

## RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO

DCI – Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC PFV) + Canabidiol (CBD PFV), Prep de  
Fármacos Vegetais, ext Cannabis sativa

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5466263	Sativex	Frasco nebulizador - 3 unidades - 10 ml, solução para pulverização bucal, doseada a 27 mg/ml + 25 mg/ml	GW Pharma (International) B.V.

**Data de autorização:** 24/05/2019

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica Especial – Tabela II-B

**Medicamento órfão:** Sim  Não

**Classificação Farmacoterapêutica:** 2.10 Analgésicos e antipiréticos

**Indicações terapêuticas constantes do RCM:** tratamento para a melhoria dos sintomas em doentes com espasticidade moderada a grave devida a esclerose múltipla (EM), que não responderam de forma adequada a outra medicação antiespástica e que demonstraram uma melhoria clinicamente significativa dos sintomas relacionados com a espasticidade durante um ensaio inicial da terapêutica.

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação** - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** – Tratamento de doentes com espasticidade moderada a grave devida a esclerose múltipla que cumpram cumulativamente os seguintes critérios:

- apresentem espasticidade moderada a grave há pelo menos 12 meses, definida como uma pontuação do MS spasticity 0-10 NRS de pelo menos 4;
- estejam em tratamento com dois medicamentos (em simultâneo) anti-espasticidade, incluindo baclofeno e/ou tizanidina oral, estáveis há pelo menos 3 meses, sem alívio adequado dos sintomas;
- sejam respondedores aos nabiximoles, definido como apresentando uma redução da espasticidade de 20% avaliada pela pontuação MS spasticity NRS 0-10 ao fim de 4 semanas de tratamento, baseada num registo diário ao longo de 6 dias consecutivos.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

Os preços aprovados no âmbito da comparticipação e outras informações podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A avaliação farmacoterapêutica concluiu que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado dos nabiximoles (dronabinol + canabidiol) adicionado a dois medicamentos anti-espásticos em comparação com dois medicamentos anti-espásticos, desde que sejam cumpridos cumulativamente os seguintes critérios:

- Presença de espasticidade moderada a grave há pelo menos 12 meses, definida como uma pontuação do MS spasticity 0-10 NRS de pelo menos 4;

- Tratamento com dois medicamentos (em simultâneo) anti-espasticidade, incluindo baclofeno e/ou tizanidina oral, estáveis há pelo menos 3 meses, sem alívio adequado dos sintomas;
- o doente ser respondedor ao nabiximoles, definido como apresentando uma redução da espasticidade de 20% avaliada pela pontuação MS spasticity NRS 0-10 ao fim de 4 semanas de tratamento, baseada num registo diário ao longo de 6 dias consecutivos.

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Sativex no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas melhores condições para o SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

<b>Propriedades farmacológicas</b>	<p>Como parte do sistema endocanabinóide humano, os recetores canabinóides, recetores CB1 e CB2, encontram-se predominantemente nas terminações nervosas onde desempenham um papel na regulação retrógrada da função sináptica. O THC atua como agonista parcial a nível dos recetores CB1 e CB2, simulando os efeitos dos endocanabinóides, os quais podem modular os efeitos dos neurotransmissores (p. ex., diminuir os efeitos dos neurotransmissores excitatórios como o glutamato).</p> <p>Em modelos animais de EM e de espasticidade, os agonistas dos recetores CB demonstraram melhorar a rigidez dos membros e melhorar a função motora. Estes efeitos são prevenidos pelos antagonistas dos recetores CB, e os ratinhos <i>knockout</i> para o CB1 apresentaram uma espasticidade mais grave. No modelo da CREAE (encefalomielite autoimune experimental recorrente crónica) em ratinhos, Sativex produziu uma diminuição da rigidez dos membros posteriores relacionada com a dose.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<b>Adequação das apresentações à posologia</b>	Cumprido o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro.
<b>Enquadramento legal</b>	Alínea a) do n.º 2 do artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015 de 1 de junho, na sua redação atual
<b>Comparador selecionado</b>	Medicamentos antiespásticos (incluindo baclofeno e/ou tizanidina)

<p><b>Valor terapêutico acrescentado</b></p>	<p>Foi submetido o estudo SAVANT, de fase 4, randomizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 106 doentes, com esclerose múltipla (MS) com espasticidade moderada a grave, sem resposta a medicação anti-espástica otimizada, respondedores a nabiximoles, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem nabiximoles (n= 53) ou placebo (n=53), como terapêutica adicional, e avaliou a espasticidade às 12 semanas, utilizando a escala MS numerical rating scale (NRS).</p> <p>O estudo teve 3 fases: fase A, uma fase em ocultação única para identificar os doentes com benefício a nabiximoles com a duração de 28 dias, seguida de uma fase de washout nos doentes com capacidade de responder ao tratamento, que teve uma duração de até 28 dias, e uma fase randomizada, em dupla ocultação, controlada por placebo, com a duração de 12 semanas.</p> <p>Na fase A todos os doentes receberam nabiximoles em ocultação única. Na fase B, os doentes foram randomizados, na relação de 1:1, para receber, em dupla ocultação, nabiximoles ou placebo, tendo sido usados blocos de quatro.</p> <p>O outcome de eficácia primária foi a variação da pontuação MS spasticity 0-10 NRS, entre o basal e a semana 12. Foi solicitado aos doentes que registassem diariamente (“diário”) ao deitar o grau de espasticidade (significando rigidez), respondendo a esta questão: Numa escala de 0 a 10, por favor indique o nível de espasticidade nas últimas 24 horas, considerando 0 como sem espasticidade e 10 como a espasticidade pior possível.</p> <p>Os outcomes secundários de eficácia incluíram frequência e gravidade dos espasmos, pontuação NRS de distúrbios do sono, espasticidade medida pela escala modificada de Ashworth, pontuação expanded disability status scale (EDSS), índice Barthel ADL (activities of daily living), SF-36, SGIC (subject global impression of change) e PGIC (patient global impression of change), pontuação NRS de dor, timed 10 metres walk test, e medicação anti-espástica concomitante.</p> <p><b>Eficácia</b></p> <p>O tratamento com nabiximoles esteve associado a melhoria mais marcada da espasticidade, avaliada pela escala NRS 0-10. Na análise primária, e na semana 12, observou-se resposta (<math>\geq 30\%</math> de melhoria no MS spasticity 0-10 NRS) em 41/53 doentes (77,4%) no grupo nabiximoles, e em 17/53 doentes (32,1%) no grupo placebo, sendo o odds ratio não ajustado de 7,030 (IC95% 2,953 a 16,738; <math>p &lt; 0,0001</math>). Os dados de eficácia primária são apresentados na Tabela 1.</p>
--	--

Tabela 1 – Dados de eficácia primária

Visit <sup>1</sup>	Statistic	Sativex N=53	Placebo N=53
Week 12	Improvement, n(%)	41 (77.4%)	17 (32.1%)
	No Improvement, n(%)	12 (22.6%)	35 (66.0%)
	Adjusted Odds Ratio <sup>2</sup>	7.030	
	95% CI of Odds Ratio <sup>2</sup>	2.953 , 16.738	
	p-value <sup>2</sup>	<.0001	
	Unadjusted Odds Ratio	7.034	
	95% CI of Unadjusted Odds Ratio	2.960 , 16.719	
	Peto Odds Ratio	5.985	
	95% CI Peto Odds Ratio	2.783 , 12.871	
	Relative Risk	2.366	
	95% CI Relative Risk	1.561 , 3.588	
	Risk Difference	0.447	
	95% CI Risk Difference	0.277 , 0.617	

<sup>1</sup>Weeks after start of randomized treatment.

<sup>2</sup>The adjusted statistics were computed using Logistic regression model

with Phase 8 baseline mean value as covariate and treatment group as factor.

n(%) = Number and percentage of patients, CI=Confidence interval, LOCF= Last observation carried forward.

Odds and risks are odds and risks respectively of being a responder (i.e. improvement).

Source: Data listing: 16.2.16.2.6.1 Analysis dataset: ANADATA.ADEFF2

Program: G:\StudData\EastHorn\EAS002\BIS\SASprog\DDP\BIS\Tables\Primary variable tables.sas

Date and time program was run 30OCT2017 16:28 Date analysis database was run: 27OCT2017.

A diferença média entre grupos na variação (média dos mínimos quadrados) da pontuação do MS spasticity 0-10 NRS, em relação ao basal, foi de -1,53 (IC95% -2,30 a -0,76; p<0,0001) na semana 4, -1,80 (IC95% -2,63 a -0,97; p<0,0001) na semana 8, e de -1,90 (IC95% -2,73 a -1,06) na semana 12.

A diferença entre grupos na variação na frequência dos espasmos, entre o basal e a semana 12 (diferença na média dos mínimos quadrados), foi de -2,82 (IC95% -18,79 a 13,14; P= 0,7278). A severidade dos espasmos foi codificada como ligeira (1), moderada (2), e severa (3), variando a pontuação entre 1 e 3. A diferença entre grupos na variação da gravidade dos espasmos, entre o basal e a semana 12 (diferença na média dos mínimos quadrados), foi de -0,34 (IC95% -0,54 a -0,14; P= 0,0012).

Qualidade de vida por escala validada

Não se observaram diferenças significativas entre grupos em relação ao outcome qualidade de vida.

A diferença entre grupos na variação da pontuação do índice de Barthel, entre o basal e a semana 12 (diferença na média dos mínimos quadrados), foi de -0,07 (IC95% -0,46 a 0,31; P= 0,7090). O índice de Barthel analisa as capacidades do doente para executar as tarefas diárias, e inclui uma pontuação entre 0 e 20, com pontuações mais baixas indicando maior incapacidade.

A diferença entre grupos na variação da pontuação do SF-36, entre o basal e a semana 12 (diferença na média dos mínimos quadrados), foi de -1,59 (IC95% - 7,44 a 4,26; P= 0,5909).

As SGIC (doentes) e PGIC (médicos) implicaram a resposta dos doentes e dos médicos à seguinte questão: em relação à mudança na capacidade de funcionar (relacionada com a esclerose múltipla) pensa que está muitíssimo melhor, muito melhor, ligeiramente melhor, sem alteração, ligeiramente pior, muito pior, ou muitíssimo pior. Em relação ao SGIC, avaliado na semana 12, o odds ratio entre nabiximoles e placebo foi de 1,384 (IC95% 0,699 a 2,741; p= 0,3515).

#### Eventos adversos

O nabiximoles esteve associado a um maior número de eventos adversos, mas a diferença não teve significado estatístico. Observaram eventos adversos em 12/53 doentes (22,6%) no grupo nabiximoles, e em 7/53 doentes (13,2%) no grupo placebo (risco relativo 1,714; IC95% 0,732 a 4,014; p= 0,2144).

#### Eventos adversos graves

Não se observaram diferenças entre grupos na incidência de eventos adversos graves. Eventos adversos graves ocorreram em 1/53 doentes (1,9%) no grupo nabiximoles, e em 1/53 doentes no grupo placebo.

Interrupção do tratamento por eventos adversos Não se observou interrupção do tratamento por eventos adversos em nenhum dos grupos.

#### Sintomas neuropsiquiátricos

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao outcome sintomas neuropsiquiátricos. Não se observaram diferenças entre grupos em relação à pontuação do domínio saúde mental do questionário SF-36.

#### Potencial de abuso

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao outcome potencial de abuso.

A Qualidade da evidência foi classificada como baixa para o outcome espasticidade pela escala NRS 0-10, e como moderada para todos os outros outcomes. Em relação ao outcome espasticidade pela escala NRS 0-10, a classificação da qualidade da evidência foi reduzida em dois níveis, de alta para

baixa, devido à inconsistência de resultados de espasticidade obtidos com diferentes métricas.

A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Esta classificação significa baixa certeza de resultados. A nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Um estudo randomizado, em dupla ocultação, em “doentes com espasticidade moderada a grave devida a esclerose múltipla”, respondedores à terapêutica com nabiximoles, mostrou que o nabiximoles é superior ao placebo em relação ao outcome “gravidade da espasticidade avaliada pelo doente, numa escala de 0 a 10 (NRS – numerical rating scale)”.

O benefício do nabiximoles foi avaliado num período curto (12 semanas), não existindo dados de controlo dos sintomas (espasticidade) a longo prazo. O estudo comparou nabiximoles com placebo. Deste modo, não foi possível a Comissão avaliar como é que o nabiximoles se compara com os comparadores selecionados (baclofeno ou tizanidina), na sub-população 1, ou seja, “doentes com espasticidade moderada a grave devida a esclerose múltipla”.

Um estudo randomizado comparando diretamente nabiximoles em doentes adultos com esclerose múltipla (MS) com espasticidade moderada a grave, sem resposta a medicação anti-espástica otimizada, respondedores a nabiximoles (definido como apresentando uma redução da espasticidade de 20% avaliada pela pontuação MS spasticity NRS 0-10 ao fim de 4 semanas de tratamento, baseada num registo diário ao longo de 6 dias consecutivos), mostrou a superioridade do nabiximoles adicionado a dois medicamentos anti-espásticos em comparação com dois medicamentos anti-espásticos isoladamente, em relação ao outcome espasticidade avaliada pela escala NRS 0-10.

Por outcome, o nabiximoles adicionado a dois medicamentos anti-espásticos pareceu ser superior a dois medicamentos anti-espásticos isoladamente, em relação ao outcome espasticidade avaliada pela escala NRS 0-10, não mostrou diferenças entre grupos em relação aos outcomes qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves, e interrupção do tratamento por eventos

adversos, e não foi possível comparar em relação aos outcomes sintomas neuropsiquiátricos e potencial de abuso.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado do nabiximoles adicionado a dois medicamentos anti-espásticos em comparação com dois medicamentos anti-espásticos isoladamente, desde que sejam cumpridos cumulativamente os seguintes critérios:

- Presença de espasticidade moderada a grave há pelo menos 12 meses, definida como uma pontuação do MS spasticity 0-10 NRS de pelo menos 4;
- Tratamento com dois medicamentos (em simultâneo) anti-espasticidade, incluindo baclofeno e/ou tizanidina oral, estáveis há pelo menos 3 meses, sem alívio adequado dos sintomas;
- Ser respondedor ao nabiximoles, definido como apresentando uma redução da espasticidade de 20% avaliada pela pontuação MS spasticity NRS 0-10 ao fim de 4 semanas de tratamento, baseada num registo diário ao longo de 6 dias consecutivos.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

<b>Termos de comparação</b>	Sativex + baclofeno oral e/ou tizanidina oral vs baclofeno oral e/ou tizanidina oral
<b>Tipo de análise</b>	Análise de custo-utilidade
<b>Vantagem económica</b>	Decorrente da avaliação farmacoterapêutica e farmacoeconómica, os resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental para o SNS, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições de comparticipação, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

### 4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado ambulatorio foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento Sativex
2. Wade DT et al. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. Multiple sclerosis 2004; 10: 434-441 (study GWMS0001)
3. Collin C et al. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. European J Neurol 2007; 14: 290-296 (study GWMS01016)

- 
4. Collin C et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res* 2010; 32: 451-459 (study GWCL0403)
  5. Novotna A et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *European J Neurol* 2011; 18: 1122-1131 (study GWSP0604)
  6. Notcutt W et al. A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex® (nabiximols). *Multiple Sclerosis J* 2012; 18: 219-228 (study GWSP0702)
  7. Tremlett H et al. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74:2004-2015
  8. Coles A. Multiple sclerosis. *Neurology in Practice* 2009;9:118-126
  9. NHS The information Centre for Health and Social Care. Attribution dataset GP registered populations 2010. Accessed through <http://www.ic.nhs.uk/statistics-and-data-collections/population-and-geography/gp-registered-populations/attribution-dataset-gp-registered-populations-2010>
  10. NICE. Technology Appraisal 32: Beta
  11. Sativex® as add-on therapy vs further optimized first-line antispastics: the SAVANT trial. Clinical study report H15/02. Versão 1.0 (Final) de 30 de Janeiro de 2018. PCG Clinical Services. Almirall Hermal GmbH