

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

DYSPORT (TOXINA BOTULÍNICA A)

Tratamento da espasticidade da perna em adultos

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

20/01/2025

Dysport (Toxina botulínica A)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 31/12/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Toxina botulínica A

Nome do medicamento: Dysport

Apresentação: 1 unidade, Pó para solução injetável, 500 U, registo n.º 3799483

Titular da AIM: Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos, S.A.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento da espasticidade da perna em adultos

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Dysport (Toxina botulínica A) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: para tratamento da espasticidade da perna em adultos.

Face aos melhores cuidados de suporte, o medicamento Dysport (Toxina botulínica A) apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Dysport (Toxina botulínica A), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado o seu financiamento pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS).

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

Os dados publicados sobre a epidemiologia e impacto social da espasticidade dos membros inferiores em adultos são limitados.

A espasticidade resulta da lesão do primeiro neurónio motor, sendo as causas muito variáveis (por exemplo: acidente vascular cerebral, traumatismo crânio-encefálico, lesão medular, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica e paralisia cerebral).

Numa revisão de 12 estudos sobre as complicações associadas à espasticidade dos membros inferiores em adultos, esta encontrava-se consistentemente associada a limitação significativa da mobilidade em doentes com esclerose múltipla, paralisia cerebral e status pós acidente vascular cerebral (AVC). Associou-se ainda a limitação funcional significativa avaliada pela Escala de Incapacidade Funcional Expandida (EDSS), limitação da capacidade para conduzir em doentes com esclerose múltipla e aumento do tempo para subir escadas em doentes em status pós AVC. A espasticidade dos membros inferiores foi também uma das razões para a perda da marcha em adultos com paralisia cerebral.

Para inferir o número de doentes potencialmente elegíveis para a indicação em avaliação, baseamo-nos padrões de doença conhecidos com base em estudos internacionais (isto é, a prevalência esperada de espasticidade dos membros inferiores de acordo com a etiologia) e nas estimativas de incidência e prevalência, em Portugal, das causas mais frequentes de espasticidade dos membros inferiores em adultos.

A incidência anual do acidente vascular cerebral (AVC) em Portugal é 15208 (75,4/100000 habitantes) e a prevalência é 76309 (423,9/100000 habitantes). Estudos internacionais sugerem que a incidência de espasticidade dos membros inferiores a médio/longo prazo pós AVC é cerca de 33% (variando entre 17% e 43%)²⁻⁴. Consequentemente, em Portugal, estimamos que os doentes incidentes elegíveis correspondam a 5018 por ano e que os doentes prevalentes elegíveis correspondam a 25181.

A prevalência de esclerose múltipla em Portugal foi estimada em 46,3/100000 a 56,2/100000⁵⁻⁶. Assumindo que cerca de 66% dos doentes com esclerose múltipla apresentam espasticidade dos

membros inferiores, prevemos que o número de doentes com elegíveis, em Portugal, se situe entre 3141 e 3466.

Estudos internacionais sugerem que a espasticidade dos membros inferiores afeta 12,5% dos adultos que sofrem traumatismo craniano, sendo desconhecida a proporção das vítimas de lesão medular que apresentam espasticidade dos membros inferiores.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A toxina botulínica tipo A (BoNT-A) é um complexo purificado de neurotoxina derivado da bactéria *Clostridium botulinum*. Inibe a hiperatividade pela inibição da transmissão periférica colinérgica na junção neuromuscular através da ação pré-sináptica, em sítio proximal à liberação de acetilcolina (quimiodesnervação). A toxina inibe a liberação de acetilcolina, mediada pelo Ca^{2+} , diminuindo assim o potencial final da placa e provocando a paralisia. A BoNT-A não afeta a transmissão pós-ganglionar colinérgica ou simpática. A recuperação da transmissão do impulso ocorre gradualmente quando novos terminais nervosos se desenvolvem e é restabelecido contato com a placa motora - um processo que requer de 6 a 8 semanas em modelos animais.

Cada produto tem um processo de manufatura próprio, diferentes excipientes e recomendações de dosagem. A toxina botulínica tipo A, nome comercial DYSPOORT, é uma das toxinas botulínicas tipo A aprovadas em Portugal.

Em Portugal, a abobotulinum-toxina A está indicado em adultos no tratamento de blefarospasmo, espasmo hemifacial, torcicolo espasmódico, tratamento sintomático da espasticidade focal dos membros superiores, espasticidade da perna e hiperidrose axilar grave e persistente. Em doentes com paralisia cerebral infantil com idade igual ou superior a dois anos encontra-se também indicado para o tratamento da deformidade do pé equino dinâmico devido a espasticidade.

No tratamento da espasticidade dos membros inferiores, a dose recomendada é de até 1.500 unidades Speywood no total, distribuídas entre os músculos gastrocnêmio e sóleo, embora injeções no músculo tibial posterior e outros também possam ser consideradas. A dose máxima administrada não deve exceder 1.500 unidades. A dose inicial deve ser reduzida se houver evidências que sugiram risco de fraqueza excessiva dos músculos alvo, como por exemplo, pacientes em que os músculos alvo são

pequenos ou em que foram administradas injeções em outros grupos musculares. A melhora clínica pode ser esperada dentro de duas semanas após o tratamento. As injeções podem ser repetidas a intervalos aproximados de 16 semanas, ou conforme necessário para manter resposta adequada, mas não mais frequentemente do que a cada 12 semanas.

A prática clínica estabelecida do tratamento da espasticidade envolve a utilização de várias intervenções terapêuticas, dependendo da gravidade e da distribuição anatômica. Estas incluem técnicas não farmacológicas, como a reabilitação e cirurgia ortopédica, e utilização de fármacos, como quimiodesnervação focal (bloqueio nervoso ou BoNTA), medicações orais (ex. Baclofeno, tizadinina) ou terapêutica intratecal (baclofeno).

Adequação das apresentações à posologia

O DYSPOORT é administrado através de uma injeção intramuscular.

Para o tratamento da espasticidade da perna em adultos, a dose máxima recomendada numa sessão individual de tratamento é de 1.500 unidades (U). A dose exata da sessão inicial e das sessões posteriores deve ser adaptada individualmente, tendo em conta o tamanho e o número de músculos envolvidos, a gravidade da espasticidade, a presença de fraqueza muscular local e a resposta do doente a tratamentos anteriores. A repetição do tratamento com DYSPOORT deve ser feita a cada 12 ou 16 semanas, ou mais se necessário, tendo em conta o retorno dos sintomas clínicos, e com uma frequência não inferior a 12 semanas em relação à última injeção.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de abobotulinum-toxina A *“para tratamento da espasticidade da perna em adultos”*.

A Tabela 1 mostra as populações e os comparadores selecionados para avaliação da abobotulinum-toxina A.

Tabela 1: População e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Adultos com espasticidade focal da perna	Abobotulinum-toxina A mais terapêutica de suporte*	▪ Terapêutica de suporte*

♦ Inclui medicações orais como relaxantes musculares e ansiolíticos, fisioterapia e intervenções ortopédicas

Termos de comparação

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p>Posologia</p> <p>Podem ser administradas doses até 1500 unidades numa sessão individual de tratamento. A dose exata da sessão inicial e das sessões posteriores deve ser adaptada individualmente, tendo em conta o tamanho e o número de músculos envolvidos, a gravidade da espasticidade, a presença de fraqueza muscular local e a resposta do doente a tratamentos anteriores. No entanto, a dose total não deve ultrapassar as 1500 unidades.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Músculo</th> <th>Dose recomendada Dysport (unidades)</th> <th>Número de locais de injeção por músculo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Distais</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Solhar</td> <td>300 - 550 U</td> <td>2 - 4</td> </tr> <tr> <td>Gastrocnémio</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Cabeça medial</td> <td>100 - 450 U</td> <td>1 - 3</td> </tr> <tr> <td> Cabeça Lateral</td> <td>100 - 450 U</td> <td>1 - 3</td> </tr> <tr> <td>Tibial posterior</td> <td>100 - 250 U</td> <td>1 - 3</td> </tr> <tr> <td>Flexor comum dos dedos</td> <td>50 - 200 U</td> <td>1 - 2</td> </tr> <tr> <td>Flexor curto dos dedos</td> <td>50 - 200 U</td> <td>1 - 2</td> </tr> <tr> <td>Flexor próprio do dedo do pé</td> <td>50 - 200 U</td> <td>1 - 2</td> </tr> <tr> <td>Flexor curto do dedo do pé</td> <td>50 - 100 U</td> <td>1 - 2</td> </tr> <tr> <td>Proximais</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Recto femoral</td> <td>100 - 400 U</td> <td>1 - 3</td> </tr> <tr> <td>Isquiotibial</td> <td>100 - 400 U</td> <td>1 - 3</td> </tr> <tr> <td>Adutor da magno</td> <td>100 - 300 U</td> <td>1 - 3</td> </tr> <tr> <td>Adutor longo</td> <td>50 - 150 U</td> <td>1 - 2</td> </tr> <tr> <td>Adutor curto</td> <td>50 - 150 U</td> <td>1 - 2</td> </tr> <tr> <td>Recto interno</td> <td>100 - 200 U</td> <td>1 - 3</td> </tr> <tr> <td>Grande Glúteo</td> <td>100 - 400 U</td> <td>1 - 2</td> </tr> </tbody> </table> <p>O grau e padrão da espasticidade muscular na re-injeção pode levar a alteração da dose de Dysport e dos músculos a injetar. Apesar da localização atual dos locais de injeção poder ser determinada por palpação, recomenda-se a utilização de técnicas de guia de injeção, por exemplo eletromiografia, estimulação elétrica ou ecografia para ajudar a localizar de forma mais precisa os locais de injeção. A repetição do tratamento com Dysport deve ser feita a cada 12 ou 16 semanas, ou mais se necessário, tendo em conta o retorno dos sintomas clínicos, e com frequência não inferior a 12 semanas em relação à última injeção.</p>	Músculo	Dose recomendada Dysport (unidades)	Número de locais de injeção por músculo	Distais			Solhar	300 - 550 U	2 - 4	Gastrocnémio			Cabeça medial	100 - 450 U	1 - 3	Cabeça Lateral	100 - 450 U	1 - 3	Tibial posterior	100 - 250 U	1 - 3	Flexor comum dos dedos	50 - 200 U	1 - 2	Flexor curto dos dedos	50 - 200 U	1 - 2	Flexor próprio do dedo do pé	50 - 200 U	1 - 2	Flexor curto do dedo do pé	50 - 100 U	1 - 2	Proximais			Recto femoral	100 - 400 U	1 - 3	Isquiotibial	100 - 400 U	1 - 3	Adutor da magno	100 - 300 U	1 - 3	Adutor longo	50 - 150 U	1 - 2	Adutor curto	50 - 150 U	1 - 2	Recto interno	100 - 200 U	1 - 3	Grande Glúteo	100 - 400 U	1 - 2
	Músculo	Dose recomendada Dysport (unidades)	Número de locais de injeção por músculo																																																								
Distais																																																											
Solhar	300 - 550 U	2 - 4																																																									
Gastrocnémio																																																											
Cabeça medial	100 - 450 U	1 - 3																																																									
Cabeça Lateral	100 - 450 U	1 - 3																																																									
Tibial posterior	100 - 250 U	1 - 3																																																									
Flexor comum dos dedos	50 - 200 U	1 - 2																																																									
Flexor curto dos dedos	50 - 200 U	1 - 2																																																									
Flexor próprio do dedo do pé	50 - 200 U	1 - 2																																																									
Flexor curto do dedo do pé	50 - 100 U	1 - 2																																																									
Proximais																																																											
Recto femoral	100 - 400 U	1 - 3																																																									
Isquiotibial	100 - 400 U	1 - 3																																																									
Adutor da magno	100 - 300 U	1 - 3																																																									
Adutor longo	50 - 150 U	1 - 2																																																									
Adutor curto	50 - 150 U	1 - 2																																																									
Recto interno	100 - 200 U	1 - 3																																																									
Grande Glúteo	100 - 400 U	1 - 2																																																									
	Medicamento comparador	NA																																																									
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação																																																										
	Medicamento comparador																																																										

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medida de resultados) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticas” e “importantes mas não críticas”.

Tabela 3: *Medidas de resultado* e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Tónus muscular no membro tratado, avaliado por escalas validadas (ex. Modified Ashworth Scale)	7	Crítica
Funcionalidade/incapacidade, avaliados por escalas validadas	9	Crítica
Carga do cuidador (avaliada por escalas validadas)	6	Importante
Dor	7	Crítica
Qualidade de vida relacionada com saúde avaliada por um instrumento validado	8	Crítica
Duração de efeito e intervalos de retratamento	6	Importante
Efeitos adversos	6	Importante
Efeitos adversos severos	7	Crítica
Abandono da terapêutica por efeitos adversos	8	Crítica
Mortalidade	9	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

O TAIM submeteu um estudo (Y-55-52120-140)² de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 381 doentes, com hemiparesia espástica causando disfunção do andar, por AVC ou traumatismo craniano, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem abobotulinum-toxina A 1000 unidades (n= 125), abobotulinum-toxina A 1500 unidades (n= 128), ou placebo (n= 128), e avaliou o tónus muscular no complexo gastrocnémio-solhar utilizando a escala modificada de Ashworth. O TAIM submeteu também um estudo de extensão (Y-55-52120-142) do estudo Y-55-52120-140.

Foi considerado que o estudo Y-55-52120-140² era relevante para a presente avaliação, tendo incluído este estudo na avaliação.

Descrição dos estudos avaliados

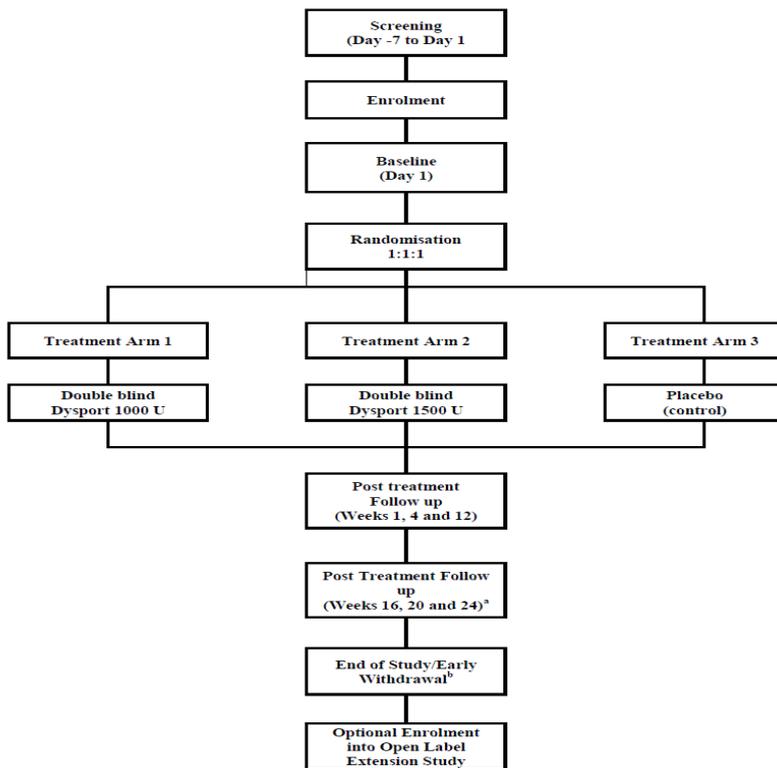
Estudo Y-55-52120-140

Desenho de estudo

O estudo Y-55-52120-140² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 381 doentes, com hemiparesia espástica causando disfunção da marcha, por AVC ou traumatismo craniano, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem abobotulinum-toxina A 1000 unidades (n= 125), abobotulinum-toxina A 1500 unidades (n= 128), ou placebo (n= 128), e avaliou o tónus muscular no complexo gastrocnémio-solhar utilizando a escala modificada de Ashworth.

O desenho do estudo está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo Y-55-52120-140*



Fonte: Extraído de referência 2

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 80 anos, com hemiparesia por acidente vascular cerebral ou traumatismo craneo-encefálico há pelo menos 6 meses, que nunca tinham recebido abobotulinum-toxina A e com uma pontuação da escala modificada de Ashworth igual ou superior a 2 no complexo gastrocnémio-solhar (joelho em extensão), ou doentes previamente tratados com abobotulinum-toxina A e com uma pontuação da escala modificada de Ashworth igual ou superior a 3 no complexo gastrocnémio-solhar (joelho em extensão) pelo menos 4 meses após a última injeção de toxina botulínica.

Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar uma hemiparesia espástica, causando alterações da marcha, com uma velocidade de marcha (descalço) entre 0,1 metros por segundo e 0,8 metros por segundo, usando o *Walking Speed Test* (10 metros), sem ajudas à marcha. Os doentes tinham ainda de apresentar um ângulo de espasticidade do complexo gastrocnémio-solhar igual ou superior a 5º medido pela escala de Tardieu com o joelho em extensão.

Foram excluídos os doentes com limitações importantes à mobilização passiva da anca, joelho ou artelho, recebendo fisioterapia nas últimas 4 semanas ou prevista durante o período do estudo, tratados com toxina botulínica nos últimos 4 meses, com previsibilidade de receberem toxina botulínica nos membros superiores durante o período de estudo, que fossem não respondedores a toxina botulínica, ou que tivessem sido submetidos a cirurgia prévia para tratar a espasticidade do membro afetado.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem abobotulinum-toxina A 1000 unidades, abobotulinum-toxina A 1500 unidades, ou placebo, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. A aleatorização foi estratificada por tratamento prévio com abobotulinum-toxina A (naive vs não-naive).

O estudo teve um desenho em dupla ocultação, através do uso de frascos de aspeto idêntico, sendo a preparação da injeção feita por um enfermeiro ou farmacêutico independente.

Procedimentos

Procurou-se que fosse o mesmo investigador a avaliar o mesmo doente ao longo do estudo. Todos os investigadores foram treinados no uso da escala modificada de Ashworth e escala Tardieu antes do início do estudo. O investigador que fazia a Avaliação Global do Doente não fazia a avaliação da escala modificada de Ashworth.

Os doentes foram avaliados em seis visitas: visita 1 (*screening*), visita 2 (basal), visitas 3 a 5 (seguimento), e visita 6 (final). A visita final podia ter lugar na semana 12, 16, 20 ou 24.

Os procedimentos realizados durante o estudo estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4: Procedimentos do estudo

Study Period	Screening ^(a)	Baseline Cycle 1 Treatment	Post treatment Follow up						End of Study/Early Withdrawal
	Day -7 to Day 1	Day 1	Week 1 (±1 day) (Day 8)	Week 4 (±3 days) (Day 29)	Week 12 (±2 weeks) (Day 85)	Discretionary			Week 12,16, 20 or 24 (±2 weeks) or early withdrawal
						Week 16 (± 2 weeks) (Day 113) ^(b)	Week 20 (±2 weeks) (Day 141) ^(c)	Week 24 (±2 weeks) (Day 169) ^(d)	
Visit	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8	
Informed consent and data protection consent	X								
Inclusion/Exclusion criteria	X ^(e)	X ^(f)							
Demographics ^(g)	X								
Medical/surgical history ^(h)	X								
Botulinum toxin history	X								
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital signs ⁽ⁱ⁾	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Passive range of motion (affected hip, knee and ankle)	X								
Prior and concomitant medications/non-drug therapies	X ^(j)	X	X	X	X	X	X	X	X
Blood sampling ^(m)	X			X	X ^(l)	X ^(l)	X ^(l)	X ^(l)	X
Urine pregnancy test	X								
Blood sampling for putative antibodies		X		X	X ^(l)	X ^(l)	X ^(l)	X ^(l)	X
ECG	X			X	X ^(k)	X ^(k)	X ^(k)	X ^(k)	X
PGA				X	X	X	X	X	X
TS (soleus and gastrocnemius, knee flexed and extended)		X	X	X	X	X	X	X	X
MAS (gastrocnemius/soleus)		X	X	X	X	X	X	X	X

Dysport (Toxina botulínica A)

Study Period	Screening ^(a)	Baseline Cycle 1 Treatment	Post treatment Follow up						End of Study/Early Withdrawal
	Day -7 to Day 1	Day 1	Week 1 (±1 day) (Day 8)	Week 4 (±3 days) (Day 29)	Week 12 (±2 weeks) (Day 85)	Discretionary			Week 12,16, 20 or 24 (±2 weeks) or early withdrawal
						Week 16 (± 2 weeks) (Day 113) ^(b)	Week 20 (±2 weeks) (Day 141) ^(c)	Week 24 (±2 weeks) (Day 169) ^(d)	
Visit	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8	
complex (knee extended) and soleus (knee flexed)									
Comfortable WST (with shoes w/o aids)		X	X	X	X	X	X	X	X
Maximal WST (with shoes w/o aids)		X	X	X	X	X	X	X	X
Comfortable WST (barefoot w/o aids)		X	X	X	X	X	X	X	X
Maximal WST (barefoot w/o aids)		X	X	X	X	X	X	X	X
Range of active dorsiflexion (ankle joint)		X	X	X	X	X	X	X	X
Lower limb pain (SPIN)		X	X	X	X	X	X	X	X
QoL scales (SF-36, EQ-5D)		X		X	X	X	X	X	X
Use of walking aids/orthoses		X	X	X	X	X	X	X	X
Randomisation		X							
Study treatment administration ⁽¹⁾		X							

Fonte: Extraído de referência 2

Medidas de resultado

A medida primária de resultado foi a variação no tónus muscular no complexo gastrocnémio-solhar, utilizando a escala modificada de Ashworth, entre o basal e a semana 4. A escala modificada de Ashworth inclui seis graus (0, 1, 1+, 2, 3 ou 4) de espasticidade, sendo que 0 significa ausência de espasticidade e 4 significa parte afetada rígida em extensão ou em flexão.

A principal medida de eficácia secundária foi a variação na Avaliação Global do Doente realizada pelo investigador, entre o basal e a semana 4. A Avaliação Global do Doente (PGA) é uma escala de classificação com nove pontos, que vai desde marcadamente pior (-4) a marcadamente melhor (+4). A avaliação do PGA foi realizada por um investigador diferente do que avaliou a espasticidade com a escala modificada de Ashworth.

Outras medidas de eficácia secundárias incluíram a variação no *Walking Speed Test* (10 metros), sem ajudas à marcha, entre o basal e a semana 4, e as medidas de efeito descritas anteriormente, avaliadas em vários pontos temporais, variação no tónus muscular no complexo gastrocnémio-solhar, utilizando a escala de Tardieu, e qualidade de vida (SF-36 e EQ-5D).

Análise estatística

A população intenção de tratar incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo e foi usada na análise de eficácia. A população de segurança incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação do estudo.

Para controlar para um erro de tipo I foi seguido um procedimento hierarquizado de testes em dois passos, para demonstrar a superioridade de cada uma das duas doses em relação a placebo. Foram usados métodos semelhantes para as análises PGA às 4 semanas. Passo 1: a superioridade de cada uma das duas doses de toxina botulínica, em relação a placebo, na medida de eficácia primária era testada a um nível de significância de 0,05. Passo 2: os dois valores de p não ajustados, obtidos no passo 1, eram ordenados. Se os valores de p não ajustados mais altos eram inferiores a 0,05, considerava-se que existia superioridade das duas doses de abobotulinum-toxina A em relação a placebo. Se o valor de p não ajustado mais alto era superior a 0,05, considerava-se que a dose associada não era superior a placebo,

e a outra dose era testada a um nível de significância de 0,025. Se o valor de p não ajustado fosse inferior a 0,025 considerava que existia superioridade da dose associada em relação a placebo.

No cálculo do tamanho da amostra, foram tidas em conta a medida de eficácia e a medida de eficácia secundária principal (PGA). Estimou-se que seriam necessários 156 doentes (52 doentes por grupo de tratamento), para ter um poder de 90%, para detetar uma diferença entre grupos de tratamento na variação no tónus muscular no complexo gastrocnémio-solhar, utilizando a escala modificada de Ashworth, entre o basal e a semana 4, a um nível de significância de 2,5% (bilateral), assumindo uma variação de -0,9 no grupo ativo, e de -0,4 no grupo placebo, com um desvio padrão comum de 0,7, e uma taxa de saídas de 3%. Estimou-se que seriam necessários 195 doentes (65 doentes por grupo de tratamento), para ter um poder de 90%, a um nível de significância de 2,5% (bilateral), para detetar uma diferença entre grupos de tratamento na variação da pontuação PGA na semana 4, assumindo uma diferença entre grupos de tratamento na PGA de 0,7, com um desvio padrão comum de 1,1, e uma taxa de saídas de doentes de 3% na semana 4. Foi estimado que seriam necessários 348 doentes para permitir avaliar segurança a longo prazo, assumindo uma participação de 97% dos doentes da fase em dupla ocultação na fase de extensão, e uma taxa de saídas de 5% nesta fase.

Resultados

Cinquenta e dois centros de 11 países (Portugal participou) participaram no estudo, tendo incluído doentes entre 29 de Março de 2011 e 13 de Maio de 2014.

Fluxo de doentes

O estudo Y-55-52120-140 incluiu 388 doentes, dos quais 132 alocados ao grupo placebo, 127 doentes alocados ao grupo abobotulinum-toxina A 1000 U, e 129 doentes alocados ao grupo abobotulinum-toxina A 1500 U.

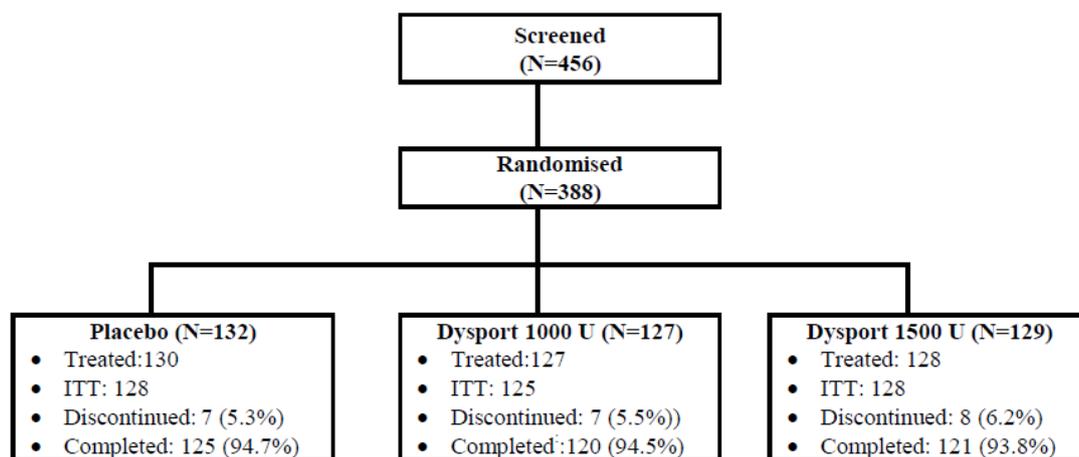
Do total, 4 doentes do grupo placebo, 2 doentes do grupo abobotulinum-toxina A 1000 U, e 1 doente do grupo abobotulinum-toxina A 1500 U, foram excluídos da análise, tendo a população ITT incluído

Dysport (Toxina botulínica A)

128, 125 e 128 doentes, respetivamente. Completaram o tratamento, 94,7% no grupo placebo, 94,5% no grupo abobotulinum-toxina A 1000 U, e 93,8% no grupo abobotulinum-toxina A 1500 U.

Estes dados são apresentados na Figura 2 e Tabela 5.

Figura 2: *Fluxo de doentes*



Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 5: *Motivos de descontinuação do estudo*

Total withdrawals Reason for withdrawal, n (%)	Placebo (N=132)	Dysport 1000 U (N=127)	Dysport 1500 U (N=129)	All Subjects (N=388)
Total number of withdrawals	7 (5.3)	7 (5.5)	8 (6.2)	22 (5.7)
Reasons for withdrawal				
Adverse event	2 (1.5)	2 (1.6)	2 (1.6)	6 (1.5)
Lack of efficacy	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0
Did not meet entry criteria	2 (1.5)	0	0	2 (0.5)
Consent withdrawn	2 (1.5)	4 (3.1)	2 (1.6)	8 (2.1)
Other	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.1) [a]	6 (1.5)

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

Os doentes apresentavam em média 52,6 anos, 67,2% eram do sexo masculino, e 90,3% eram de raça branca. Não se observaram diferenças nas características demográficas entre grupos de tratamento.

As características basais das populações incluídas no estudo Y-55-52120-140 por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6: *Características basais das populações*

Parameter Statistic	Placebo (N=128)	Dysport 1000 U (N=125)	Dysport 1500 U (N=128)	Total Dysport (N=253)	All Subjects (N=381)
Age, years					
n	128	125	128	253	381
Mean (SD)	51.4 (12.9)	53.2 (13.2)	53.3 (12.0)	53.3 (12.6)	52.6 (12.7)
Median (range)	53 (20, 79)	55 (24, 77)	54.5 (32, 77)	55 (23, 77)	54 (20, 79)
Sex, n (%)					
Male	90 (70.3)	87 (69.6)	79 (61.7)	166 (65.6)	256 (67.2)
Female	38 (29.7)	38 (30.4)	49 (38.3)	87 (34.4)	125 (32.8)
Race, n (%)					
Asian	3 (2.3)	3 (2.4)	4 (3.1)	7 (2.8)	10 (2.6)
African American	5 (3.9)	5 (4.0)	13 (10.2)	18 (7.1)	23 (6.0)
Caucasian/White	119 (93.0)	116 (92.8)	109 (85.2)	225 (88.9)	344 (90.3)
Hawaiian/Pacific Islander	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.3)
Multiple	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	3 (0.8)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic	11 (8.6)	14 (11.2)	11 (8.6)	25 (9.9)	36 (9.4)
Not Hispanic	117 (91.4)	111 (88.8)	117 (91.4)	228 (90.1)	345 (90.6)
Weight, kg					
n	127	125	128	253	380
Mean (SD)	79.7 (17.9)	79.6 (16.5)	80.1 (14.8)	79.8 (15.6)	79.8 (16.4)
Median (range)	78.0 (42, 142)	78.7 (48, 151)	80.0 (52, 115)	80.0 (48, 151)	78.8 (42, 151)
BMI, kg/m²					
n	126	124	127	251	377
Mean (SD)	27.4 (5.2)	27.3 (5.0)	27.3 (4.1)	27.3 (4.6)	27.3 (4.8)
Median (range)	26.9 (16.2, 43.8)	26.9 (18.1, 47.3)	27.0 (18.0, 38.3)	27.0 (18.0, 47.3)	27.0 (16.2, 47.3)

Abbreviations: N=number of subjects in group; n=number of subjects with data; SD=standard deviation; U=units

Fonte: Extraído de referência 2

Observaram-se algumas diferenças entre grupos de tratamento, em relação a algumas características clínicas no basal. No grupo placebo, mais doentes tinham tido um traumatismo crânio-encefálico (17,2% vs 12,8% no grupo abobotulinum-toxina A 1000 e 9,4% no grupo abobotulinum-toxina A 1500), e os doentes tinham um tempo mais longo desde a data desse traumatismo (10,6 anos vs 6,7 anos no grupo abobotulinum-toxina A 1000 e 8,5 anos no grupo abobotulinum-toxina A 1500). Menos doentes no grupo abobotulinum-toxina A 1500 faziam fisioterapia concomitante (54,7% vs 62,4% no grupo abobotulinum-toxina A 1000 e 60,2% no grupo placebo). Mais doentes no grupo abobotulinum-toxina A 1000 apresentavam uma velocidade de marcha basal <0,4 metros por segundo (52,8% vs 38,3% no grupo abobotulinum-toxina A 1500 e 40,6% no grupo placebo).

Não tinham recebido previamente tratamento com abobotulinum-toxina A 63,8% dos doentes.

As características clínicas dos doentes incluídos no estudo Y-55-52120-140 encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7: *Características clínicas dos doentes*

Parameter Detail	Placebo (N=128)	Dysport 1000 U (N=125)	Dysport 1500 U (N=128)	Total Dysport (N=253)	All Subjects (N=381)
Affected leg, n (%)					
Left	74 (57.8)	64 (53.6)	68 (53.1)	135 (53.4)	209 (54.9)
Right	54 (42.2)	58 (46.4)	60 (46.9)	118 (46.6)	172 (45.1)
Cause of spasticity, n (%)					
Stroke	106(82.8)	109 (87.2)	116 (90.6)	225 (88.9)	331 (86.9)
Traumatic brain injury	22 (17.2)	16 (12.8)	12 (9.4)	28 (11.1)	50 (13.1)
Type of stroke, n (%)					
Ischaemic	71 (67.0)	71 (65.1)	77 (66.4)	148 (65.8)	219 (66.2)
Haemorrhagic	35 (33.0)	38 (34.9)	39 (33.6)	77 (34.2)	112 (33.8)
Site of stroke, n (%) [a]	n=106	n=109	n=116	n=225	n=331
Cerebral cortical	58 (54.7)	54 (49.5)	53 (45.7)	107 (47.6)	165 (49.8)
Cerebral subcortical	50 (47.2)	50 (45.9)	58 (50.0)	108 (48.0)	158 (47.7)
Brainstem	5 (4.7)	4 (3.7)	6 (5.2)	10 (4.4)	15 (4.5)
Other	14 (13.2)	22 (20.2)	18 (15.5)	40 (17.8)	54 (16.3)
Time since stroke, years	n=106	n=109	n=116	n=225	n=331
Mean (SD)	4.2 (3.7)	5.0 (5.5)	4.7 (5.3)	4.8 (5.4)	4.6 (4.9)
Median (range)	3.0 (0.5, 16.6)	2.7 (0.6, 27.3)	2.6 (0.6, 30.8)	2.7 (0.6, 30.8)	2.7 (0.5, 30.8)
Traumatic brain injury, n	n=22	n=16	n=12	n=28	n=50
Closed head injury	15 (68.2)	10 (62.5)	11 (91.7)	21 (75.0)	36 (72.0)
Penetrating injury	7 (31.8)	6 (37.5)	1 (8.3)	7 (25.0)	14 (28.0)
Time since traumatic brain injury, years	n=22	n=16	n=12	n=28	n=50
Mean (SD)	10.6 (13.1)	6.7 (7.4)	8.5 (5.3)	7.5 (6.6)	8.8 (10.0)
Median (range)	5.8 (1, 55)	4.2 (1, 28)	7.5 (2, 19)	5.2 (1, 28)	5.2 (1, 55)
Concomitant Physiotherapy					
n (%)	77 (60.2)	78 (62.4)	70 (54.7)	148 (58.5)	225 (59.1)
Comfortable barefoot walking speed at baseline	n=127	n=125	n=127	n=252	n=379
<0.4 m/s	52 (40.6)	66 (52.8)	49 (38.3)	115 (45.5)	167 (43.8)
≥0.4 m/s	75 (58.6)	59 (47.2)	78 (60.9)	137 (54.2)	212 (55.6)
Coefficient of muscle shortening [b]	n=128	n=125	n=128	n=253	n=381
GSC muscle	ND	ND	ND	ND	23.7 (8.5)
Soleus muscle	ND	ND	ND	ND	20.6 (7.9)
p-value	ND	ND	ND	ND	<0.0001

Abbreviations: N=number of subjects in group; n=number of subjects with data; ND=not done; SD=standard deviation; U=units

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia

Tónus muscular no complexo gastrocnémio-solhar, pela escala modificada de Ashworth

Foi observada uma variação na pontuação da escala modificada de Ashworth (média dos quadrados mínimos), no complexo gastrocnémio-solhar, entre o basal e a semana 4, de -0,8 (IC95% -0,9 a -0,7) no grupo abobotulinum-toxina A 1500 U, de -0,6 (IC95% -0,8 a -0,5) no grupo abobotulinum-toxina A 1000 U, e de -0,5 (IC95% -0,7 a -0,4) no grupo placebo. A diferença média dos quadrados mínimos, em relação a placebo foi, no grupo abobotulinum-toxina A 1000 de -0,1 (IC95% -0,3 a 0,1; p= 0,2859), e no grupo abobotulinum-toxina A 1500 de -0,3 (IC95% -0,5 a -0,1; p= 0,0091).

Estes dados são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Variação na pontuação da escala modificada de Ashworth, no complexo gastrocnémio-solhar, entre o basal e a semana 4

Endpoint Statistic	Placebo (N=128)	Dysport 1000 U (N=125)	Dysport 1500 U (N=128)	All Dysport (N=253)
MAS score at Baseline				
Mean (SD)	3.9 (0.5)	3.8 (0.5)	3.7 (0.5)	3.7 (0.5)
MAS score at Week 4				
Mean (SD)	3.4 (0.8)	3.2 (0.9)	3.1 (0.9)	3.1 (0.9)
Change in MAS score from Baseline to Week 4				
Mean (SD)	-0.5 (0.8)	-0.6 (0.9)	-0.7 (0.9)	-0.6 (0.9)
LS mean (95% CI)	-0.5 (-0.7, -0.4)	-0.6 (-0.8, -0.5)	-0.8 (-0.9, -0.7)	ND
Comparison to placebo				
LS mean (95%CI)	NA	-0.1 (-0.3, 0.1)	-0.3 (-0.5, -0.1)	ND
p-value	NA	0.2859	0.0091	ND

Abbreviations: CI= confidence interval; ; LS mean=least squares mean; N=number of subjects in group; n=number of subjects with data; NA=not applicable; ND=not determined; SD=standard deviation; U=units

Fonte: Extraído de referência 2

Outras medidas de eficácia secundária incluíram a variação na pontuação da escala modificada de Ashworth (média dos quadrados mínimos), no complexo gastrocnémio-solhar em diferentes pontos temporais. Na semana 16, não se observaram diferenças estatisticamente significativas (valores de p nominais) entre abobotulinum-toxina A e placebo, para nenhuma das doses utilizadas.

Avaliação Global do Doente (PGA) avaliada pelo investigador

Foi observada uma variação na pontuação da PGA (média dos quadrados mínimos), entre o basal e a semana 4, de 0,9 (IC95% 0,7 a 1,1) no grupo abobotulinum-toxina A 1500 U, de 0,9 (IC95% 0,7 a 1,1) no grupo abobotulinum-toxina A 1000 U, e de 0,7 (IC95% 0,5 a 0,9) no grupo placebo. A diferença média dos quadrados mínimos, em relação a placebo foi, no grupo abobotulinum-toxina A 1000 de 0,3 (IC95% 0,0 a 0,5; p= 0,0640), e no grupo abobotulinum-toxina A 1500 de 0,3 (IC95% 0,0 a 0,5; p= 0,0665).

Estes dados são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9: *Varição na pontuação da Avaliação Global do Doente (PGA) avaliada pelo investigador, entre o basal e a semana 4*

PGA Score Statistic	Placebo (N=128)	Dysport 1000 U (N=125)	Dysport 1500 U (N=128)	All Dysport (N=253)
n	128	124	125	249
Mean (SD)	0.7 (1.0)	0.9 (1.1)	0.9 (1.1)	0.9 (1.1)
LS Mean (95% CI)	0.7 (0.5, 0.9)	0.9 (0.7, 1.1)	0.9 (0.7, 1.1)	ND
LS mean (95% CI) vs placebo	NA	0.3 (0.0, 0.5)	0.3 (0.0, 0.5)	ND
p-value	NA	0.0640	0.0665	ND

Abbreviations: CI= confidence interval; LS mean=least squares mean; N=number of subjects in group; n=number of subjects with data; NA=not applicable; ND=not determined; SD=standard deviation; U=units

Fonte: Extraído de referência 2

Velocidade da marcha pelo Walking Speed Test (10 metros)

Foi observada uma variação na velocidade da marcha, utilizando o *Walking Speed Test* - 10 metros (média dos quadrados mínimos), entre o basal e a semana 4, de 0,04 m/s (IC95% 0,03 a 0,06) no grupo abobotulinum-toxina A 1500 U, de 0,05 (IC95% 0,03 a 0,07) no grupo abobotulinum-toxina A 1000 U, e de 0,05 (IC95% 0,03 a 0,07) no grupo placebo. A diferença média dos quadrados mínimos, em relação a placebo foi, no grupo abobotulinum-toxina A 1000 de 0,01 (IC95% 0,02 a 0,03; p= 0,7247), e no grupo abobotulinum-toxina A 1500 de -0,01 (IC95% -0,03 a 0,02; p= 0,7266).

Estes dados são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10: *Varição na velocidade da marcha avaliada pelo Walking Speed Test (10 metros), entre o basal e a semana 4*

Endpoint Statistic	Placebo (N=128)	Dysport 1000 U (N=125)	Dysport 1500 U (N=128)	All Dysport (N=253)
Barefoot Comfortable Walking Speed at Baseline (m/s)				
Mean (SD)	0.45 (0.20)	0.43 (0.23)	0.47 (0.22)	0.45 (0.23)
Barefoot Comfortable Walking Speed at Week 4 (m/s)				
Mean (SD)	0.50 (0.23)	0.49 (0.27)	0.52 (0.23)	0.50 (0.25)
Change in Barefoot Comfortable Walking Speed from Baseline to Week 4 (m/s)				
Mean (SD)	0.05 (0.08)	0.05 (0.12)	0.05 (0.10)	0.05 (0.11)
LS mean (95% CI)	0.05 (0.03, 0.07)	0.05 (0.03, 0.07)	0.04 (0.03, 0.06)	ND
Comparison to placebo				
LS mean (95%CI)	NA	0.01 (0.02, 0.03)	-0.01 (-0.03, 0.02)	ND
p-value	NA	0.7247	0.7266	ND

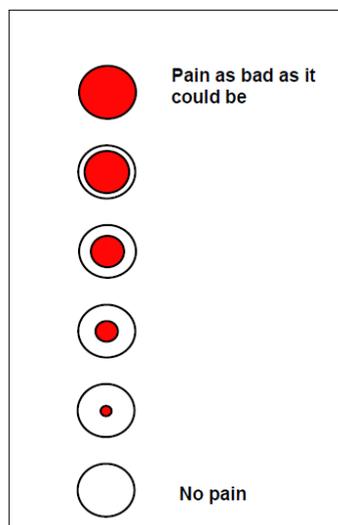
Abbreviations: CI= confidence interval; LS mean=least squares mean; N=number of subjects in group; n=number of subjects with data; NA=not applicable; ND=not determined; SD=standard deviation; U=units

Fonte: Extraído de referência 2

Dor no membro inferior afetado

Foi avaliada a intensidade da dor utilizando a escala de SPIN [*Scale of Pain INTensity*]. Esta escala tem 6 níveis de intensidade (Figura 3).

Figura 3: Intensidade da dor medida pela escala SPIN



Não se observou nenhuma diferença entre placebo e abobotulinum-toxina A (1000 U ou 1500 U), na variação da intensidade da dor no membro inferior, entre o basal e diferentes pontos temporais (semanas 1, 4, 12 ou 16). Em relação ao grupo placebo, foi observada uma variação na intensidade da dor, utilizando a escala de SPIN [*Scale of Pain INTensity*] (média dos quadrados mínimos), entre o basal e a semana 12, de -0,2 pontos (IC95% -0,5 a -0,0; $p= 0,099$) no grupo abobotulinum-toxina A 1000 U, e de -0,1 (IC95% -0,3 a -0,1; $p= 0,309$) no grupo abobotulinum-toxina A 1500 U.

Estes dados podem ser observados na Tabela 11.

Tabela 11: Dor no membro inferior

Visit Statistic	Placebo (N=128) n=128	Dysport 1000 U (N=125) n=123	Dysport 1500 U (N=128) n=127
Baseline			
Mean (SD)	1.2 (1.3)	1.2 (1.2)	1.1 (1.3)
Week 1	n=128	n=121	n=127
LS Mean change (95% CI)	-0.2 (-0.3, -0.0)	-0.3 (-0.4, -0.1)	-0.1 (-0.3, 0.0)
LS Mean change vs placebo (95% CI)	NA	-0.1 (-0.3, 0.1)	0.1 (-0.1, 0.3)
p-value	NA	0.4362	0.5810
Week 4	n=128	n=122	n=126
LS Mean change (95% CI)	-0.1 (-0.3, 0.1)	-0.1 (-0.3, 0.1)	-0.2 (-0.4, 0.0)
LS Mean change vs placebo (95% CI)	NA	-0.1 (-0.3, 0.2)	0.1 (-0.4, 0.1)
p-value	NA	0.6777	0.3539
Week 12	n=122	n=118	n=121
LS Mean change (95% CI)	0.1 (-0.1, 0.3)	-0.2 (-0.4, 0.0)	-0.1 (-0.3, 0.1)
LS Mean change vs placebo (95% CI)	NA	-0.2 (-0.5, 0.0)	-0.1 (-0.4, 0.1)
p-value	NA	0.0990	0.3095
Week 16	n=25	n=29	n=28
Mean change (SD)	0.1 (0.8)	-0.2 (0.9)	-0.1 (0.9)
Week 20	n=14	n=17	n=16
Mean change (SD)	0.3 (1.0)	0.1 (0.9)	-0.4 (1.1)
Week 24	n=7	n=7	n=11
Mean change (SD)	-0.1 (0.7)	-0.4 (1.3)	-0.1 (0.3)

Abbreviations: CI= confidence interval; LS mean=least squares mean; N=number of subjects in group; n=number of subjects with data; NA=not applicable; SD=standard deviation; U=units

Fonte: Extraído de referência 2

Qualidade de vida (SF-36 e EQ-5D)

Não se observou nenhuma diferença entre placebo e abobotulinum-toxina A (1000 U ou 1500 U), em nenhum dos domínios de qualidade de vida, avaliada pelo SF-36 e EQ-5D, entre o basal e diferentes pontos temporais (semanas 1, 4, 12 ou 16).

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 41/130 doentes (31,5%) no grupo placebo, em 57/127 doentes (44,9%) no grupo abobotulinum-toxina A 1000 U, e em 54/128 doentes (42,2%) no grupo no grupo abobotulinum-toxina A 1500 U. Observaram-se eventos adversos relacionados com o tratamento em 41/130 doentes (31,5%) no grupo placebo, em 55/127 doentes (43,3%) no grupo abobotulinum-toxina A 1000 U, e em 52/128 doentes (40,6%) no grupo no grupo abobotulinum-toxina A 1500 U.

Observaram-se eventos adversos graves em 6/130 doentes (4,6%) no grupo placebo, em 5/127 doentes (3,9%) no grupo abobotulinum-toxina A 1000 U, e em 7/128 doentes (5,5%) no grupo no grupo abobotulinum-toxina A 1500 U. Observaram-se eventos adversos graves relacionados com o tratamento em 0/130 doentes (0%) no grupo placebo, em 0/127 doentes (0%) no grupo abobotulinum-toxina A 1000 U, e em 1/128 doentes (<1,0%) no grupo no grupo abobotulinum-toxina A 1500 U.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 2/130 doentes (1,5%) no grupo placebo, em 2/127 doentes (1,6%) no grupo abobotulinum-toxina A 1000 U, e em 2/128 doentes (1,6%) no grupo no grupo abobotulinum-toxina A 1500 U.

Observaram-se mortes relacionadas com o tratamento, em 2/130 doentes (1,5%) no grupo placebo, em 0/127 doentes (0%) no grupo abobotulinum-toxina A 1000 U, e em 0/128 doentes (0%) no grupo no grupo abobotulinum-toxina A 1500 U.

Os eventos adversos foram em geral de grau ligeiro a moderado. Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 12.

Tabela 12: *Eventos adversos mais frequentes*

System organ class Preferred term, n (%)	Placebo N=130			Dysport 100 U N=127			Dysport 1500 U N=128		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Any TEAE	32 (24.6)	13 (10.0)	6 (4.6)	41 (32.3)	19 (15.0)	5 (3.9)	41 (32.0)	16 (12.5)	7 (5.5)
Injury poisoning and procedural complications	5 (3.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	10 (7.9)	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (3.9)	4 (3.1)	1 (0.8)
Fall	4 (3.1)	1 (0.8)	0	8 (6.3)	3 (2.4)	2 (1.6)	4 (3.1)	4 (3.1)	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	11 (8.5)	5 (3.8)	1 (0.8)	13 (10.2)	8 (6.3)	2 (1.6)	16 (12.5)	6 (4.7)	2 (1.6)
Pain in extremity	2 (1.5)	1 (0.8)	0	3 (2.4)	3 (2.4)	1 (0.8)	6 (4.7)	1 (0.8)	1 (0.8)
Muscular weakness	3 (2.3)	1 (0.8)	0	3 (2.4)	0	0	4 (3.1)	3 (2.3)	1 (0.8)
Arthralgia	0	1 (0.8)	0	2 (1.6)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	0
Myalgia	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	2 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
Back pain	2 (1.5)	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
General Conditions and Administration Site Disorders	4 (3.1)	0	0	8 (6.3)	3 (2.4)	0	5 (3.9)	1 (0.8)	0
Fatigue	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	4 (3.1)	1 (0.8)	0
Influenza like illness	0	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0	0
Asthenia	1 (0.8)	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0
Psychiatric Disorders	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.6)	0	2 (1.6)	3 (2.3)	1 (0.4)
Depression	0	0	0	0	2 (1.6)	0	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.4)
Nervous System Disorders	6 (4.6)	2 (1.5)	2 (1.5)	9 (7.1)	3 (2.4)	1 (0.8)	3 (2.3)	2 (1.6)	2 (1.6)
Headache	1 (0.8)	0	0	0	0	0	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)
Convulsion	1 (0.8)	0	0	3 (2.4)	0	1 (0.8)	0	0	0
Paraesthesia	2 (1.5)	1 (0.8)	0	2 (1.6)	0	0	0	0	0
Infections and Infestations	7 (5.4)	2 (1.5)	0	5 (3.9)	3 (2.4)	0	8 (6.3)	3 (2.3)	0
Nasopharyngitis	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0

Fonte: Extraído de referência 2

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de abobotulinum-toxina A foi depois analisado para cada medida de resultado.

Tonus muscular por escala validada

Observou-se uma melhoria no tónus muscular às 4 semanas de tratamento, que já não era observada às 16 semanas. A diferença observada (-0,3) não parece atingir a diferença mínima clinicamente significativa (-0,43).

Foi observada uma variação na pontuação da escala modificada de Ashworth (média dos quadrados mínimos), no complexo gastrocnémio-solhar, entre o basal e a semana 4, de -0,8 (IC95% -0,9 a -0,7) no grupo abobotulinum-toxina A 1500 U, de -0,6 (IC95% -0,8 a -0,5) no grupo abobotulinum-toxina A 1000 U, e de -0,5 (IC95% -0,7 a -0,4) no grupo placebo. A diferença média dos quadrados mínimos, em relação a placebo foi, no grupo abobotulinum-toxina A 1000 de -0,1 (IC95% -0,3 a 0,1; p= 0,2859), e no grupo abobotulinum-toxina A 1500 de -0,3 (IC95% -0,5 a -0,1; p= 0,0091).

Funcionalidade por escala validada

Não se observou uma melhoria com o tratamento na capacidade funcional dos doentes, avaliada pela velocidade da marcha.

Foi observada uma variação na velocidade da marcha, utilizando o *Walking Speed Test* - 10 metros (média dos quadrados mínimos), entre o basal e a semana 4, de 0,04 m/s (IC95% 0,03 a 0,06) no grupo abobotulinum-toxina A 1500 U, de 0,05 (IC95% 0,03 a 0,07) no grupo abobotulinum-toxina A 1000 U, e de 0,05 (IC95% 0,03 a 0,07) no grupo placebo. A diferença média dos quadrados mínimos, em relação a placebo foi, no grupo abobotulinum-toxina A 1000 de 0,01 (IC95% 0,02 a 0,03; p= 0,7247), e no grupo abobotulinum-toxina A 1500 de -0,01 (IC95% -0,03 a 0,02; p= 0,7266).

Carga do cuidador

Não foram reportados dados sobre o efeito do tratamento na carga do cuidador, pelo que não foi possível avaliar o efeito do tratamento nesta medida de eficácia.

Dor no membro afetado

Não se observou uma melhoria com o tratamento na dor no membro afetado.

Dysport (Toxina botulínica A)

Não se observou nenhuma diferença entre placebo e abobotulinum-toxina A (1000 U ou 1500 U), na variação da dor no membro inferior, entre o basal e diferentes pontos temporais (semanas 1, 4, 12 ou 16).

Em relação ao grupo placebo, foi observada uma variação na intensidade da dor, utilizando a escala de SPIN [*Scale of Pain INtensity*] (média dos quadrados mínimos), entre o basal e a semana 12, de -0,2 pontos (IC95% -0,5 a -0,0; p= 0,099) no grupo abobotulinum-toxina A 1000 U, e de -0,1 (IC95% -0,3 a -0,1; p= 0,309) no grupo abobotulinum-toxina A 1500 U.

Qualidade de vida (SF-36 e EQ-5D)

Não se observou nenhuma diferença entre placebo e abobotulinum-toxina A (1000 U ou 1500 U), em nenhum dos domínios de qualidade de vida, avaliada pelo SF-36 e EQ-5D, entre o basal e diferentes pontos temporais (semanas 1, 4, 12 ou 16).

Duração do efeito e intervalos de retratamento

Não foram reportados dados sobre o efeito do tratamento na carga do cuidador, pelo que não foi possível avaliar o efeito do tratamento nesta medida de eficácia.

Eventos adversos

Observaram-se mais eventos adversos com toxina botulínica, que foram de grau ligeiro a moderado. Observaram-se eventos adversos relacionados com o tratamento em 41/130 doentes (31,5%) no grupo placebo, em 55/127 doentes (43,3%) no grupo abobotulinum-toxina A 1000 U, e em 52/128 doentes (40,6%) no grupo no grupo abobotulinum-toxina A 1500 U.

Eventos adversos graves

Não se observaram diferenças entre grupos de tratamento na incidência de eventos adversos graves. Observaram-se eventos adversos graves relacionados com o tratamento em 0/130 doentes (0%) no

Dysport (Toxina botulínica A)

grupo placebo, em 0/127 doentes (0%) no grupo abobotulinum-toxina A 1000 U, e em 1/128 doentes (<1,0%) no grupo no grupo abobotulinum-toxina A 1500 U.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

Não se observaram diferenças entre grupos de tratamento no número de descontinuações de tratamento por eventos adversos. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 2/130 doentes (1,5%) no grupo placebo, em 2/127 doentes (1,6%) no grupo abobotulinum-toxina A 1000 U, e em 2/128 doentes (1,6%) no grupo no grupo abobotulinum-toxina A 1500 U.

Mortes relacionadas com o tratamento

Não se observaram mortes relacionadas com o tratamento. Observaram-se mortes relacionadas com o tratamento, em 2/130 doentes (1,5%) no grupo placebo, em 0/127 doentes (0%) no grupo abobotulinum-toxina A 1000 U, e em 0/128 doentes (0%) no grupo no grupo abobotulinum-toxina A 1500 U.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A qualidade da evidência foi classificada como muito baixa para a *medida de resultado* qualidade de vida, como baixa para o tónus muscular, e como moderada para todas as outras medidas de resultado (Tabela 13). A qualidade global da evidência foi classificada como muito baixa. Qualidade muito baixa significa muito baixa certeza de resultados. Esta classificação significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é muito limitada. O verdadeiro efeito pode ser muito diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de abobotulinum-toxina A “*para tratamento da espasticidade da perna em adultos*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de abobotulinum-toxina A numa única população: doentes adultos com espasticidade da perna, em que a intervenção era abobotulinum-toxina A, e o comparador era melhores cuidados de suporte.

Considerou-se que o único estudo submetido (Y-55-52120-140 ²) era relevante para a presente avaliação, uma vez que permitia comparar a intervenção de interesse com o comparador definido na matriz de avaliação.

O estudo Y-55-52120-140, foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 381 doentes, com hemiparesia espástica causando disfunção da marcha, por AVC ou traumatismo craniano, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem abobotulinum-toxina A 1000 unidades (n= 125), abobotulinum-toxina A 1500 unidades (n= 128), ou placebo (n= 128), e avaliou o tónus muscular no complexo gastrocnémio-solhar utilizando a escala modificada de Ashworth.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 80 anos, com hemiparesia por acidente vascular cerebral ou traumatismo craneo-encefálico há pelo menos 6 meses, que nunca tinham recebido abobotulinum-toxina A e com uma pontuação da escala modificada de Ashworth igual ou superior a 2 no complexo gastrocnémio-solhar (joelho em extensão), ou doentes previamente tratados com abobotulinum-toxina A e com uma pontuação da escala modificada de Ashworth igual ou superior a 3 no complexo gastrocnémio-solhar (joelho em extensão) pelo menos 4 meses após a última injeção de toxina botulínica.

Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar uma hemiparesia espástica, causando alterações da marcha, com uma velocidade de marcha (descalço) entre 0,1 metros por segundo e 0,8 metros por segundo, usando o *Walking Speed Test* (10 metros), sem ajudas à marcha. Os doentes tinham ainda de apresentar um ângulo de espasticidade do complexo gastrocnémio-solhar igual ou superior a 5° medido pela escala de Tardieu com o joelho em extensão.

No basal, 63,8% dos doentes não tinham recebido previamente tratamento com toxina botulínica. Observaram-se algumas diferenças entre grupos de tratamento, em relação a algumas características

clínicas no basal. No grupo placebo, mais doentes tinham tido um traumatismo crâneo-encefálico (17,2% vs 12,8% no grupo abobotulinum-toxina A 1000 e 9,4% no grupo abobotulinum-toxina A 1500), e esses doentes tinham um tempo mais longo desde a data desse traumatismo (10,6 anos vs 6,7 anos no grupo abobotulinum-toxina A 1000 e 8,5 anos no grupo abobotulinum-toxina A 1500). Menos doentes no grupo abobotulinum-toxina A 1500 faziam fisioterapia concomitante (54,7% vs 62,4% no grupo abobotulinum-toxina A 1000 e 60,2% no grupo placebo). Mais doentes no grupo abobotulinum-toxina A 1000 apresentavam uma velocidade de marcha basal $<0,4$ metros por segundo (52,8% vs 38,3% no grupo abobotulinum-toxina A 1500 e 40,6% no grupo placebo). A influência nos resultados destas diferenças nas características basais da população incluída nos grupos de tratamento é difícil de avaliar.

O estudo mostrou uma melhoria no tónus muscular às 4 semanas de tratamento, que já não era observada às 16 semanas, sendo que a diferença observada (-0,3) não parece atingir a diferença mínima clinicamente significativa (definida como -0,43 por alguns autores). Não se observaram diferenças entre grupos de tratamento na velocidade da marcha, dor no membro afetado, ou qualidade de vida.

Em relação à **espasticidade**, foi observada uma variação na pontuação da escala modificada de Ashworth (média dos quadrados mínimos), no complexo gastrocnémio-solhar, entre o basal e a semana 4, de -0,8 (IC95% -0,9 a -0,7) no grupo abobotulinum-toxina A 1500 U, de -0,6 (IC95% -0,8 a -0,5) no grupo abobotulinum-toxina A 1000 U, e de -0,5 (IC95% -0,7 a -0,4) no grupo placebo. A diferença média dos quadrados mínimos, em relação a placebo foi, no grupo abobotulinum-toxina A 1000 de -0,1 (IC95% -0,3 a 0,1; $p=0,2859$), e no grupo abobotulinum-toxina A 1500 de -0,3 (IC95% -0,5 a -0,1; $p=0,0091$).

Em termos de **funcionalidade**, foi observada uma variação na velocidade da marcha, utilizando o *Walking Speed Test* - 10 metros (média dos quadrados mínimos), entre o basal e a semana 4, de 0,04 m/s (IC95% 0,03 a 0,06) no grupo abobotulinum-toxina A 1500 U, de 0,05 (IC95% 0,03 a 0,07) no grupo abobotulinum-toxina A 1000 U, e de 0,05 (IC95% 0,03 a 0,07) no grupo placebo. A diferença média dos quadrados mínimos, em relação a placebo foi, no grupo abobotulinum-toxina A 1000 de 0,01 (IC95% 0,02 a 0,03; $p=0,7247$), e no grupo abobotulinum-toxina A 1500 de -0,01 (IC95% -0,03 a 0,02; $p=0,7266$).

Em relação à **dor no membro afetado**, e em comparação com o grupo placebo, foi observada uma variação na intensidade da dor, utilizando a escala de SPIN [*Scale of Pain INTensity*] (média dos quadrados mínimos), entre o basal e a semana 12, de -0,2 pontos (IC95% -0,5 a -0,0; $p=0,099$) no grupo

abobotulinum-toxina A 1000 U, e de -0,1 (IC95% -0,3 a -0,1; p= 0,309) no grupo abobotulinum-toxina A 1500 U. De salientar, a intensidade da dor no basal já era, em média, muito baixa (abobotulinum-toxina A 1000 U: 1,2; abobotulinum-toxina A 1500 U: 1,1), pelo que o potencial para uma diminuição era muito reduzido.

Em termos de **qualidade de vida**, não se observou nenhuma diferença entre placebo e abobotulinum-toxina A (1000 U ou 1500 U), em nenhum dos domínios de qualidade de vida, avaliada pelo SF-36 e EQ-5D, entre o basal e diferentes pontos temporais (semanas 1, 4, 12 ou 16). Contudo, a informação incluída no relatório do estudo Y-55-52120-140 é muito limitada, sendo insuficiente para avaliar os dados de qualidade de vida, pelo que estes dados foram considerados não informativos para a tomada de decisão.

De salientar, a evidência sobre o efeito do tratamento disponível refere-se ao efeito de curto prazo, sendo a evidência sobre o efeito de tratamento a longo prazo muito limitada.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de abobotulinum-toxina A *“para tratamento da espasticidade da perna em adultos”*.

Concluiu-se que existe sugestão de que abobotulinum-toxina A apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação a melhores cuidados de suporte pelo que recomenda a sua comparticipação.

Esta recomendação baseou-se nos seguintes factos:

Um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 381 doentes, com hemiparesia espástica causando disfunção da marcha, por AVC ou traumatismo craniano, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem abobotulinum-toxina A 1000 unidades (n= 125), abobotulinum-toxina A 1500 unidades (n= 128), ou placebo (n= 128), sugeriu uma melhoria no tónus muscular às 4 semanas de tratamento com a dose de 1500 U. A diferença média dos quadrados mínimos, em relação a placebo na pontuação da escala modificada de Ashworth foi, no grupo abobotulinum-toxina A 1000 de -0,1 (IC95% -0,3 a 0,1; p= 0,2859), e no grupo abobotulinum-toxina A 1500 de -0,3 (IC95% -0,5 a -0,1;

Dysport (Toxina botulínica A)

$p= 0,0091$). A evidência sobre o efeito do tratamento refere-se ao efeito de curto prazo, sendo a evidência a longo prazo muito limitada.

Abobotulinum-toxina A não pareceu levantar preocupações de segurança.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento toxina botulínica A na indicação de tratamento de espasticidade da perna em doentes adultos.

O comparador considerado foi melhores cuidados de suporte (MCS), estando de acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS (2021).

A população de doentes considerada no modelo económico está alinhada com a população do estudo Y-55-52120-140 [estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, de 3 ramos (relação 1:1:1): abobotulinum-toxina A 1000 unidades ($n= 125$), abobotulinum-toxina A 1500 unidades ($n= 128$), ou placebo ($n= 128$)], designado estudo 140 de agora em diante, e está conforme a população definida pela avaliação farmacoterapêutica (CE-CATS, 2021). Não foram consideradas subpopulações.

Foi considerado também para a análise económica o estudo Y-55-52120-142 (doravante designado por estudo 142), um estudo prospetivo, multicêntrico, que corresponde à extensão open-label do estudo 140 que contemplou até quatro ciclos de tratamento repetidos

A perspetiva dos custos adotada no caso de referência é a do Serviço Nacional de Saúde. Na submissão inicial do TAIM o horizonte temporal foi o correspondente aos ensaios clínicos (12 semanas no estudo 140 e um máximo de 18 meses no estudo 142), o que correspondeu a uma média de 53,8 semanas de observação dos doentes. Em resposta ao pedido de elementos o TAIM alargou o horizonte temporal da análise económica para contemplar o efeito da intervenção e dos melhores cuidados de suporte ao longo da vida, correspondendo ao tempo de vida restante dos doentes (47 anos). A taxa de atualização aplicada é de 4% para os custos e consequências, estando de acordo com as Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Tecnologias de Saúde (Perelman et al., 2019).

Foi desenvolvido um modelo designado pelo TAIM como de “custo-efetividade pragmático, com base numa estratégia de contrafactual”, da toxina botulínica A versus MCS, tendo por base os resultados dos

ensaios clínicos (estudos 140 e 142). Ou seja, o modelo estima os dados para MCS, por doente, com base na observação do ponto de partida (baseline) do estudo, sendo cada doente simultaneamente o seu controlo em momentos diferentes do tempo. Assim, assume-se que no braço dos indivíduos em MCS, não há alteração na espasticidade ao longo do tempo em estudo.

A quantificação dos efeitos terapêuticos foi feita via variação do tónus muscular no complexo gastrocnémio-sóleo (joelho estendido), através da escala MAS. A avaliação da resposta ao tratamento foi feita via PGA (physician global assessment) e variação da velocidade confortável de marcha descalça. Medidas recolhidas através dos estudos 140 e 142.

Recorda-se que a recomendação farmacoterapêutica da CE-CATS (2021) considerou que foi observada uma variação na pontuação da escala modificada de Ashworth (média dos quadrados mínimos), no complexo gastrocnémio-solhar, entre o basal e a semana 4, de -0,8 (IC95% -0,9 a -0,7) no grupo abobotulinum-toxina A 1500 U, de -0,6 (IC95% -0,8 a -0,5) no grupo abobotulinum-toxina A 1000 U, e de -0,5 (IC95% -0,7 a -0,4) no grupo placebo. A diferença média dos quadrados mínimos, em relação a placebo foi, no grupo abobotulinum-toxina A 1000 de -0,1 (IC95% -0,3 a 0,1; $p=0,2859$), e no grupo abobotulinum-toxina A 1500 de -0,3 (IC95% -0,5 a -0,1; $p=0,0091$).

Entre os doentes elegíveis para o retratamento com abobotulinum-toxina A na fase de ocultação do estudo 140 e que continuaram para o ciclo 1 da fase de extensão open-label (estudo 142), apenas 20,1% dos doentes não necessitou de retratamento às 12 semanas.

Para a qualidade de vida em saúde em cada estado, a avaliação económica utilizou os dados obtidos com EQ-5D-5L dos doentes nos ensaios 140 e 142. Aos dados do questionário EQ-5D-5L foi aplicada a tarifa portuguesa de modo a gerar índices de qualidade de vida. Os valores esperados das utilidades foram estimados através da escala MAS, usando um modelo linear generalizado misto, com efeitos aleatórios ao nível do indivíduo. As utilidades médias foram estimadas utilizando os valores médios das covariáveis no preditor linear, obtendo-se os resultados: 0,73 (MAS 0), 0,72 (MAS 1), 0,71 (MAS 1+), 0,70 (MAS 2), 0,68 (MAS 3) e 0,66 (MAS 4).

O estudo não considera as desutilidades associadas à ocorrência de reações adversas.

Foram considerados os custos da intervenção, de administração, de monitorização, tratamento de efeitos adversos e terapêuticas adicionais. No caso de custo de administração, as fontes de valorização

dos recursos tiveram como base fontes nacionais publicadas, nomeadamente os preços do SNS, pela Portaria n.º 254/2018.

Para os restantes custos, foi inicialmente considerada a informação do estudo de Lundström et al. (2010) que foi adaptado ao contexto português. Decorrente da realização de um painel de peritos para validar os pressupostos usados no modelo, a maioria dos peritos não concordou com os custos apresentados, pelo que os resultados foram atualizados, para contemplar os valores elicitados pelos mesmos.

O painel de peritos confirmou que, para os doentes em MCS, não há alteração na espasticidade ao longo do tempo em estudo. Relativamente à resposta ao tratamento com o medicamento Toxina botulínica A após o primeiro ano, de acordo com o painel de peritos, o doente é classificado como respondedor ou não respondedor, consoante tenha, ou não, uma melhoria de pelo menos um nível na escala MAS no último tempo observado, face ao seu nível MAS na baseline. Sendo que a maioria dos peritos consideraram que estes manterão o tratamento até ao fim de vida.

O cálculo dos custos está de acordo com os termos de comparação resultados da avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS (2021), nomeadamente o que diz respeito a posologia, ciclos e duração de tratamento. Os custos considerados no modelo são relevantes para a análise e consistentes com perspetiva adotada.

A CE-CATS considera o estudo válido para a tomada de decisão, concluindo que o tratamento é custo-efetivo no contexto português. Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos: embora a evidência de eficácia de toxina botulínica A e de qualidade de vida relacionada com a saúde utilizados no modelo apresentem fragilidades, os resultados de custo-efetividade aparecem robustos, mesmo aquando sujeitos de análise de sensibilidade e de cenários.

11. Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de abobotulinum-toxina A *“para tratamento da espasticidade da perna em adultos”*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de abobotulinum-toxina A numa única população: doentes adultos com espasticidade da perna, em que a intervenção era abobotulinum-toxina A, e o comparador era melhores cuidados de suporte.

Concluiu-se que existe sugestão de que abobotulinum-toxina A apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação a melhores cuidados de suporte pelo que recomenda a sua comparticipação.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, 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.

12. Referências bibliográficas

1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Toxina botulínica A). INFARMED IP. 2 de janeiro de 2021
2. Clinical Study Report (Y-55-52120-140) – A phase III, multicenter, prospective, randomised, placebo-controlled study, assessing the efficacy and safety of Dysport used for the treatment of lower limb spasticity in adult subjects with hemiparesis due to stroke or traumatic brain injury. 16 March 2015