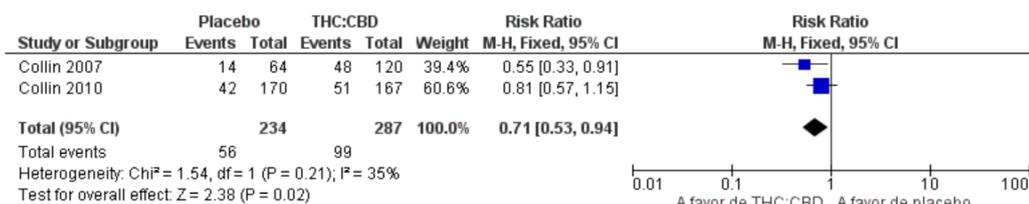
Usando o banco de dados do Sativex® como terapia complementar comparado aos dados do estudo SAVANT, Meuth e colaboradores realizaram uma análise *post hoc* da gravidade da espasticidade em subgrupos definidos: escore da escala de status de incapacidade expandida EDSS (<6 e ≥6); subgrupos de escore de espasticidade NRS (4 a ≤6 e > 6) e subgrupos de duração de espasticidade (<5 e ≥5 anos). No subgrupo EDSS <6 e EDSS ≥ 6, as alterações médias nos escores de espasticidade entre a randomização e a semana 12 de tratamento foram significativamente a favor de THC:CBD em comparação com placebo (p = 0,0127 e p = 0,0002, respectivamente). Os escores médios de espasticidade (NRS) foram reduzidos significativamente com THC:CBD, independentemente da duração da espasticidade (37).

7.1.2 Redução de ≥ 30% no escore de espasticidade NRS

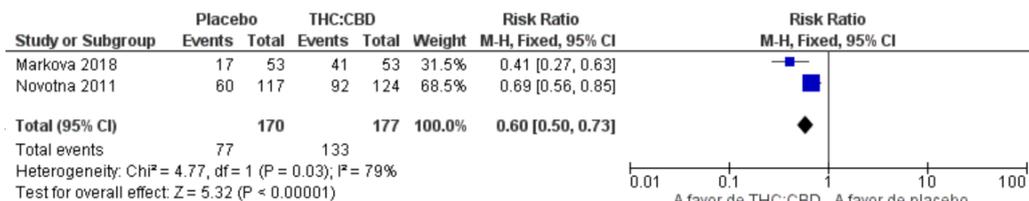
Uma redução de aproximadamente 30% no escore de espasticidade 0-10 NRS pode ser considerada uma diferença clinicamente importante e uma mudança de 18% uma diferença mínima clinicamente importante (12). Com isso, a Secretaria Executiva da Conitec incluiu este desfecho na análise das evidências científicas.

A meta-análise dos dados mostraram que tanto para os estudos que permitiram o uso do THC:CBD em doses altas quanto os que usaram dose padrão, o THC:CBD mostrou uma diferença significativa na redução de ≥30% no escore de espasticidade NRS. Meta-análise de todos os estudos mostraram um RR de 0,49 (IC95% 0,30 a 0,80; p=0,004). A qualidade

da evidência foi baixa a moderada. Os resultados das análises e avaliação da qualidade encontram-se na Figura 3 e Quadro 3, respectivamente.



Forest plot of comparison: THC:CBD alta dose, outcome Redução de $\geq 30\%$ no escore de espasticidade NRS.



Forest plot of comparison: THC:CBD dose padrão, outcome Redução de $\geq 30\%$ no escore de espasticidade NRS.

Figura 3. Florest plot da comparação THC:CBD versus placebo para desfecho de redução de espasticidade pela escala subjetiva NRS.

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) para o desfecho de redução da espasticidade de $\geq 30\%$

THC:CBD comparado a placebo para espasticidade na EM

Qualidade da evidência							Sumário de Resultados				
Nº de participantes (studies) Follow-up	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com THC:CBD		Risco com placebo	Diferença de risco com THC:CBD
Redução de $\geq 30\%$ no escore de espasticidade NRS - alta dose											
521 (2 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	56/234 (23.9%)	99/287 (34.5%)	RR 0.71 (0.53 para 0.94)	24 por 100	7 menos por 100 (de 11 menos para 1 menos)
Redução de $\geq 30\%$ no escore de espasticidade NRS - dose padrão											
347 (2 ECRs)	grave ^b	grave ^c	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	77/170 (45.3%)	133/177 (75.1%)	RR 0.60 (0.50 para 0.73)	45 por 100	149 menos por 1.000 (de 193 menos para 97 menos)

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; HR: Hazard Ratio

Explanations

a. viés na randomização na maioria dos estudos

b. estudos com alto risco de viés

c. I² = 79% diminuiu um nível

7.1.3 Eventos adversos relacionados ao tratamento

Os eventos adversos (EAs) comumente relatados nos estudos que permitiram doses de pulverizações superiores a 12 por dia incluíram tontura, fadiga, sonolência, náusea, boca seca, infecção do trato urinário e astenia, já os estudos em que a dose máxima era 12 por dia os EAs comumente relatados foram tontura, sonolência, náusea, vertigem e fadiga.

As taxas de descontinuação devido à EAs variaram entre 10% a 25% e a incidência de eventos adversos ficou entre 10%-17%. O THC:CBD demonstrou ter um perfil de segurança aceitável e geralmente foi bem tolerado, sem eventos psiquiátricos, abuso ou dependência.

Considerando a ocorrência de qualquer evento adverso ocorrido durante o tratamento houve uma diferença significativa a favor do THC:CBD em qualquer dose comparado ao placebo (Figura 4). A meta-análise de todos os estudos obteve um RR 1,20 (IC95% 1,11 a 1,29; $p < 0,0001$). Com o placebo, 76 em cada 100 pacientes desenvolverão um resultado e 24 não.

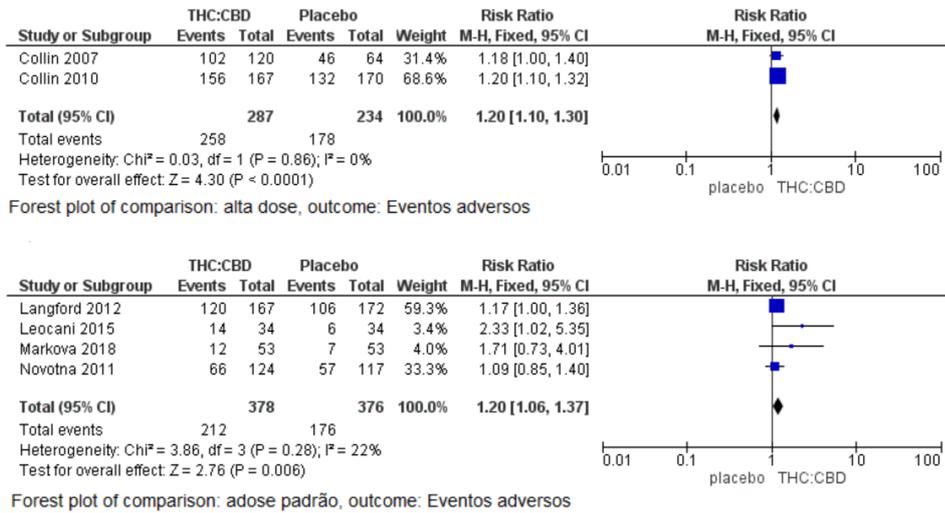


Figura 4. Florest plot da comparação THC:CBD versus placebo para desfecho de qualquer evento adverso

A retirada do estudo devido a eventos adversos foi significativamente maior com o THC:CBD em doses padrão do que com placebo. No entanto, não apresentou diferença entre os grupos placebo e THC:CBD em doses altas (Figura 5). A análise conjunta dos dados mostrou uma diferença significativa a favor do THC:CBD (RR 2; IC95% 1,19 – 3,36). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em termos de descontinuação do tratamento devido a ineficácia (RR 1,48; IC95% 0,42, 5,23). A evidência foi considerada de qualidade moderada (Quadro 4).

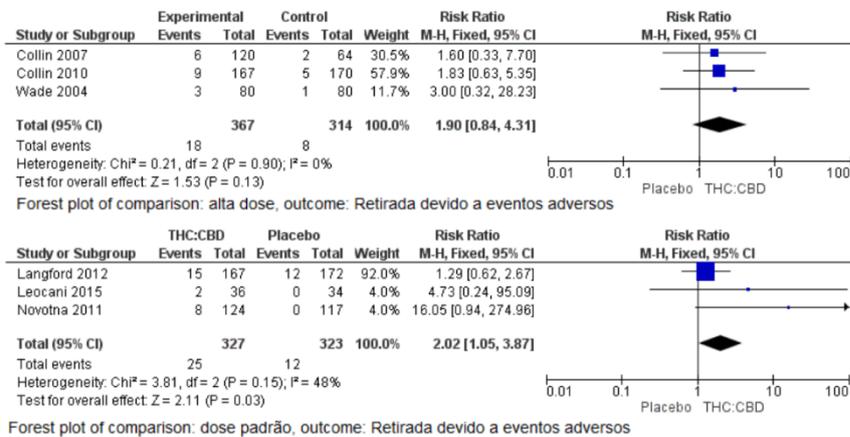


Figura 5. Florest plot da comparação THC:CBD versus placebo para desfecho de retirada do estudo devido a evento adverso

Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) para o desfecho de eventos adversos

THC:CBD comparado ao placebo para espasticidade na EM

Avaliação da evidência							Sumário de Resultados				
No de participantes (studies) Follow-up	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com THC:CBD		Risco com placebo	Diferença de risco com THC:CBD
Qualquer evento adverso - alta dose											
521 (2 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	178/234 (76.1%)	258/287 (89.9%)	RR 1.2 (1.1 para 1.3)	76 por 100	15 mais por 100 (de 8 mais para 23 mais)
Qualquer evento adverso - dose padrão											
754 (4 ECRs)	grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	176/376 (46.8%)	212/378 (56.1%)	RR 1.20 (1.06 para 1.37)	47 por 100	94 mais por 1.000 (de 28 mais para 173 mais)
Retirada devido à evento adverso - alta dose											
681 (3 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	8/314 (2.5%)	18/367 (4.9%)	RR 1.90 (0.84 para 4.31)	3 por 100	23 mais por 1.000 (de 4 menos para 84 mais)
Retirada devido à evento adverso - dose padrão											
650 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	12/323 (3.7%)	25/327 (7.6%)	RR 2.02 (1.05 para 3.87)	4 por 100	38 mais por 1.000 (de 2 mais para 107 mais)

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; HR: Hazard Ratio

Explanations

a. viés na randomização na maioria dos estudos

b. estudos com alto risco de viés

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

8.1 Avaliação econômica

O demandante realizou uma análise econômica para estimar a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) e custo-utilidade (RCUI) do THC:CBD mais terapia padrão comparado à terapia padrão isolada, para o tratamento da espasticidade em indivíduos com EM. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (42). Os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report* (43) (Quadro 5).

Quadro 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	Tetraidrocanabinol 27 mg/ml + canabidiol 25 mg/ml	Adequado
3. Comparador	Terapia padrão: Ácido acetilsalicílico, Ácido valproico, amitriptilina, carbamazepina, clomipramina, codeína, dipirona, fenitoína, gabapentina, ibuprofeno, metadona, morfina, morfina LC, nortriptilina, paracetamol e fisioterapia.	São medicamentos antiinflamatórios, antiepilépticos e analgésicos do PCDT de dor crônica que podem ser utilizados para aliviar sintomas relacionados à espasticidade (como a dor), no entanto não têm indicação em bula para tratamento da espasticidade.
4. População-alvo	Adultos com espasticidade moderada a grave devido à EM que não responderam adequadamente a outra medicação antiespástica	Adequado
5. Desfecho	QALY (<i>Quality-adjusted life year</i>) Controle da espasticidade (controle da doença; resposta ao tratamento)	Adequado Dados de utilidades foram extraídos de estudos internacionais
6. Horizonte temporal	30 anos	Adequado
7. Duração de cada ciclo	4 semanas	Adequado
8. Taxa de desconto	5%	Adequado
9. Perspectiva	SUS	Adequado
10. Modelo	Modelo de estados transicionais do tipo Markov	Modelo simplificado. Poderiam ter incluído estados de saúde de acordo com a severidade da doença
11. Tipos de custos	Diretos	Adequado
12. Busca por evidência	Ensaio clínico controlado por placebo	Adequado.
13. Origem dos dados econômicos	Tabela CMED (PMVG), SIGTAP, Banco de Preços em Saúde (BPS)	Adequado
14. Origem dos dados de efetividade	Estudos obtidos na revisão sistemática.	Não foram considerados os impactos de efeitos adversos do tratamento, tanto no braço intervenção, como no braço controle.
15. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	EQ-5D (44)	Incertezas quanto à adaptação para a população brasileira, uma vez que não foram incluídos pacientes brasileiros nos estudos

16. Estimativa recursos e custos	Para terapia padrão foi previsto um valor médio de consumo dos medicamentos para dor crônica e 2,7 (DP 0,90) sessões de fisioterapia. Foram calculados custo paa 7,5 pulverizações de THC:CBD (média do estudo de Markova, 2019 (36). Procedimento 03.02.05.002-7 (SIGTAP) para fisioterapia	Adequado
17. Razão de custo-efetividade incremental	R\$ 21.271,79 por QALY ganho R\$ 2.743,29 custo/mês com doença controlada	Adequado
18. Análise de sensibilidade	probabilística (Monte Carlo)	Parcialmente adequado. Uma análise determinística deveria ter sido realizada. As análises determinísticas devem ser realizadas nas estimativas de parâmetros considerados como mais importantes do modelo.

No SUS, o tratamento para espasticidade é baseado no PCDT de espasticidade, sendo as apresentações de toxina botulínica A, a únicas terapias disponíveis (3). Entretanto, não há no protocolo, tratamento para pacientes que falhem ou não tolerem com essa terapia. Segundo o demandante, os pacientes que não são elegíveis para receber toxina botulínica A ou que falham com tratamento prévio, passam a fazer uso de medicamentos paliativos para tratamento de sinais e sintomas, como dor, relacionados à espasticidade. Sendo assim, o demandante considerou como terapia padrão, os tratamentos para dor, descritos no PCDT de dor crônica (17) e procedimento fisioterapêutico para alterações motoras.

O modelo incluiu três estados de saúde: doença controlada (respondedores ao tratamento), doença não controlada (descontinuação do tratamento, não respondedores) e morte (Figura 6). 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.

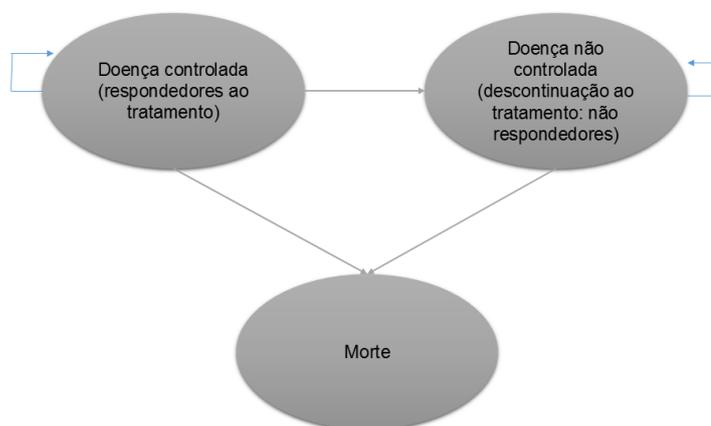


Figura 6. Modelo de estados transicionais. Fonte: pág. 35 do dossiê elaborado Beaufour IPSEN Farmacêutica LTDA.

O custo mensal de THC:CBD com terapia padrão ficou em R\$ 1597,36 e o custo mensal da terapia padrão foi de R\$ 112,36. Para fisioterapia foi considerado o procedimento 03.02.05.002-7 - ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO NAS ALTERAÇÕES MOTORAS, com um custo mensal de R\$50,44; para hospitalização, foi utilizado o valor do procedimento 03.03.04.028-9 - TRATAMENTO DE SURTO DE ESCLEROSE MULTIPLA (R\$ 303,80). Uma análise de sensibilidade probabilística foi conduzida para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros.

No cenário base de análise, em que o desfecho é anos de vida ganhos ajustados a qualidade (QALY), o tratamento com THC:CBD com terapia padrão, apresentou um custo incremental de R\$ 11.724,82 com ganhos de aproximadamente 0,55 anos de QALY quando comparado à terapia padrão, resultando em uma RCU de R\$ 21.271,79 por QALY salvo (Tabela 3).

Tabela 4. Análise de custo-utilidade (desfecho QALY)

Tecnologias	Custo total (R\$)	Custo incremental (R\$)	QALY	QALY incremental	RCEI
Terapia padrão	67.772,28	-	157,27	-	-
THC:CBD + terapia padrão	79.497,1	11.724,82	157,82	0,55	21.271,79

No cenário alternativo, onde se assumiu um desfecho de controle da espasticidade, o tratamento com THC:CBD com terapia padrão apresentou um custo incremental de R\$ 5.438,764 com ganhos de aproximadamente 1,98 mês de controle da doença quando comparado à terapia padrão, resultando em uma RCEI de R\$ 2.743,29 por mês de controle salvo ou R\$32.919,48 por ano salvo.

Tabela 5. Análise de custo-utilidade (desfecho: controle da doença)

Tecnologias	Custo total (R\$)	Custo incremental (R\$)	Controle doença	Efetividade incremental	RCEI
Terapia padrão	1.241,44	-	2,03	-	-
THC:CBD + terapia padrão	6.680,21	5.438,76	4,01	1,98	2.743,29

De modo a avaliar as incertezas dos parâmetros utilizados no modelo, o demandante realizou análises de sensibilidade probabilística. Estes parâmetros foram variados de acordo com seus respectivos intervalos de confiança, disponíveis na literatura. A análise probabilística mostrou que THC:CBD apresentou um maior custo total de tratamento, porém com maior benefício clínico em relação ao comparador para QALY e para controle da doença considerando limiar de disposição a pagar de R\$ 30 e 90 mil por desfecho.

Para maior clareza dos resultados, o demandante poderia ter sido apresentado uma análise determinística para verificar qual (is) variáveis teriam impacto no modelo. Existe uma incerteza quanto aos resultados de RCU por QALY, pois os dados de utilidades utilizados foram extraídos da literatura internacional, podendo não refletir a realidade da população brasileira. Até mesmo as estimativas internacionais utilizadas possuem incertezas quanto aos valores de utilidade para o THC:CBD (44).

Existem incertezas quanto a estimativa da terapia padrão, no entanto, na ausência de um medicamento descrito em protocolo clínico após falha da toxina botulínica, os dados apresentados pelo demandante podem ser considerados aceitáveis. O modelo não incluiu parâmetros de eventos adversos o que pode favorecer a estratégia de tratamento com THC: CBD. Os dados foram extrapolados de um ECR de curto prazo (12 semanas) para um modelo de horizonte de tempo de 30 anos, o que pode acarretar incertezas nos resultados.

Para desfecho de redução de espasticidade, o demandante considerou uma melhora de ao menos 20% na escala NRS do paciente, que é considerada uma diferença mínima clinicamente importante, uma análise de sensibilidade considerando uma redução de aproximadamente 30% no escore de espasticidade 0-10 NRS (diferença clinicamente importante) poderia ter sido realizada.

8.2 Impacto orçamentário

O demandante apresentou análise de impacto orçamentário para estimar os recursos financeiros necessários para a implementação da Solução Spray THC 27 mg/ml + CBD 25 mg/ml para tratamento adjuvante da espasticidade em pacientes com EM, na perspectiva do SUS. Foram incluídos apenas os custos diretos relacionados ao medicamento e tratamento padrão, por horizonte temporal de 5 anos.

Para a estimativa da população-alvo, o demandante considerou a perspectiva epidemiológica, em que inicialmente estima-se o total de casos esperados, a partir da prevalência. Foi aplicada uma taxa de 1,8% correspondente à prevalência da EM na população brasileira, estimada a partir dos dados da Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM) (45). Uma taxa de 75% corresponde à proporção de pacientes com espasticidade (13), sendo que 35% apresentam espasticidade moderada a grave no Brasil (46). Em torno de 45% destes pacientes necessitam de tratamento adicional (13) e estima-se que 50% falhem com terapia inicial padrão (13,47). Foi considerada uma proporção de 50% de pacientes não respondedores ao tratamento (32). Dessa forma, estimou-se a uma população entre 823 pacientes em 2020 e 859 em 2024 (Tabela 5).

A estrutura do modelo é representada esquematicamente na Figura 7.

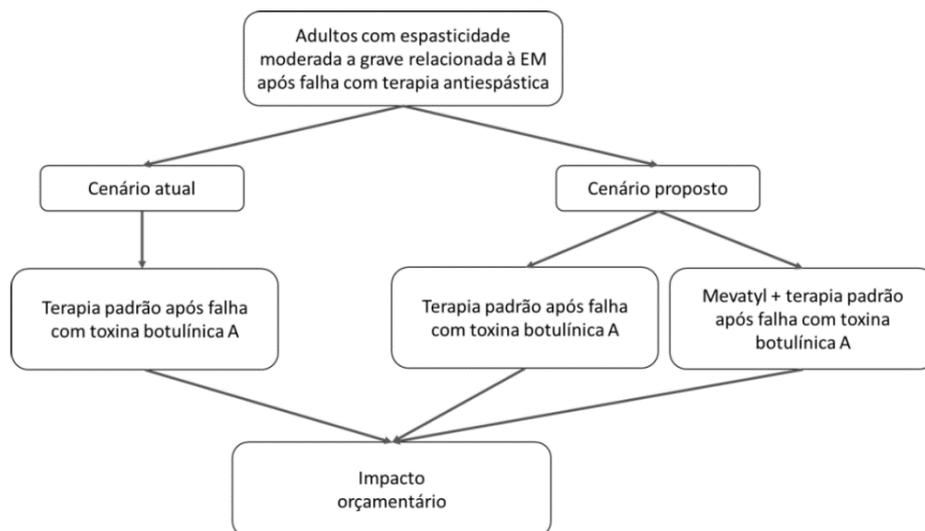


Figura 7. Esquema da análise de impacto orçamentário

Fonte: Dossiê da Beaufour IPSEN Farmacêutica LTDA pág. 42.

Tabela 6. Estimativa da população elegível ao tratamento com Mevatyl® (ano-base 2020).

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

Fonte: Dossiê da Beaufour IPSEN Farmacêutica LTDA pág. 43.

Os custos envolvidos nas análises estão representados abaixo:

Nº pulverizações/dia*	Preço/pulverização PMVG (R\$)	Custo mensal caso-base (R\$)	Custo da terapia padrão**	Custo mensal do tratamento	Custo por hospitalização
7,5	R\$ 5,36	R\$ 1.485,00	R\$ 30,97	R\$ 1.597,36	R\$ 303,80**

*dados do estudo de Markova, 2017.

**estimado pelo demandante (Dossiê pág. 37)

** 03.03.04.028-9 - TRATAMENTO DE SURTO DE ESCLEROSE MULTIPLA (SIGTAP)

Além destes custos acima descritos, foi acrescentado também, o custo 2,7 (DP 0,90) sessões de fisioterapia semanais, dados obtidos de da literatura de acordo com o procedimento 03.02.05.002-7 - ATENDIMENTO

FISIOTERAPÊUTICO NAS ALTERAÇÕES MOTORAS da Tabela de Procedimentos (SIGTAP), cujo reembolso é R\$ 4,67 por sessão.

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

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

Entre algumas premissas do modelo do demandante destaca-se que foram utilizados dados estimados de prevalência, incidência e mortalidade, considerando a severidade da doença e sua ocorrência no Brasil e assumiram 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). Nessa análise de impacto orçamentário os custos considerados foram os mesmos da análise de custo-utilidade/efetividade.

Utilizando os dados do caso-base, o impacto orçamentário no primeiro ano seria de R\$ 1,3 milhões, chegando a R\$ 7 milhões em cinco anos (Tabela 4).

Tabela 7. Impacto orçamentário ao longo de cinco anos (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	-	-	-	-	-
TOTAL	2.053.772	2.077.603	2.100.711	2.123.322	2.145.073
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
TOTAL	3.395.142	4.791.475	6.216.797	7.670.507	9.150.084
Impacto orçamentário	1.341.371	2.713.872	4.116.085	5.547.184	7.005.011

Fonte: Dossiê da Beaufour IPSEN Farmacêutica LTDA pág. 46.

Utilizando os dados do caso-alternativo (maior *market share*), o impacto é de R\$ 3,3 milhões no primeiro ano de incorporação, chegando a R\$ 9 milhões no quinto (Tabela 7).

Tabela 8. Impacto orçamentário ao longo de cinco anos (caso-alternativo) (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	-	-	-	-	-
TOTAL	2.053.772	2.077.603	2.100.711	2.123.322	2.145.073
Cenário Proposto	2020	2021	2022	2023	2024
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
TOTAL	5.407.199	6.826.878	8.274.839	9.750.701	11.251.587
Impacto orçamentário	3.353.427	4.749.275	6.174.128	7.627.379	9.106.514

Após a análise dos dados apresentados pelo demandante, foram encontradas algumas divergências na população e valores. Com base na tabela de Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação de 2018 do IBGE, incluída em 06/04/2020 no site da instituição, a população adulta (≥ 18 anos) foi superior à informada no cálculo do impacto orçamentário, mas isso pode ser devido à atualização recente da tabela.

Na proporção de pacientes com espasticidade, foi apontado uma taxa de 75%, e como referência o estudo de Rizzo e colaboradores (13). No entanto, os resultados do estudo mostram que, com base nas informações do registro total, 16% ($n= 20.969$) dos pacientes não relataram espasticidade, 31% mínima, 19% leve, 17% moderado, 13% grave e 4% total, ou seja, 84% apresentam algum sintoma de espasticidade. A terapia combinada com mais de um agente oral para tratamento da espasticidade foi relatada em 34,6% e 45,9% dos pacientes que relataram a doença moderada e grave, respectivamente (13). Portanto, 40,2% da população com espasticidade moderada a grave faziam uso de terapia combinada.

A prevalência da EM no Brasil pode estar subestimada. O Estudo Global de Cargas de Doenças, Lesões e Fatores de Risco (GBD 2016 *Multiple Sclerosis Collaborators*) avaliou a epidemiologia da esclerose múltipla de 1990 a 2016 em vários países. Para o Brasil foi estimado uma prevalência de 1,96%, pouco acima do valor utilizado nos cálculos pelo demandante. Diante dessas incertezas foi simulado, por meio do modelo fornecido pelo mandante, uma análise de cenário adicional, considerando estes pontos apresentados. A tabela 8 apresenta os novos dados inseridos no modelo para cálculo do impacto orçamentário.

Tabela 9. Estimativa da população elegível ao tratamento com THC:CBD (ano-base 2020). Elaboração própria.

	2020	2021	2022	2023	2024
Estimativa da população adulta brasileira	158.255.554	157.233.633	161.775.439	163.465.276	165.088.471
Estimativa da população brasileira com esclerose múltipla (EM)	31.066	30.865	31.757	32.088	32.407
Estimativa de pacientes com espasticidade	26.095	25.927	26.675	26.954	27.222
Estimativa de espasticidade moderada-grave	9.133	9.074	9.336	9.434	9.528
Estimativa de pacientes que necessitam tratamento adicional	3.672	3.648	3.753	3.792	3.830

Estimativa de pacientes que falharam com terapia padrão	1.836	1.824	1.877	1.896	1.915
Estimativa de pacientes não respondedores	918	912	938	948	958

Com base nestes dados, o impacto orçamentário utilizando a distribuição de mercado do caso-base, no primeiro ano seria de R\$ 1,49 milhões, chegando a R\$ 7,8 milhões em cinco anos (Tabela 9).

Tabela 10. Impacto orçamentário ao longo de cinco anos (caso-base) (R\$). Elaboração própria.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Terapia padrão	R\$ 2.290.921	R\$ 2.276.128	R\$ 2.341.876	R\$ 2.366.338	R\$ 2.389.835
Mevatyl + terapia padrão	R\$ -				
TOTAL	R\$ 2.290.921	R\$ 2.276.128	R\$ 2.341.876	R\$ 2.366.338	R\$ 2.389.835
Cenário Proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Terapia padrão	R\$ 2.061.829	R\$ 1.820.902	R\$ 1.639.313	R\$ 1.419.803	R\$ 1.194.918
Mevatyl + terapia padrão	R\$ 1.725.352	R\$ 3.428.421	R\$ 5.291.179	R\$ 7.128.598	R\$ 8.999.231
TOTAL	R\$ 3.787.181	R\$ 5.249.323	R\$ 6.930.492	R\$ 8.548.401	R\$ 10.194.148
Impacto Orçamentário	R\$ 1.496.259	R\$ 2.973.195	R\$ 4.588.617	R\$ 6.182.063	R\$ 7.804.313

Já para o cenário do caso alternativo, no primeiro ano o impacto seria de R\$ 3,7 milhões e no quinto ano, com 65% dos pacientes recebendo o tratamento, o impacto seria de R\$10,14 milhões, uma diferença de R\$ 1,04 milhões da análise realizada pelo demandante (Tabela 10).

Tabela 11. Impacto orçamentário ao longo de cinco anos (caso-alternativo) (R\$). Elaboração própria.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Terapia padrão	R\$ 2.290.921	R\$ 2.276.128	R\$ 2.341.876	R\$ 2.366.338	R\$ 2.389.835
Mevatyl + terapia padrão	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
TOTAL	R\$ 2.290.921	R\$ 2.276.128	R\$ 2.341.876	R\$ 2.366.338	R\$ 2.389.835
Cenário Proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Terapia padrão	R\$ 1.718.191	R\$ 1.479.483	R\$ 1.288.031	R\$ 1.064.852	R\$ 836.442
Mevatyl + terapia padrão	R\$ 4.313.378	R\$ 5.999.735	R\$ 7.936.769	R\$ 9.801.822	R\$ 11.699.000
TOTAL	R\$ 6.031.570	R\$ 7.479.219	R\$ 9.224.800	R\$ 10.866.674	R\$ 12.535.442
Impacto Orçamentário	R\$ 3.740.648	R\$ 2.973.195	R\$ 6.882.925	R\$ 8.500.336	R\$ 10.145.607

9. RESUMO DAS EVIDÊNCIAS PARA DECISÃO

Pergunta

Should THC:CBD vs. placebo be used for espasticidade na EM?	
POPULAÇÃO:	Adultos com EM e sintomas de espasticidade
INTERVENÇÃO:	THC:CBD
COMPAÇÃO:	placebo
DESFECHOS:	Espasticidade - escala Ashworth (modificada ou não); Espasticidade - escala NRS (subjativa); Redução de $\geq 30\%$ no score de espasticidade NRS; Qualquer evento adverso; Retirada devido à evento adverso; Retirada devido à ineficácia
PERSPECTIVA:	SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE
CONFLITOS DE INTERESSE:	Sem conflitos de interesse

Avaliação

Problema: O problema é uma prioridade?	
Julgamento	Evidências de pesquisa
<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Provavelmente não <input checked="" type="radio"/> Provavelmente sim <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não sei	A esclerose múltipla é considerada o tipo mais comum de doença desmielinizante e a principal causa de dano neurológico em adultos jovens. É uma doença degenerativa e sua evolução resulta em problemas neurológicos graves, com significativas limitações. Dentre os sinais e sintomas, a espasticidade é o mais comum, ocorrendo em 60 a 84% dos pacientes. Apresenta potencial incapacitante e reduz a qualidade de vida devido a dor e limitação das atividades diárias. No SUS, para o tratamento da espasticidade há o fornecimento de toxina botulínica A, mediante os critérios do PCDT de espasticidade.
Efeitos desejáveis: Quão substanciais são os efeitos desejáveis esperados?	
Julgamento	Evidências de pesquisa
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeno <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não sei	Foram incluídos sete ensaios clínicos, uma análise derivada de ensaio clínico e uma revisão sistemática com meta-análise. Em todas as análises, o THC:CBD foi associado a uma melhora média maior na escala de Ashworth para espasticidade em comparação com o placebo, mas não atingiu significância estatística, também foi associado a uma melhora média significativa quando avaliada por escala numérica subjativa (NRS). Adicionalmente, o THC:CBD proporcionou uma redução significativa de $\geq 30\%$ no score de espasticidade NRS, considerada uma diferença clinicamente importante.
Efeitos indesejáveis: Quão substanciais são os efeitos indesejáveis esperados?	
Julgamento	Evidências de pesquisa
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input checked="" type="radio"/> Pequeno <input type="radio"/> trivial <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não sei	Os eventos adversos comumente relatados nos estudos incluíram tontura, fadiga, sonolência, náusea, boca seca, infecção do trato urinário e astenia. As taxas de descontinuação devido à EAs variaram entre 10% a 25% e a incidência de eventos adversos ficou entre 10% a 17%. Considerando a ocorrência de qualquer evento adverso ocorrido durante o tratamento houve uma diferença significativa a favor do THC:CBD em qualquer dose em comparação com placebo. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na descontinuação do tratamento devido à ineficácia (RR 1,33 IC95% 0,78-2,26).
Certeza de evidência: Qual é a certeza geral da evidência dos efeitos?	
Julgamento	Evidências de pesquisa
<input type="radio"/> Muito baixo <input checked="" type="radio"/> baixo <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Não há estudos incluídos	Espasticidade - escala Ashworth (modificada ou não) -alta dose: baixa qualidade a favor do THC:CBD Espasticidade - escala Ashworth (modificada ou não) -dose padrão: baixa qualidade a favor do THC:CBD Espasticidade - escala NRS (subjativa) - alta dose: baixa qualidade a favor do THC:CBD Espasticidade - escala NRS (subjativa) - dose padrão: baixa qualidade a favor do THC:CBD Redução de $\geq 30\%$ no score de espasticidade NRS - alta dose: moderada qualidade a favor do THC:CBD Redução de $\geq 30\%$ no score de espasticidade NRS - dose padrão: baixa qualidade a favor do THC:CBD

	<p>Qualquer evento adverso - alta dose: qualidade moderada a favor do placebo</p> <p>Qualquer evento adverso – dose padrão: qualidade moderada a favor do placebo</p> <p>Retirada devido à evento adverso - alta dose: qualidade moderada a favor do THC:CBD</p> <p>Retirada devido à evento adverso - dose padrão: qualidade alta a favor do placebo</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Balanco de efeitos: O equilíbrio entre efeitos desejáveis e indesejáveis favorece a intervenção ou a comparação?

Julgamento	Evidências de pesquisa
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorece a comparação <input type="radio"/> Provavelmente favorece a comparação <input type="radio"/> Não favorece a intervenção nem a comparação <input checked="" type="radio"/> Provavelmente favorece a intervenção <input type="radio"/> Favorece a intervenção <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não sei 	<p>Nos efeitos desejáveis a terapia com THC:CBD mostrou-se superior a placebo nos desfechos de redução da espasticidade avaliada por escala subjetiva, redução de 30% ou mais da espasticidade pela escala NRS (desfecho clinicamente significativo), com significância estatística. Nos efeitos indesejáveis o THC:CBD apresentou mais eventos adversos que o placebo. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em termos de descontinuação do tratamento devido à ineficácia (RR 1,33 IC95% 0,78-2,26).</p>

Recursos necessários

Julgamento	Evidências de pesquisa
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandes custos <input checked="" type="radio"/> Custos moderados <input type="radio"/> Custos e economias desprezíveis <input type="radio"/> Economia moderada <input type="radio"/> Grandes economias <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não sei 	<p>Com uma população de 918 no primeiro ano a 958 no quinto ano, o impacto orçamentário utilizando a distribuição de mercado do caso-base (10% a 50% em 5 anos), no primeiro ano seria de R\$ 1,49 milhão, chegando a R\$ 7,8 milhões em cinco anos. Já para o cenário do caso alternativo (1º ano: 25%, com crescimento de 10% ao ano até 65% em 5 anos), no primeiro ano o impacto seria de 3,7 milhões e no quinto ano, com 65% dos pacientes recebendo o tratamento, 10,14 milhões.</p>

Custo-efetividade: O custo-efetividade da intervenção favorece a intervenção ou a comparação?

Julgamento	Evidências de pesquisa
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorece a comparação <input type="radio"/> Provavelmente favorece a comparação <input type="radio"/> Não favorece a intervenção nem a comparação <input checked="" type="radio"/> Provavelmente favorece a intervenção <input type="radio"/> Favorece a intervenção <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não há estudos incluídos 	<p>Foi estimado um ganho de 0,55 anos de vida ajustados pela qualidade a mais com o uso do THC:CBD comparado ao tratamento padrão isolado, e 1,98 meses de controle da doença a mais que a terapia padrão. O custo incremental do tratamento com THC:CBD ao longo de 30 anos foi estimado em R\$ 11.724,82 a mais que o custo do tratamento padrão, resultando em uma RCEI de R\$21.271,79/QALY. O custo incremental por mês de controle da doença foi de R\$ 5.438,76, resultando em uma RCEI de R\$2.743,29/mês de doença controlada.</p>

Aceitabilidade: A intervenção é aceitável para os principais interessados?

Julgamento	Evidências de pesquisa
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Provavelmente não <input checked="" type="radio"/> Provavelmente sim <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Varia 	<p>As taxas de descontinuação devido à EAs variaram entre 10% a 25%. A retirada do estudo devido a eventos adversos foi significamente maior com o THC:CBD do que com placebo.</p>

<input type="radio"/> Não sei	
Viabilidade: A intervenção é viável de implementar?	
Julgamento	Evidências de pesquisa
<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Provavelmente não <input checked="" type="radio"/> provavelmente sim <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não sei	Em caso de incorporação do medicamento THC:CBD para a indicação solicitada, será necessária a inclusão do tratamento no PCDT específicos existentes sobre espasticidade e esclerose múltipla. O PCDT deverá explicitar, os critérios para de eficácia e de interrupção do tratamento.

Resumo dos julgamentos

PROBLEMA	JULGAMENTO						
	Não	Provavelmente não	Provavelmente sim	Sim		Variável	Não sei
EFEITOS DESEJÁVEIS	Trivial	Pequeno	Moderado	Grande		Variável	Não sei
EFEITOS INDESEJÁVEIS	Grande	Moderado	Pequeno	Trivial		Variável	Não sei
CERTEZA DA EVIDÊNCIA	Muito baixo	Baixo	Moderado	Alto			Não há estudos incluídos
VALORES	Incerteza ou variabilidade importante	Incerteza ou variabilidade possivelmente importante	Provavelmente nenhuma incerteza ou variabilidade importante	Nenhuma incerteza ou variabilidade importante			
BALANÇO DE EFEITOS	Favorece a comparação	Provavelmente favorece a comparação	Não favorece nem a intervenção nem a comparação	Provavelmente favorece a intervenção	Não há estudos incluídos	Variável	Não sei
RECURSOS REQUERIDOS	Grandes custos	Custos moderados	Custos e economias desprezíveis	Economia moderada	Grandes economias	Variável	Não sei
CERTEZA DE EVIDÊNCIA DE RECURSOS NECESSÁRIOS	Muito baixo	Baixo	Moderado	Alto			Não há estudos incluídos
CUSTO-EFETIVIDADE	Favorece a comparação	Provavelmente favorece a comparação	Não favorece nem a intervenção nem a comparação	Provavelmente favorece a intervenção	Favorece a intervenção	Variável	Não há estudos incluídos
EQUIDADE	Reduzido	Provavelmente reduzido	Provavelmente sem impacto	Provavelmente aumentado	Aumento	Variável	Não sei
ACEITABILIDADE	Não	Provavelmente não	Provavelmente sim	Sim		Variável	Não sei
VIABILIDADE	Não	Provavelmente não	Provavelmente sim	Sim		Variável	Não sei

Fonte: <https://conitec.gradepro.org/>. Tradução livre da tabela de recomendações do Grade Pro. Elaboração própria.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para tratamento sintomático da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla.

Utilizaram-se os termos “*spasticity multiple sclerosis*”, “*spasticity*” e “*multiple sclerosis*”, no ClinicalTrials e a seguinte estratégia de busca no Cortellis™: *Indications & Therapy (Active Indications (Multiple sclerosis)) AND Current Development Status (Indication (Muscle hypertonia) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status)*.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não se considerou a toxina botulínica A, contemplada no PCDT de espasticidade, assim como o medicamento tetraidrocanabinol + canabidiol, objeto de análise deste relatório de recomendação.

Os dados de situação regulatória foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Dessa forma, foram detectados dois medicamentos potenciais para a indicação terapêutica em questão, o arbaclofeno e o dronabinol (Quadro 6).

<i>Quadro 6- Medicamentos potenciais para tratamento sintomático da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla</i>				
Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação
Arbaclofeno	Agonista de receptor GABA B	Oral	Fase 3 ^{a,b}	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Dronabinol	Agonista de receptores canabinoides CB ₁ e CB ₂	Oral	Fase 3 ^c	Anvisa, EMA e FDA Sem registro

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 12/07/2020.**

Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*.

^aConcluído

^bAtivo, não recrutando.

^cConcluído.

O arbaclofeno é um agonista de receptor GABA B, e está em fase 3 de pesquisa clínica para a condição. É o isômero R do baclofeno, sendo que este último possui registro na Anvisa para o tratamento da espasticidade decorrente da esclerose múltipla (48,49). Os estudos inscritos no ClinicalTrials para a tecnologia não distinguem a gravidade da espasticidade dos pacientes recrutados, tendo sido por esse motivo incluído nessa análise. O fármaco está sendo

desenvolvido em formulação de liberação prolongada (50), o que poderia resultar em maior comodidade de dose aos pacientes em comparação ao tetraidrocanabinol (THC) + canabidiol (CBD).

O dronabinol é um agonista de receptores canabinoides CB₁ e CB₂ e sua eficácia para o alívio sintomático da espasticidade relacionada à esclerose múltipla não controlada por outros agentes anti-espasticidade está sendo testada em um estudo de fase 3 (NCT03756974), cuja previsão de conclusão é julho de 2020 (51). No FDA o dronabinol é registrado para o tratamento da anorexia relacionada à perda de peso em pacientes com Aids, e de náuseas e vômitos em pacientes em quimioterapia que não responderam adequadamente a outros agentes antieméticos (52).

É importante informar que o pedido de patente do medicamento tetraidrocanabinol + canabidiol foi depositado no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) em 10/06/2013 e ainda está sendo avaliado (BR1120140304068).

11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

A agência *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda o uso de THC:CBD para tratamento espasticidade moderada a grave em adultos com EM cujos tratamentos não foram eficazes, condicionado ao acordo de pagamento por resposta com a empresa fabricante. Após o teste de 4 semanas, é recomendado continuar com o THC:CBD se a pessoa tiver tido uma redução de pelo menos 20% nos sintomas relacionados à espasticidade avaliada pela escala subjetiva⁵.

Não foi encontrada nenhuma avaliação de recomendação na *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, apenas um resumo de evidências publicado em 2016 onde identificaram três revisões sistemáticas, cinco ensaios clínicos randomizados e duas diretrizes baseadas em evidências em relação ao delta-9-tetrahydrocanabinol/canabidiol para o tratamento da espasticidade em pacientes com esclerose múltipla⁶.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A espasticidade é um dos sintomas mais comum em pacientes com EM e está associada a dor, má qualidade do sono e disfunção urinária, afetando assim a qualidade de vida do paciente. Para tratamento da condição clínica no SUS está disponível a toxina botulínica A, de acordo com os critérios estabelecidos no PCDT de espasticidade. Os medicamentos para espasticidade generalizada, como baclofeno, gabapentina, tizanidina, dantroleno e benzodiazepínicos não são ofertados no SUS. Não há evidências de estudos que avaliem a eficácia de canabinoides em comparação com outros tratamentos na EM.

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ng144/chapter/Recommendations#spasticity>

⁶ <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/may-2016/RB0983%20Sativex%20for%20MS%20Final.pdf>

Foram incluídos sete ECR (27–34), uma análise derivada de ensaio clínico (35) e uma RS com meta-análise (36). O THC:CBD foi associado a uma melhora média maior na escala de Ashworth para espasticidade em comparação com o placebo, embora não tenha atingido significância estatística e foi associado a uma melhora significativa quando avaliada por escala subjetiva. O spray THC-CBD é para ser usado em adição à medicação antiespástica atual do paciente.

O maior ensaio clínico de fase III, de desenho enriquecido, incluiu pacientes com EM com espasticidade moderada a grave, correspondendo a uma pontuação de 0–10 na escala NRS de ≥ 4 , refratários a outros tratamentos. Após um período de quatro semanas de tratamento, cerca de 47% dos pacientes apresentaram uma resposta inicial. Cerca de 50% dos pacientes relataram eventos adversos, sendo tontura e fadiga leves a moderadas (32).

Para pacientes com espasticidade, o nível de evidência dos desfechos de eficácia é de baixa qualidade, com grau de recomendação fraca a favor da incorporação do medicamento, apresentando benefícios em desfechos de redução da espasticidade e redução de $\geq 30\%$ no escore de espasticidade NRS, considerada uma diferença clinicamente importante. Em relação à segurança, o nível de evidência é moderado. O THC:CBD pode ser considerado seguro, embora o número total de eventos adversos seja maior que o placebo.

De acordo com os dados dos estudos incluídos, a resposta do paciente deve ser revisada após 4 semanas e se uma melhora clinicamente significativa da espasticidade não for observada pelo médico nessa fase, o tratamento deve ser interrompido. O número médio diário de pulverizações nos ECR foi de cerca de 8 pulverizações.

Com o preço proposto para incorporação de R\$ 1.445,24, o custo mensal de THC:CBD como adjuvante a terapia padrão seria de R\$ 1.597,36. O demandante estimou que o THC:CBD proporcionaria 0,55 anos de vida ajustados pela qualidade a mais que o tratamento padrão, e 1,98 meses de controle da doença a mais que a terapia padrão. O custo incremental do THC:CBD ao longo de 30 anos foi estimado em R\$ 11.724,82 a mais que o custo do tratamento padrão, resultando em uma RCUI de R\$ 21.271,79/QALY. O custo incremental por mês de controle da doença foi de R\$ 5.438,76, resultando em uma RCEI de R\$ 2.743,29/mês de doença controlada. O demandante estimou que entre 823 a 859 pacientes seriam elegíveis e teriam acesso ao medicamento em cinco anos, com impacto orçamentário ao SUS estimado entre R\$ 1,3 milhões, chegando a R\$ 7 milhões em cinco anos. Entretanto, foram identificadas algumas discrepâncias na população do modelo apresentado pelo demandante, com potencial de aumentar o impacto.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

No dia 06 de agosto de 2020, em sua 89ª reunião de plenário, os membros da Conitec recomendaram preliminarmente, por unanimidade, a não incorporação da associação tetraidrocannabinol + canabidiol como tratamento adjuvante para melhora dos sintomas de pacientes adultos com espasticidade moderada a grave devido à esclerose múltipla que não responderam adequadamente a outra terapia. O plenário considerou que o medicamento só apresentou benefício quando avaliado por escala subjetiva e a ausência de eficácia do fitofármaco na redução da espasticidade por escala objetiva comparado ao placebo, além disso os estudos apresentaram médio a alto risco de viés, o que tornou a evidência de baixa qualidade. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

14. REFERÊNCIAS

1. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(6):752–9.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502–17.
3. Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla [Internet]. 2019. Available at: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT-Esclerose-Mltipla.pdf>
4. Amato MP, Derfuss T, Hemmer B, Liblau R, Montalban X, Soelberg Sørensen P, et al. Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report from the 2016ECTRIMS focused workshop. *Mult Scler J*. 2018;24(5):590–603.
5. Beatriz A, Nogueira C, Clinete M, Lacativa S, Ferreira F, Pereira C, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil : A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(6):572–9.
6. Vasconcelos CCF, Thuler LCS, Rodrigues BC, Calmon AB, Alvarenga RMP. Multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016;151:24–30.
7. Izquierdo G. Multiple sclerosis symptoms and spasticity management: new data. *Neurodegener Dis Manag*. 2017;7(6s):7–11.
8. Hugos CL, Cameron MH. Assessment and Measurement of Spasticity in MS: State of the Evidence. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(10):79.
9. Amatya B, Khan F, La Mantia L, Demetrios M, Wade DT. Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;(2).
10. Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G, Hartung H-P, Soelberg Sørensen P, Thompson AJ, et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: systematic review and consensus paper. *Mult Scler J*. 2016;22(11):1386–96.
11. Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Espasticidade [Internet]. Brasília; 2017. Available at: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Protocolo_Uso/Portaria_SAS-SCTIE_2_PCDT_Espasticidade_29_05_2017.pdf
12. Farrar JT, Troxel AB, Stott C, Duncombe P, Jensen MP. Validity, reliability, and clinical importance of change in a 0–10 numeric rating scale measure of spasticity: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther*. 2008;30(5):974–85.
13. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler J*. 2004;10(5):589–95.
14. Kister I, Bacon TE, Chamot E, Salter AR, Cutter GR, Kalina JT, et al. Natural history of multiple sclerosis symptoms. *Int J MS Care*. 2013;15(3):146–56.
15. Fernández Ó, Costa-Frossard L, Martínez-Ginés M, Montero P, Prieto JM, Ramió L. The Broad Concept of “Spasticity-Plus Syndrome” in Multiple Sclerosis: A Possible New Concept in the Management of Multiple Sclerosis Symptoms. *Front Neurol*. 2020;11:152.
16. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - EPILEPSIA

[Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. p. 68. Available at: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Epilepsia_2019.pdf

17. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Dor crônica. Portaria SAS/MS nº 1.083, de 02 de outubro de 2012. [Internet]. Brasília; 2012. Available at: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DorCronica.pdf>
18. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol.* 2015;172(20):4790–805.
19. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol.* 2008;153(2):199–215.
20. de Carvalho CR, Franco PLC, Eidt I, Hoeller AA, Walz R. Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. *VITTALLE-Revista Ciências da Saúde.* 2017;29(1):54–63.
21. Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda. Bula de medicamento: MEVATYL® Solução Spray THC 27 mg/ml + CBD 25 mg/ml. Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda. [Internet]. São Paulo; 2017. Available at: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp
22. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, 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.
23. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj.* 2011;343:d5928.
24. Haupts M, Vila C, Jonas A, Witte K, Álvarez-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.
25. Wade DT, 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 J.* 2010;16(6):707–14.
26. Akgün 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.
27. 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®(nabiximols). *Mult Scler J.* 2012;18(2):219–28.
28. Wade DT, Makela PM, 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.* outubro de 2006;12(5):639–45.
29. Vachová M, Novotná A, Mares J, Taláb R, Fiedler J, Lauder H, 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(2):10000122.
30. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* março de 2007;14(3):290–6.
31. Collin C, Ehler E, Waberszinek 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.*

32. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols*(Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011;18(9):1122–31.
33. Leocani L, Nuara A, Houdayer E, Schiavetti I, Del Carro U, Amadio S, et al. Sativex(®) and clinical-neurophysiological measures of spasticity in progressive multiple sclerosis. *J Neurol*. novembro de 2015;262(11):2520–7.
34. Langford RM, 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*. abril de 2013;260(4):984–97.
35. Wade DT, 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*. agosto de 2004;10(4):434–41.
36. Marková J, Essner U, Akmaz B, Marinelli M, Trompke C, Lentschat A, et al. Sativex(®) 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*. fevereiro de 2019;129(2):119–28.
37. Meuth SG, Henze T, Essner U, Trompke C, Vila Silván C. Tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray in resistant multiple sclerosis spasticity: consistency of response across subgroups from the SAVANT randomized clinical trial. *Int J Neurosci*. março de 2020;1–7.
38. Torres-Moreno MC, Papaseit E, Torrens M, Farré M. Assessment of Efficacy and Tolerability of Medicinal Cannabinoids in Patients With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open*. outubro de 2018;1(6):e183485.
39. Fedorov V V, Liu T. Enrichment design. *Wiley StatsRef Stat Ref Online*. 2014;
40. Aragona M, Onesti E, Tomassini V, Conte A, Gupta S, Gilio F, et al. Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, crossover study. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(1):41–7.
41. Tomassini V, Onesti E, Tinelli E, Frasca V, Antonilli L, Aragona M, et al. Assessing the neurophysiological effects of cannabinoids on spasticity in multiple sclerosis. *J Neurosci Rehabil*. 2014;1(2):1–13.
42. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
43. 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.
44. Lu L, Pearce H, Roome C, Shearer J, Lang IA, Stein K. Cost effectiveness of oromucosal cannabis-based medicine (Sativex®) for spasticity in multiple sclerosis. *Pharmacoeconomics*. dezembro de 2012;30(12):1157–71.
45. Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM). Atlas de Esclerose Múltipla. [Internet]. 2013. Available at: <http://abem.org.br/esclerose/atlas-da-esclerose-multipla-2013/#>
46. Kobelt G, Teich V, Cavalcanti M, Canzonieri AM. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. *PLoS One*. 1 de

janeiro de 2019;14(1).

47. Grimaldi AE, De Giglio L, Haggiag S, Bianco A, Cortese A, Crisafulli SG, 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.
48. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. [citado 20 de junho de 2020]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
49. Osmotica Pharmaceuticals plc. [Internet]. [citado 27 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.osmotica.com/pipeline/research-and-development/>.
50. Hunter S, Leist T, Dentiste A, Aikman M, Kaba S. A One Year, Open Label, Dose Escalation Study to Evaluate the Long-Term Safety of Arbaclofen Extended Release Tablets (AERT) in Multiple Sclerosis Subjects with Spasticity (P3.075). AAN Enterprises; 2016.
51. Bionorica SE. A Phase III, Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Clinical Trial to Investigate the Efficacy and Safety of BX-1 for the Symptomatic Relief of Spasticity in Patients With Multiple Sclerosis (MS) [Internet].
52. Food and Drug Administration, USA. MARINOL (dronabinol) capsules, for oral use [Internet]. Disponível em: <https://www.fda.gov/>.
53. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:1–9.

ANEXO: Avaliação da Qualidade Metodológica

Análise de risco de viés e qualidade metodológica das revisões sistemáticas

Para a avaliação da qualidade metodológica de revisões sistemáticas foram usados a ferramenta AMSTAR 2 (53) e o risco de viés foi avaliado pelo ROBIS (22).

Quadro 7. Resultados do AMSTAR 2

AMSTAR 2	Torres-Moreno 2018	Akgün, 2019
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes	Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes	Partial Yes
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	No	No
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Partial Yes	Partial Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes	Yes
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Partial Yes	No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Partial Yes	Partial Yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?		
RCT	Partial Yes	
NRSI		Partial Yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Yes	Yes
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?		
RCT	Yes	
NRSI		-
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Yes	-
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?	Yes	No
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes	Yes
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	Yes	-
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes	Yes
Resultado	High quality	Low quality

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

Tabela 12. Resultado do ROBIS

Review	Phase 2				Phase 3
	1. STUDY ELIGIBILITY CRITERIA	2. IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES	3. DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL	4. SYNTHESIS AND FINDINGS	RISK OF BIAS IN THE REVIEW
Akgün, 2019	?	😊	😊	😊	😞
Torres-Moreno 2018	😊	😊	😊	😊	😊

😊 = low risk; 😞 = high risk; ? = unclear risk

Análise de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados

Para análise do risco de viés dos ECR foi utilizada a ferramenta Risk of Bias, da Cochrane – RoB 2 (16).

Na análise dos dois ECR incluídos com a utilização da ferramenta RoB 2 (Figura 8) os domínios que receberam classificação de alto risco de viés foram relacionados à randomização. Todos os outros domínios foram classificados como baixo risco de viés, contudo o viés geral deve ser interpretado com cautela, já que em parte foi classificado como alto risco.

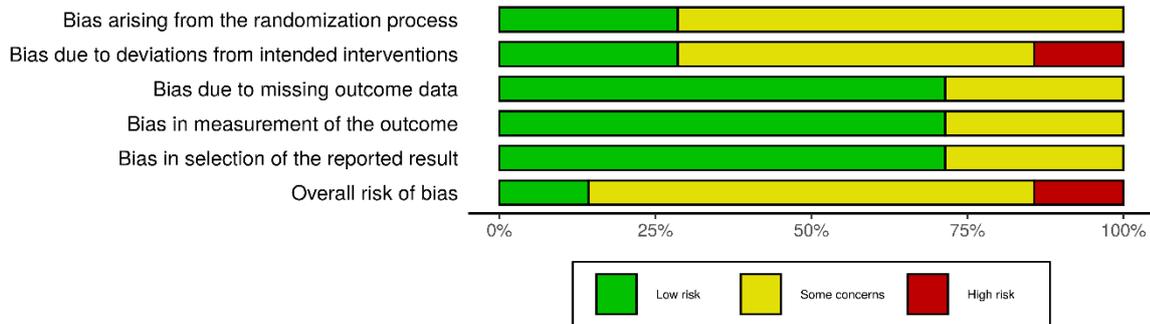


Figura 8. Avaliação do risco de viés global dos ECRs com utilização da ferramenta RoB 2 da Cochrane, apresentado como percentagens.

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Wade 2004	+	+	+	+	+	+
Collin 2007	-	-	+	-	+	-
Collin 2010	-	+	+	-	+	-
Novotna 2011	-	-	+	+	+	-
Langford 2012	+	-	+	+	+	-
Leocani 2015	-	-	-	+	-	-
Marková 2019	-	X	-	+	-	X

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 High
 Some concerns
 Low

Figura 9. Avaliação de risco de viés por estudo

