

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos
Gerência Geral de Regulação Assistencial
Gerência de Assistência à Saúde

Toxina onabotulínica A no tratamento profilático da migrânea crônica

Elaborado por:

Núcleo da Avaliação de Tecnologias do Hospital Sírio-Libanês

São Paulo - SP

Janeiro /2020

O presente modelo de relatório externo foi elaborado com base no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS.

SUMÁRIO

1. Apresentação.....	5
2. Resumo Executivo.....	6
3. Condição clínica.....	9
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	9
3.2. Tratamento recomendado.....	9
4. A Tecnologia.....	12
4.1. Descrição.....	12
4.2. Ficha técnica.....	12
5. Análise da evidência.....	15
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	15
5.2. Avaliação crítica da demanda.....	16
5.3. Resultados dos estudos incluídos.....	22
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES).....	25
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO).....	28
5.6. Avaliação por outras agências de ATS.....	31
5.7. Implementação.....	33
5.8. Considerações finais.....	33
6. Referências.....	35

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Fluxograma da linha de cuidado atual.....	11
Figura 2 Fluxograma da linha de cuidado no cenário de inserção da tecnologia no rol.....	11
Figura 3: Diagrama de fluxo de seleção de estudos	20
Figura 4: Impacto orçamentário dos cenários atual e com incorporação da toxina onabotulínica A em 5 anos.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Número de unidades por ponto de aplicação	13
Tabela 2: – Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)	15
Tabela 3: Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente	17
Tabela 4: Avaliação das revisões sistemáticas incluídas	18
Tabela 5: Ensaios clínicos randomizados da revisão sistemática Herd 2018	21
Tabela 6: RCEI da toxina onabotulínica A, em relação a não tratar: 24 semanas	26
Tabela 7: RCEI da toxina onabotulínica A, em relação a não tratar: 48 semanas	26
Tabela 8: RCEI da toxina onabotulínica A, em relação a não tratar: 96 semanas	26
Tabela 9: RCEI da toxina onabotulínica A, em relação ao placebo: 24 semanas.....	27
Tabela 10: RCEIs obtidas no modelo do proponente e obtidas quando o efeito placebo é considerado (análises de 24 semanas)	28
Tabela 11: Parâmetros e fontes de dados para a análise de impacto orçamentário	29
Tabela 12: Impacto orçamentário incremental, melhor e pior cenário.....	32

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1: Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol	38
Anexo 2: Estratégias de busca utilizadas na elaboração do relatório.....	43
Anexo 3: Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas.....	46
Anexo 4: Quadro-resumo das características dos estudos incluídos.....	48
Anexo 5: Avaliação do nível de certeza da evidência de acordo com a metodologia GRADE.....	51
Anexo 6: Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol.....	55
Anexo 7: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol.....	60
Anexo 8: Declaração de potenciais conflitos de interesses.....	64

O presente modelo de relatório externo foi baseado no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da Gerência de Assistência à Saúde - GEAS/GGRAS/DIPRO, da ANS.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AES	Avaliação econômica em saúde
AIO	Análise de impacto orçamentário
AMB	Associação Médica Brasileira
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
DM	Diferença de média
DMP	Diferença de média padronizada
DUT	Diretrizes de utilização
ECR	Ensaio clínico randomizado
IC	Intervalo de confiança
IM	Intramuscular
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PTC	Parecer Técnico-Científico
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RR	Risco relativo
RS	Revisão sistemática
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
U	Unidades
UI	Unidades internacionais

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e ao impacto orçamentário do Toxina onabotulínica A para tratamento profilático da migrânea crônica, visando avaliar inclusão de DUT em tecnologia em saúde já existente no Rol (Quadro 1).

Quadro 1 – Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
37435.63nbor9Ytypto	9693905	ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Toxina onabotulínica A (BOTOX®)

Indicação: Tratamento profilático da migrânea crônica

Introdução: A migrânea (ou enxaqueca) é um distúrbio neurológico caracterizado por episódios recorrentes de cefaleia, geralmente de intensidade moderada a grave, localização unilateral, caráter pulsátil e agravada por esforço físico. O quadro cônico de migrânea é definido pela presença de cefaleia com características migranosas em 15 dias ou mais dias ao mês, por pelo menos três meses, levando ao comprometimento de qualidade de vida e a impactos econômicos relevantes para os sistemas de saúde e sociedade.

Pergunta: A pergunta do Parecer Técnico-Científico apresentado pelo proponente pode ser sintetizada da seguinte forma 'o uso da toxina onabotulínica A é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com migrânea crônica?'

Evidências científicas: Para a avaliação dos aspectos de eficácia, efetividade e segurança, foram conduzidas buscas na literatura científica, com o intuito de localizar revisões sistemáticas recentes e de alta qualidade metodológica sobre o tema. Foram triadas 28 referências, chegando-se à inclusão de quatro revisões sistemáticas. As revisões sistemáticas foram avaliadas em relação aos aspectos metodológicos envolvidos durante a sua condução e planejamento, de acordo com a ferramenta AMSTAR 2. As conclusões deste relatório foram realizadas com base na revisão sistemática considerada mais robusta do ponto de vista metodológico.

Quando comparado ao placebo, o tratamento com toxina botulínica A no tratamento profilático da migrânea crônica se associa a redução do número de episódios de cefaleia ao mês (DM = -1,86; IC95% --2,74 a -0,98; nível de certeza na evidência alto) e parece se associar à redução do número de dias com migrânea ao mês (DM= 3,07; IC95% = -4,73 a -1,41; nível de certeza na evidência baixo) e à redução da intensidade da dor (DMP = -2,70; IC95% = -3,31 a - 2,09; nível de certeza moderado). Não houve diferença em relação ao número de ataques de migrânea ao mês (DM = 0,10; IC95% = -0,71 a 0,91; nível de certeza moderado), ou em relação ao número de analgésicos utilizados entre pacientes tratados com toxina botulínica A, em relação ao placebo (DM = -1,29; IC95% = -3,09 a 0,52; nível de certeza moderado). Participantes tratados com toxina botulínica A apresentaram maior risco de desenvolver eventos adversos de qualquer natureza (RR = 1,22; IC95% = 1,07 a 1,40; 5 ECRs; 1494

participantes; nível de certeza alto); eventos adversos relacionados ao tratamento (RR = 2,32; IC95% = 1,85 a 2,91; 2 ECRs; 1379 participantes; nível de certeza moderado) e de interromper o tratamento em virtude de eventos adversos (RR = 3,71; IC95% = 1,38 a 9,98; 2 ECRs; 1384 participantes; nível de certeza moderado).

O único ECR comparando a toxina botulínica A aos comparadores ativos utilizou o topiramato 100 mg em um dos braços de tratamento. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, quando avaliada incapacidade funcional relacionada à migrânea (DM = 22,8; IC95% = -2,56 a 48,16; 42 participantes; nível de certeza muito baixo). Em relação aos aspectos de segurança, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre a toxina botulínica A e o topiramato, em relação ao risco de desenvolver qualquer tipo de evento adverso (RR = 1,03; IC95% = 0,94 a 1,14; 1 ECR; 55 participantes; nível de certeza baixo); ao risco de desenvolver eventos adversos relacionados ao tratamento RR = 0,80; IC95% = 0,60 a 1,08; 55 participantes; nível de certeza moderado) e ao risco de interromper o tratamento em virtude de eventos adversos (RR = 0,38; IC95% = 0,11 a 1,28; 60 participantes; nível de certeza muito baixo).

Avaliação econômica: De acordo com o modelo econômico desenvolvido pelo proponente, a razão de custo efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 128,89 por dia de cefaleia evitado, R\$ 140,85 por dia com cefaleia moderada a severa evitada, R\$ 179,70 por episódio de cefaleia evitada, R\$ 133,82 por dia com migrânea evitado e R\$ 133,82 por episódio de migrânea evitado. Quando as RCEI foram calculadas, usando como comparador o placebo, para consideração do efeito placebo no tratamento da migrânea crônica, as seguintes RCEIs, para o mesmo período (24 semanas), foram calculadas: R\$ 679,74 por dia de cefaleia evitado, R\$ 664,10 por dia com cefaleia moderada a severa evitada, R\$ 4070,25 por episódio de cefaleia evitada, R\$ 611,46 por dia com migrânea evitado e R\$ 3057,29 por episódio de migrânea evitado.

Avaliação de impacto orçamentário:

A análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente foi revisada, frente aos parâmetros utilizados, tendo sido optado pela realização de nova análise. A realização de uma nova análise justificou-se pelos métodos empregados pelo proponente para o cálculo da população elegível, com subestimação da população elegível. A análise de impacto orçamentário realizada neste relatório, considerando o *market share* inicial de 5%, com incrementos de 5% ao ano, evidenciou impacto orçamentário incremental de R\$ 232.086.504,69 no primeiro ano e impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de R\$ 3.580.671.907,58. As análises de sensibilidade determinísticas de

melhor e pior cenário evidenciaram impacto orçamentário incremental para o período de cinco anos entre R\$ 2.465.075.337,17 e R\$ 4.224.573.283,79, respectivamente.

Experiência internacional: O NICE e o SIGN recomendam a utilização de toxinas botulínicas tipo A, independentemente do tipo específico de toxina, como tratamento profilático da migrânea em adultos com migrânea crônica, exclusivamente para pacientes que não tenham respondido a três terapias profiláticas farmacológicas prévias, e que estejam sob manejo adequado do quadro de abuso de analgésicos.

Considerações Finais:

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da toxina onabotulínica A botulínica para tratamento profilático da migrânea crônica, quando comparada ao placebo, é baseada em ensaios clínicos randomizados, favorecendo o uso da toxina onabotulínica A, em relação ao desfecho de redução do número de episódios de cefaleia ao mês (nível de certeza na evidência alto), e em relação à redução da intensidade da dor (nível de certeza na evidência moderado). Entretanto, existe evidência com moderado nível de certeza a respeito da ausência de eficácia da toxina onabotulínica A botulínica A em relação ao número de analgésicos consumidos ao mês e em relação ao risco de desenvolver eventos adversos relacionados ao tratamento.

O único ECR comparando a toxina botulínica A aos comparadores ativos em pacientes com migrânea crônica utilizou o topiramato 100 mg como comparador. Não foi observada diferença de efetividade estatisticamente significativa entre os dois grupos, quando foi avaliada incapacidade funcional relacionada à migrânea, entretanto o nível de certeza deste achado foi considerado como muito baixo, e, portanto, qualquer estimativa de efeito é incerta. Em relação aos aspectos de segurança, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre a toxina botulínica A e o topiramato, em relação ao risco de desenvolver qualquer tipo de evento adverso (nível de certeza baixo); ao risco de desenvolver eventos adversos relacionados ao tratamento (nível de certeza moderado) e ao risco de interromper o tratamento em virtude de eventos adversos (nível de certeza muito baixo).

A análise de impacto orçamentário incremental com a incorporação da tecnologia foi calculada em R\$ 3.580.671.907,58 para o período de cinco anos, com as análises de sensibilidade estimando impacto orçamentário incremental R\$ 2.465.075.337,17 e R\$ 4.224.573.283,79.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A migrânea (ou enxaqueca) é uma das cefaleias primárias mais frequentes, sendo caracterizada por episódios recorrentes de cefaleia, geralmente de intensidade moderada a grave, localização unilateral, caráter pulsátil e agravamento aos esforços físicos. Em alguns casos, a crise migranosa se inicia com sintomas transitórios de disfunção cortical, denominados aura migranosa (1).

Uma revisão sistemática de estudos de prevalência estimou a prevalência mundial da migrânea em 11,6%, com estimativa de prevalência de 16,4% para os países das Américas Central e do Sul (2). A migrânea crônica ocorre entre 1,4 a 2,2% da população geral (3). Os fatores de risco não modificáveis para a cronificação da migrânea incluem idade, sexo feminino, etnia branca e fatores genéticos. Fatores modificáveis incluem a frequência dos episódios de cefaleia, a presença de roncos, consumo excessivo de cafeína, ocorrência de eventos estressantes e a presença de determinadas comorbidades (4). Dentre os fatores de risco para a cronificação de migrânea, destaca-se o uso excessivo de medicamentos analgésicos utilizados no tratamento sintomático da cefaleia. O risco para desenvolver migrânea crônica é 19 vezes maior entre pacientes que usam excessivamente medicações analgésicas quando comparados àqueles que não o fazem (5). Pacientes com quadro de migrânea possuem limitações significativas na qualidade de vida, relacionadas ou não a comorbidades como os transtornos de humor e de ansiedade (6,7). A relação entre migrânea e depressão pode ser considerada como bidirecional, assim como a relação da migrânea e o comprometimento na qualidade de vida relacionada à saúde(8). Adicionalmente, os custos indiretos e diretos associados à migrânea são expressivos, com destaque para os custos indiretos relacionados à redução da produtividade (9).

3.2. Tratamento recomendado

O proponente apresenta no Parecer Técnico-Científico as recomendações para o tratamento profilático da migrânea crônica apresentados pela Associação Médica Brasileira (AMB) e Conselho Federal de Medicina, como parte do Projeto Diretrizes (10), assim como o consenso latino-americano de tratamento da migrânea crônica (11) e as recomendações do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido.

A diretriz da AMB recomenda que pacientes que apresentem mais de quatro crises ao mês devem receber tratamento profilático, incluindo os β -bloqueadores (propranolol, metoprolol e timolol), a

amitriptilina e o ácido valproico. Destaca-se, ainda, que a metisergida (medicamento não mais disponível) e o pizotifeno apresentam evidências que permitem seu uso como medicamentos profiláticos em pacientes selecionados.

O Consenso Latino-Americano de tratamento da migrânea crônica cita a toxina onabotulínica A dentre as modalidades de tratamento a serem consideradas, mencionando as evidências geradas pelos estudos PREEMPT 1 e 2 e COMPEL, porém sem propor recomendações em relação ao número de ciclos de tratamento ou sem especificar o papel da toxina onabotulínica A botulínica A dentro das possíveis linhas de tratamento (11).

As recomendações do NICE indicam o tratamento profilático de migrânea com topiramato ou propranolol, ou ainda com amitriptilina, de acordo com as preferências do paciente, comorbidades e risco de eventos adversos (12). As recomendações do NICE incluem as toxinas botulínicas A como opção no tratamento profilático para migrânea crônica em adultos, que não tenham respondido a pelo menos três tentativas prévias de tratamento e mediante o gerenciamento adequado de eventuais situações de abuso de analgésicos. Os critérios de interrupção propostos pelo NICE incluem ausência de resposta (menos de 30% de redução dos dias após dois ciclos de tratamento por mês ou em pacientes que passaram a exibir padrão de migrânea episódica (menos de 15 dias de cefaleia por mês, por três meses consecutivos). Deve-se ressaltar ainda que as recomendações do NICE não especificam o tipo de toxina botulínica a ser utilizado no tratamento profilático da migrânea.

Destaca-se que, de acordo com os documentos acima, as alternativas de tratamento para o tratamento profilático da migrânea crônica, especificamente betabloqueadores, topiramato, valproato sódico e amitriptilina, não são disponibilizados pela saúde suplementar.

Para a melhor compreensão dos cenários em avaliação, foram definidos o fluxograma da linha de cuidado atual (**Figura 1**) e o fluxograma da linha de cuidado caso a proposta de inserção da tecnologia venha a ser aceita (**Figura 2**).



Figura 1 Fluxograma da linha de cuidado atual



Figura 2 Fluxograma da linha de cuidado no cenário de inserção da tecnologia no rol

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

A toxina onabotulínica A é uma neurotoxina derivada da bactéria gram positiva *Clostridium botulinum* A, sendo classificada como agente paralisante neuromuscular. A ação da tecnologia ocorre pelo bloqueio da condução neuromuscular devido à ligação nos receptores terminais dos nervos simpáticos motores, inibindo a liberação de acetilcolina. O processo presumido para o mecanismo de ação em paciente com migrânea crônica é o bloqueio de sinais periféricos para o sistema nervoso central, inibindo a sensibilização central. Outros possíveis mecanismos de ação da toxina onabotulínica A incluem a liberação de neuropeptídeos e neurotransmissores associados com a origem da dor, tais como o CGRP, o glutamato e a substância P.

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio ativo: toxina botulínica A

Nome comercial: BOTOX®

Apresentação: pó liofilizado injetável 50 U, 100 U, 200 U

Detentor do registro: Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA

Fabricante: Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA

Indicação aprovada na Anvisa:

- Tratamento de estrabismo e blefarospasmo associado com distonia, incluindo blefarospasmo essencial benigno ou distúrbios do VII par craniano em pacientes com idade acima de 12 anos
- Tratamento de distonia cervical
- Tratamento de espasmo hemifacial
- Tratamento de espasticidade muscular
- Tratamento de linhas faciais hiperkinéticas
- Tratamento de hiperidrose focal, palmar e axilar
- Tratamento de incontinência urinária causada por hiperatividade neurogênica do músculo detrusor da bexiga, não tratada adequadamente por anticolinérgicos.

- Tratamento da bexiga hiperativa com sintomas de incontinência, urgência e aumento da frequência urinária em pacientes adultos que obtiveram resposta inadequada ou intolerantes à anticolinérgicos
- Profilaxia em adultos de migrânea crônica- enxaquecas crônicas e refratárias com comprometimento importante da qualidade de vida e das atividades diárias (laborativas, sociais, familiares e de lazer)

Indicação proposta pelo proponente:

Tratamento profilático da migrânea crônica em adultos.

Posologia e forma de administração:

A diluição recomendada para tratamento profilático de migrânea crônica é de 100 unidades/ 2ml, com a concentração final de 5 unidades por 0,1ml. A dose recomendada de tratamento é de 155U a 195U administradas por via intramuscular (IM). As injeções devem ser distribuídas em 7 áreas musculares específicas da cabeça/pescoço conforme especificado na **Tabela 1**. A recomendação para os casos de retratamento é de 12 semanas.

Tabela 1: Número de unidades por ponto de aplicação

Área muscular	Número de unidades (U) por músculo (número de pontos de aplicação da toxina onabotulínica A) ¹		
Cabeça/pescoço	Esquerdo	Direito	Total
Frontal	10 U (2 pontos)	10 U (2 pontos)	20 U (4 pontos)
Corrugador	5 U (1 local)	5 U (1 local)	10 U (2 pontos)
Prócero	-	-	5 U (1 ponto)
Occipital	15 U (3 pontos) a 20 U (4 pontos)	15 U (3 pontos) a 20 U (4 pontos)	30 U (6 pontos) a 40 U (8 pontos)
Temporal	20 U (4 pontos) a 25 U (5 pontos)	20 U (4 pontos) a 25 U (5 pontos)	40 U (8 pontos) a 50 U (10 pontos)
Trapézio	15 U (3 pontos) a 25 U (5 pontos)	15 U (3 pontos) a 25 U (5 pontos)	30 U (6 pontos) a 50 U (10 pontos)
Grupo muscular cervical paraespinal	10 U (2 pontos)	10 U (2 pontos)	20 U (4 pontos)

Total mínimo	-	-	155 U (31 pontos) a 195 U (39 pontos)
---------------------	---	---	--

Fonte: Bula do medicamento

Contraindicações:

A toxina onabotulínica A é contraindicada em pessoas com antecedentes hipersensibilidade a qualquer dos ingredientes contido na formulação e na presença de infecção no local da aplicação e para menores de 2 anos.

Precauções:

A eficácia e segurança do medicamento dependem do armazenamento adequado do produto, seleção correta da dose e técnicas apropriadas de reconstituição e administração. Precaução deve ser tomada na presença de inflamação no local da injeção, quando há fraqueza excessiva ou atrofia do músculo alvo. Conforme esperado para qualquer procedimento injetável, pode ocorrer: dor localizada, inflamação, parestesia, hipoestesia, sensibilidade, inchaço/ edema, eritema, infecção localizada, sangramento e/ou hematoma. Relacionadas com a agulha: dor e/ ou ansiedade tem resultado em respostas vasovagal incluindo hipotensão sintomática transitória e síncope. Reações sérias e ou imediatas de hipersensibilidade como anafilaxia e doença do soro foram raramente reportadas, assim como outras formas de manifestação de hipersensibilidade como urticária, edema de partes moles e dispneia. Extrema precaução deve ser tomada quando da administração do produto em indivíduos portadores de doenças neurológicas envolvendo o neurônio motor periférico (ex.: esclerose lateral amiotrófica ou neuropatia) ou em patologias da junção neuromuscular (ex.: miastenia gravis, Síndrome de Lambert Eaton).

Eventos adversos: Eventos adversos comuns incluem migrânea, paresia facial, ptose palpebral, dor no local da injeção, prurido, erupção cutânea, dor na nuca, rigidez musculoesquelética, fraqueza muscular, mialgia, dor musculoesquelética, espasmo muscular, tensão muscular.

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da toxina onabotulínica A para tratamento profilático da migrânea crônica, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 2.

Tabela 2: – Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

População	Pacientes adultos com migrânea crônica (enxaquecas crônicas e refratárias com comprometimento importante da qualidade de vida e das atividades diárias).
Intervenção (tecnologia)	BOTOX® (toxina onabotulínica A)
Comparação	Sem restrição de comparador.
Desfechos (outcomes)	Avaliação clínica: eficácia, segurança, satisfação e qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental e utilização de recursos.
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e estudos econômicos.

Pergunta: O uso da toxina onabotulínica A é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com migrânea crônica quando comparado a diversos tipos de comparadores?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca empregadas nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), o proponente selecionou 24 referências a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos artigos: Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e avaliações econômicas envolvendo pacientes adultos com migrânea crônica que utilizassem a toxina onabotulínica A (BOTOX®) como tratamento profilático; Estudos clínicos que avaliassem desfechos de eficácia, segurança, satisfação e QVRS, ou avaliações

econômicas (utilização de recursos, razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental), sem restrição de comparadores.

- Critérios de exclusão de artigos: registros de ensaios controlados em andamento, estudos observacionais com tamanho amostral menor que 100 indivíduos, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos de fase I e fase II, e estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos no Parecer Técnico-Científico foi realizada de acordo com o instrumento apropriado para o desenho de estudo em questão, utilizando-se para esta finalidade os *checklists* da *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.

5.2. Avaliação crítica da demanda

O parecerista realizou a avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica, tendo utilizado o roteiro disponível no **Anexo 1**, e considerou os seguintes itens como inadequados:

- PICO;
- Estratégia de busca;
- Critérios de elegibilidade;
- Seleção dos estudos (incluindo PRISMA);
- Estudos incluídos;
- Avaliação do risco de viés;
- Avaliação da força da evidência

As estratégias de busca utilizadas pelo proponente para o PubMed e LILACS foram consideradas como apropriadas, com emprego dos descritores oficiais e termos sinônimos descrevendo população e intervenção. A estratégia de busca utilizada na Cochrane Library foi considerada inadequada, por não utilizar os descritores oficiais da base e os sinônimos apropriados. Os critérios de elegibilidade foram muito abrangentes em relação aos tipos de estudos incluído, acarretando na inclusão de estudos observacionais, apesar da existência de ensaios clínicos randomizados. Pode-se ainda concluir que houve falha na seleção dos estudos, já que uma revisão sistemática da colaboração Cochrane sobre o tema, publicada em 2018, não foi incluída (13). Esta revisão incluiu 28 ensaios clínicos randomizados comparando diferentes tipos de toxina botulínica, sendo a toxina onabotulínica utilizada na maior parte dos estudos, com o total de 4190 participantes. Apesar desta revisão ter incluído estudos com

migrânea episódica e crônica, foram apresentadas análises e conclusões separadamente para os resultados dos estudos que incluíram participantes com migrânea crônica.

Dentre as referências selecionadas pelo proponente, foram consideradas para a avaliação de eficácia, efetividade e segurança, somente os ensaios clínicos randomizados. Os motivos de exclusão dos estudos não considerados encontram-se na **Tabela 3**. Todos os ensaios clínicos randomizados foram incluídos na revisão sistemática de Herd e colaboradores.

Tabela 3: Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente

Estudos selecionados pelo proponente	Avaliação do parecerista	
	Incluídos	Excluídos - Motivo
Estudo PREEMPT 1 Aurora. 2010 (Ref) e Lipton 2011(Ref)	X	
Lipton 2016 (Ref),		Inclusão de dados de fase aberta do estudo PREEMPT.
Silberstein 2013 (Ref)		Análise post Hoc do estudo PREEMPT
Silberstein 2015 (Ref)		Análise post Hoc do estudo PREEMPT
Aurora 2014 (Ref)		Análise post Hoc do estudo PREEMPT
Matharu 2017a (Ref)		Análise post Hoc do estudo PREEMPT
Estudo COMPEL Blumenfeld, 2018 (Ref)		Estudo observacional
Boudreau 2015 (Ref)		Estudo sem braço comparador
Demiryurek 2016 (Ref)		Estudo sem braço comparador
Mathew 2009 (Ref)	X	
Cady 2011 (Ref)	X	
Vikelis 2016 (Ref)		Estudo sem braço comparador
Freitag 2008 (Ref)	X	
Andreou 2018 (Ref)		Estudo observacional
Matharu 2017b (Ref)		Estudo observacional
Aydinlar 2017 (Ref)		Estudo observacional
Aicua-Raipun 2016 (Ref)		Estudo observacional
Negro 2015a (Ref)		Estudo observacional
Negro 2015b (Ref)		Estudo observacional

Cernuda-Morollón 2014 (Ref)		Estudo observacional
Khalil 2014 (Ref)		Estudo observacional
Santoro 2017 (Ref)		Estudo observacional
Maasumi 2015(Ref)		Estudo observacional

Além dos estudos apresentados pelo proponente, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar revisões sistemáticas recentes e de alta qualidade metodológica sobre o tema. As estratégias de busca desenvolvidas empregaram termos controlados e sinônimos descrevendo a população e a intervenção, assim como filtros validados para a identificação de revisões sistemáticas (**Anexo 2**). Foram incluídas quatro revisões sistemáticas sobre o tema (13–16). O processo de seleção foi realizado por meio da plataforma *Rayyan* (17) e encontra-se documentando no diagrama de fluxo de seleção de estudos (**Figura 3**).

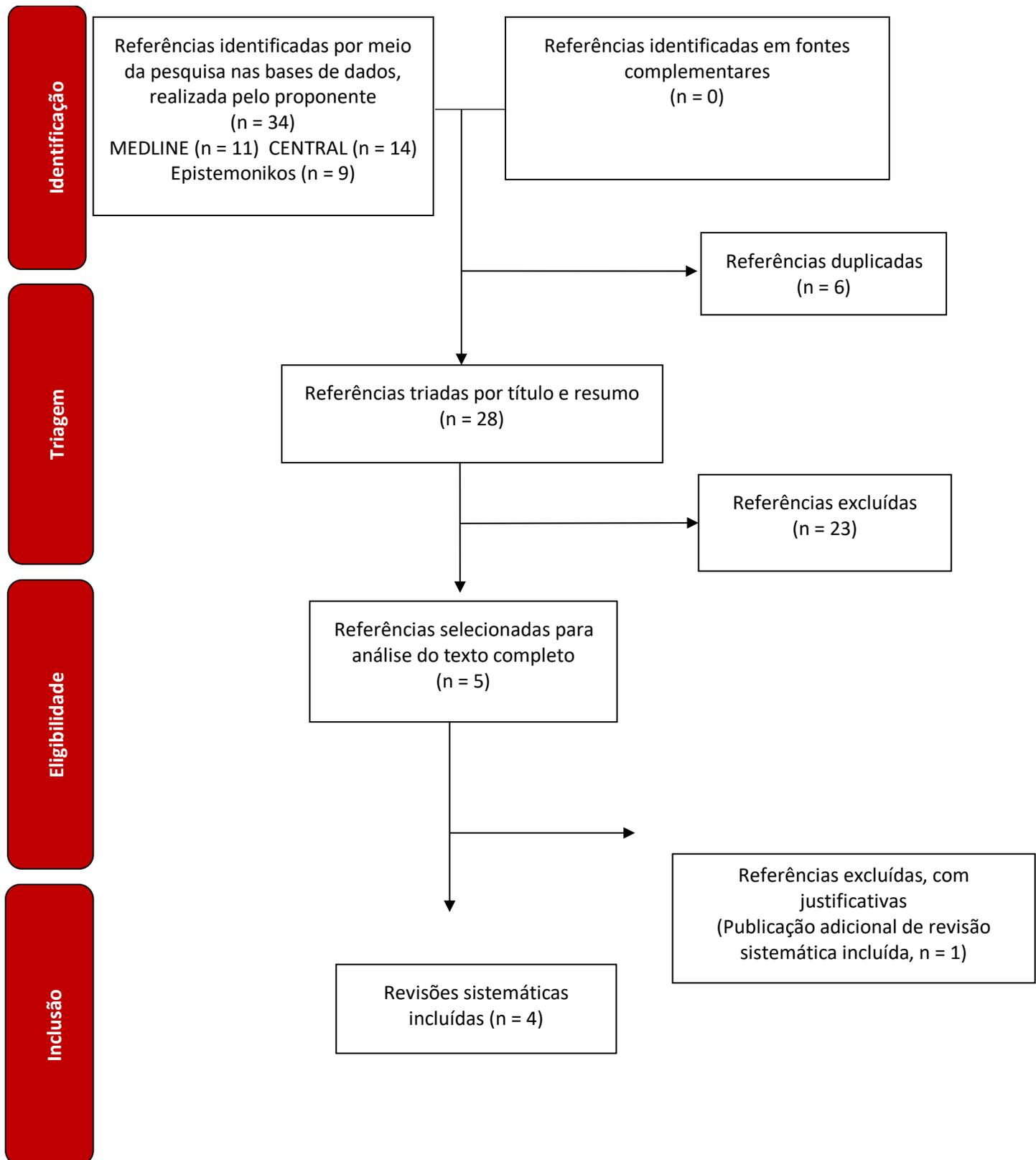
Para a elaboração deste relatório, foi utilizada a revisão sistemática de melhor qualidade metodológica, de acordo com a avaliação pelo instrumento AMSTAR-2 (13) (**Tabela 4**). As avaliações da qualidade metodológica das revisões sistemáticas identificadas encontram-se apresentadas integralmente no **Anexo 3**.

Tabela 4: Avaliação das revisões sistemáticas incluídas

Revisão Sistemática	Estudos incluídos na revisão sistemática	Nível de confiança nos resultados da revisão de acordo com a avaliação pela ferramenta AMSTAR-2
Bruloy 2019	17 ensaios clínicos randomizados (5 ECRs com participantes com migrânea crônica)	Criticamente baixo
Herd 2018	28 ensaios clínicos randomizados (10 ECRs incluindo participantes com migrânea crônica)	Alto

Jackson 2012	20 ensaios clínicos randomizados (5 ECRs incluindo participantes com migrânea crônica)	Criticamente baixo
Gupta 2006	8 ensaios clínicos randomizados, sem discriminação de estudos incluindo somente pacientes com migrânea crônica.	Criticamente baixo

Figura 3: Diagrama de fluxo de seleção de estudos



Dentre os 28 ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática conduzida por Herd e colaboradores, dez incluíram participantes com migrânea crônica (**Tabela 5**).

Tabela 5: Ensaios clínicos randomizados da revisão sistemática Herd 2018

Autor e referência	Intervenção e comparador
Allergan 2015	Intervenção: Botox 155 U; Comparador: placebo
Aurora 2010 PREEMPT 1	Intervenção: Botox 110-260 U; Comparador: placebo
Cady 2014	Botox \geq 155 U; Comparador: placebo
Diener 2010 – PREEMPT 2	Botox em pontos fixos e variáveis, Comparador: placebo
Freitag 2008	Intervenção: Botox 100 U; Comparador: placebo
Hollanda 2014	Prosigne dose máxima 96 U; Comparador: placebo
Jabbari 2014	Botox 200-300 U; Comparador: placebo
Laurenti 2014	Botox 25 U ou Prosigne 25 a 33 U; Comparador: placebo
Matthew 2009	Botox 200 U; Comparador: topiramato
Mazza 2016	Botox: dose máxima de 200 U; Comparador: placebo

5.3. Resultados dos estudos incluídos

No **Anexo 4**, são apresentadas as principais características da revisão sistemática selecionada, considerando-se os seguintes aspectos: (1) autor e ano, desenho dos estudos incluídos; (2) População avaliada, número da amostra e duração do estudo; (3) Intervenção e comparador(es) utilizados; (4) desfechos avaliados; (5) resultados da intervenção X comparador; e (6) Limitações.

A revisão sistemática analisou os seguintes desfechos: número de dias com migrânea ao mês; número de dias com cefaleia ao mês; número de ataques de migrânea ao mês; intensidade da dor; avaliação de incapacidade; duração do ataque de migrânea; uso de medicação sintomática; eventos adversos totais; eventos adversos relacionados ao tratamento e interrupção do tratamento por eventos adversos. As informações sobre o nível de certeza nas evidências foram extraídas da revisão sistemática selecionada. Para os desfechos em que o nível de certeza na evidência não havia sido avaliado pelos autores da revisão sistemática, foi realizada a avaliação de acordo com a metodologia GRADE (18). As avaliações realizadas encontram-se no **Anexo 5**.

Desfechos relacionados à eficácia e/ou efetividade:

Número de dias com migrânea ao mês

Quando comparada ao placebo, a utilização de toxina botulínica A mostrou-se eficaz em relação à redução dos dias com episódios de migrânea ao mês, com redução de aproximadamente três dias de dor ao mês (DM= 3,07; IC95% = -4,73 a -1,41). Estes achados foram baseados em quatro ensaios clínicos randomizados, totalizando 1497 participantes. O nível de certeza da evidência foi considerado baixo, em virtude de inconsistência entre os estudos e imprecisão estatística.

Número de dias com cefaleia ao mês

A utilização da toxina botulínica A mostrou-se eficaz na redução dos dias com qualquer tipo de cefaleia por mês, quando a comparação foi realizada com o placebo. Ocorreu uma redução de 1,9 dias com cefaleia ao mês (DM = -1,86; IC95% -2,74 a -0,98). Os achados foram baseados em dois ensaios clínicos randomizados, totalizando 1384 participantes. O nível de certeza na evidência foi considerado alta.

Número de ataques de migrânea ao mês

A utilização de toxina botulínica A não se associou à redução do número de ataques de migrânea ao mês (DM = 0,10; IC95% = -0,71 a 0,91). Apenas um ensaio clínico avaliou este desfecho, com inclusão

de 679 participantes. O nível de certeza nesta evidência não foi avaliado pelos autores da revisão sistemática, sendo avaliada neste relatório e considerada como moderado, em virtude de imprecisão.

Intensidade da dor

A intensidade da dor foi avaliada em dois estudos, com o total de 75 participantes. A utilização de toxina botulínica associou-se à redução da dor (DMP = -2,70; IC95% = -3,31 a -2,09). O nível de certeza nesta evidência não foi avaliada pelos autores da revisão sistemática, sendo avaliada neste relatório e considerado como moderada, em virtude de limitações metodológicas relacionadas aos estudos primários.

Avaliação de incapacidade relacionada à migrânea

A comparação avaliada neste desfecho foi entre a utilização de toxina botulínica e topiramato 100 mg ao dia, abordada por um ensaio clínico randomizado com 42 participantes. Não foi observada diferença de efetividade estatisticamente significativa entre os dois grupos (DM = 22,8; IC95% = -2,56 a 48,16). O nível de certeza nesta evidência não foi avaliado pelos autores da revisão sistemática, sendo avaliada neste relatório e considerado como muito baixo, em virtude de limitação metodológica relacionada aos estudos primários (rebaixamento em dois níveis) e imprecisão.

Uso de medicação sintomática

Não houve diferença em termos do número de analgésicos utilizados entre pacientes tratados com toxina botulínica A, em relação ao placebo (DM = -1,29; IC95% = -3,09 a 0,52). Estes achados são baseados em dois ensaios clínicos randomizados, com inclusão de 717 participantes.

O nível de certeza nesta evidência não foi avaliado pelos autores da revisão sistemática, sendo avaliada neste relatório e considerado como moderada, em virtude de imprecisão.

Desfechos relacionados à segurança:

Eventos adversos totais

Quando comparado ao placebo, a utilização de toxina botulínica A se associou a aumento do risco de desenvolver eventos adversos de qualquer natureza (RR = 1,22; IC95% = 1,07 a 1,40). Os achados são baseados em 5 ensaios clínicos randomizados totalizando 1494 participantes.

O nível de certeza nesta evidência não foi avaliado pelos autores da revisão sistemática, sendo avaliada neste relatório e considerado como alto.

Quando comparada ao topiramato, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos (RR = 1,03; IC95% = 0,94 a 1,14). Estes achados são baseados em um ensaio clínico randomizado, com inclusão de 55 participantes.

O nível de certeza nesta evidência não foi avaliado pelos autores da revisão sistemática, sendo avaliado neste relatório e considerado como baixo, em virtude de limitações metodológicas relacionadas aos estudos primários (rebaixamento em dois níveis).

Eventos adversos relacionados ao tratamento

Quando comparado ao placebo, a utilização de toxina botulínica A se associou a aumento do risco de desenvolver eventos adversos relacionados ao tratamento (RR = 2,32; IC95% = 1,85 a 2,91). Os achados são baseados em dois ensaios clínicos randomizados totalizando 1379 participantes.

O nível de certeza nesta evidência não foi avaliado pelos autores da revisão sistemática, sendo avaliado neste relatório e considerado como moderado, em virtude de imprecisão.

Quando comparada ao topiramato, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos (RR = 0,80; IC95% = 0,60 a 1,08). Estes achados são baseados em um ensaio clínico randomizado, com inclusão de 55 participantes.

O nível de certeza nesta evidência não foi avaliado pelos autores da revisão sistemática, sendo avaliado neste relatório e considerado como baixo, em virtude de limitações metodológicas relacionadas aos estudos primários (rebaixamento em dois níveis).

Interrupção do tratamento por eventos adversos

Quando comparado ao placebo, a utilização de toxina botulínica A se associou a aumento do risco de interrupção do tratamento em virtude dos eventos adversos (RR = 3,71; IC95% = 1,38 a 9,98). Os achados são baseados em dois ensaios clínicos randomizados totalizando 1384 participantes.

O nível de certeza nesta evidência não foi avaliado pelos autores da revisão sistemática, sendo avaliado neste relatório e considerado como moderado, em virtude de imprecisão.

Quando comparada ao topiramato, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos (RR = 0,38; IC95% = 0,11 a 1,28). Estes achados são baseados em um ensaio clínico randomizado, com análise de 60 participantes.

O nível de certeza nesta evidência não foi avaliado pelos autores da revisão sistemática, sendo avaliado neste relatório e considerado como muito baixo, em virtude de limitações metodológicas relacionadas aos estudos primários (limitação em dois níveis) e imprecisão.

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS, com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no **Anexo 6** do presente documento.

A análise apresentada pelo proponente constituiu-se em uma análise de custo-efetividade, comparando o tratamento com toxina onabotulínica A à ausência de tratamento. A perspectiva empregada foi a da Saúde Suplementar e os horizontes temporais avaliados foram de 24, 48 e 96 semanas. A população-alvo foi definida como pacientes adultos com migrânea crônica que tenham falhado a pelo menos duas tentativas de medicamentos profiláticos orais, e os desfechos clínicos avaliados foram dias com cefaleia; dias com cefaleia moderada/severa; episódios de cefaleia; dias com migrânea; e episódios de migrânea.

Observam-se duas limitações em relação à análise apresentada pelo proponente. A primeira limitação se refere ao comparador utilizado na análise. Não foram utilizados comparadores ativos, a despeito da disponibilidade e disseminação de uso de agente profiláticos da migrânea, tais como betabloqueadores, valproato sódico, amitriptilina ou topiramato. A segunda questão a ser levantada é a falta de alinhamento entre a definição do caso-base e a definição da população-alvo da proposta. O caso base da avaliação econômica foi definido como pacientes adultos com migrânea crônica que tenham apresentado falha terapêutica a pelo menos duas tentativas de medicamentos profiláticos orais, enquanto a população alvo identificada na proposta foram todos os pacientes portadores de migrânea crônica.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 128,89 por dia de cefaleia evitado, R\$ 140,85 por dia com cefaleia moderada a severa evitada, R\$ 179,70 por episódio de cefaleia evitada, R\$ 133,82 por dia com migrânea evitado e R\$ 133,82 por episódio de migrânea evitado, conforme Tabela 6:

Tabela 6: RCEI da toxina onabotulínica A, em relação a não tratar: 24 semanas

Desfecho	Diferença de efetividade (24 semanas)	Custo	Diferença de custo	RCEI
Dias com cefaleia	-52,42	R\$ 9.384,43	R\$ 6.756,62	R\$ 128,89
Dias com cefaleia moderada/severa	-47,97	R\$ 9.384,43	R\$ 6.756,62	R\$ 140,85
Episódios de cefaleia	-37,60	R\$ 9.384,43	R\$ 6.756,62	R\$ 179,70
Dias com migrânea	-50,49	R\$ 9.384,43	R\$ 6.756,62	R\$ 133,82
Episódios de migrânea	-50,49	R\$ 9.384,43	R\$ 6.756,62	R\$ 133,82

Adicionalmente, o proponente avaliou as RCEIs para os horizontes temporais de 48 e 96 semanas, (Tabelas 7 e 8).

Tabela 7: RCEI da toxina onabotulínica A, em relação a não tratar: 48 semanas

Custo por ____ reduzido	RCEI
Dias com cefaleia	R\$ 125,89
Dias com cefaleia moderada/severa	R\$ 137,57
Episódios de cefaleia	R\$ 175,53
Dias com migrânea	R\$ 130,72
Episódios de migrânea	R\$ 184,95

Tabela 8: RCEI da toxina onabotulínica A, em relação a não tratar: 96 semanas

Custo por ____ reduzido	RCEI
Dias com cefaleia	R\$ 124,39
Dias com cefaleia moderada/severa	R\$ 135,93
Episódios de cefaleia	R\$ 173,44
Dias com migrânea	R\$ 129,16
Episódios de migrânea	R\$ 182,74

A fim de avaliar a relação de custo-efetividade da toxina botulínica com outros comparadores, incluindo o uso de placebo, procedeu-se ao cálculo das RCEIs de acordo com os parâmetros apresentados pelo proponente. Quando avaliado as RCEI em relação ao placebo, considerando-se o efeito placebo observado no ensaio clínico randomizado PREEMPT 1, as seguintes RCEIs, no horizonte temporal de 24 semanas, foram calculadas: R\$ 679,74 por dia de cefaleia evitado, R\$ 664,10 por dia com cefaleia moderada a severa evitada, R\$ 4070,25 por episódio de cefaleia evitada, R\$ 611,46 por dia com migrânea evitado e R\$ 3057,29 por episódio de migrânea evitado, conforme **Tabela 9**.

Tabela 9: RCEI da toxina onabotulínica A, em relação ao placebo: 24 semanas

Desfecho	Diferença de efetividade (mensal)	Diferença de efetividade (24 semanas)	Custo (24 semanas)	Diferença de custo (24 semanas)	RCEI (24 semanas)
Dias com cefaleia	-1,8	-9,94	R\$ 9.384,43	R\$ 6.756,62	R\$ 679,74
Dias com cefaleia moderada/severa	-1,9	-10,49	R\$ 9.384,43	R\$ 6.756,62	R\$ 664,10
Episódios de cefaleia	-0,3	-1,66	R\$ 9.384,43	R\$ 6.756,62	R\$ 4070,25
Dias com migrânea	-2	-11,05	R\$ 9.384,43	R\$ 6.756,62	R\$ 611,46
Episódios de migrânea	-0,4	-2,21	R\$ 9.384,43	R\$ 6.756,62	R\$ 3057,29

* conversão utilizada: 1 mês = 4,34524 semanas

A **Tabela 10** mostra as comparações dos achados relacionados à RCEIs do proponente aos achados das RCEIs obtidas quando o efeito placebo foi considerado, para as análises de 24 semanas.

Tabela 10: RCEIs obtidas no modelo do proponentes e obtidas quando o efeito placebo é considerado (análises de 24 semanas)

Desfecho	RCEI proponente	RCEI efeito placebo
Dias com cefaleia	R\$ 128,89	R\$ 679,74
Dias com cefaleia moderada/severa	R\$ 140,85	R\$ 664,10
Episódios de cefaleia	R\$ 179,70	R\$ 4070,25
Dias com migrânea	R\$ 133,82	R\$ 611,46
Episódios de migrânea	R\$ 133,82	R\$ 3057,29

5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no **Anexo 7** do presente documento.

Os proponentes citam o estudo CaMEO para fundamentar a proporção de pacientes com migrânea crônica que passam por consulta médica, estimada em 41,8%. Estes dados não foram localizados na referência citada pelos proponentes. A proporção de pacientes sendo consultados em um estudo realizado nos Estados Unidos foi de 47,2% dentre os pacientes com migrânea episódica e crônica (19). Os proponentes usaram o pressuposto que apenas 22,4% dos 41,8% dos pacientes que consultam têm o diagnóstico de migrânea crônica, o que, potencialmente pode subestimar a proporção de pacientes tratados.

Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo proponente, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja subestimado. Por este motivo foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS. Esta análise utilizou como parâmetros os dados do estudo conduzido por Bigal e colaboradores, apontando que 33,3% dos pacientes com migrânea

crônica usam medicamentos profiláticos (20). Outra premissa adotada referiu-se ao perfil de evolução de *market share*. Os proponentes adotaram a premissa de um alcance de 100% de *market share*, em relação ao comparador de não tratar. Entretanto, não houve menção em relação à evolução do *market share* ao longo dos cinco anos projetados.

Na análise de impacto orçamentário realizada para este relatório, foram adotadas os seguintes parâmetros e premissas:

Tabela 11: Parâmetros e fontes de dados para a análise de impacto orçamentário

Parâmetro	Estimativa	Análise de sensibilidade determinística	Referência
Parâmetros epidemiológicos (definição da população alvo)			
População total acima de 18 anos (ANS)	37.728.771 (2021) 38.150.108 (2022) 38.558.105 (2023) 38.949.172 (2024) 39.317.241 (2025)	-	População: Sistema de Informações de Beneficiários - SIB/ANS/MS, dados referentes ao mês de junho de 2018.
Prevalência de migrânea crônica	1,8% da população total		Natoli 2010 (3)
Proporção de pacientes em uso de tratamento profilático	33,3% dos pacientes com migrânea crônica	-	Bigal 2008 (20)
Proporção de pacientes com visita ao pronto-socorro	Tratamento: 9,6% Comparador: 20,2 %	-	Rothrock 2014 (21)
Proporção de pacientes com hospitalização	Tratamento: 7,4% Comparador: 15,7%	-	Rothrock 2014 (21)
Custos relacionados ao tratamento			
Botox 200 UI	R\$ 3608,99/ unidade (4,89 unidades)*	+/- 15%	PF (ICMS 18%) http://portal.anvisa.gov.br/cmcd
Procedimento aplicação	R\$ 721,90 /aplicação (4,89 aplicações)*	+/- 15%	CBHPM 2.01.03.14-0 Porte 4A Custo operacional 1,950

			Total = 721,90 Base tabela AMB 2018
Consultas de reavaliação	R\$ 104,64 / Consultas para indicação do tratamento e reavaliação (3 consultas) = R\$ 313,92	R\$ 88,94 a R\$ 120,34	CBHPM 1.01.01.01-2 Porte 2B Total = 104,64 Base tabela AMB 2018
Visita à emergência	R\$ 1.048,03	R\$ 890,83 a R\$ 1205,23	Piovesan 2017 (22)
Hospitalização	R\$ 4.277,36	R\$ 3635,76 a R\$ 4918,96	Piovesan 2017 (22)
Market share			
Incrementos anuais de 5%, atingindo 25% em 5 anos			Premissa

* Protocolo do estudo PREEMPT, levando em conta o percentual de descontinuação de tratamento de 3,8%, ocorrendo após a segunda aplicação.

A análise de impacto orçamentário, considerando o *market share* inicial de 5%, com incrementos de 5% ao ano, evidenciou impacto orçamentário incremental de R\$ 232.086.504,69 no primeiro ano e impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de R\$ 3.580.671.907,58. Os resultados das análises encontram-se nas **Tabelas 11 e 12**.

Tabela 12: Impacto orçamentário total

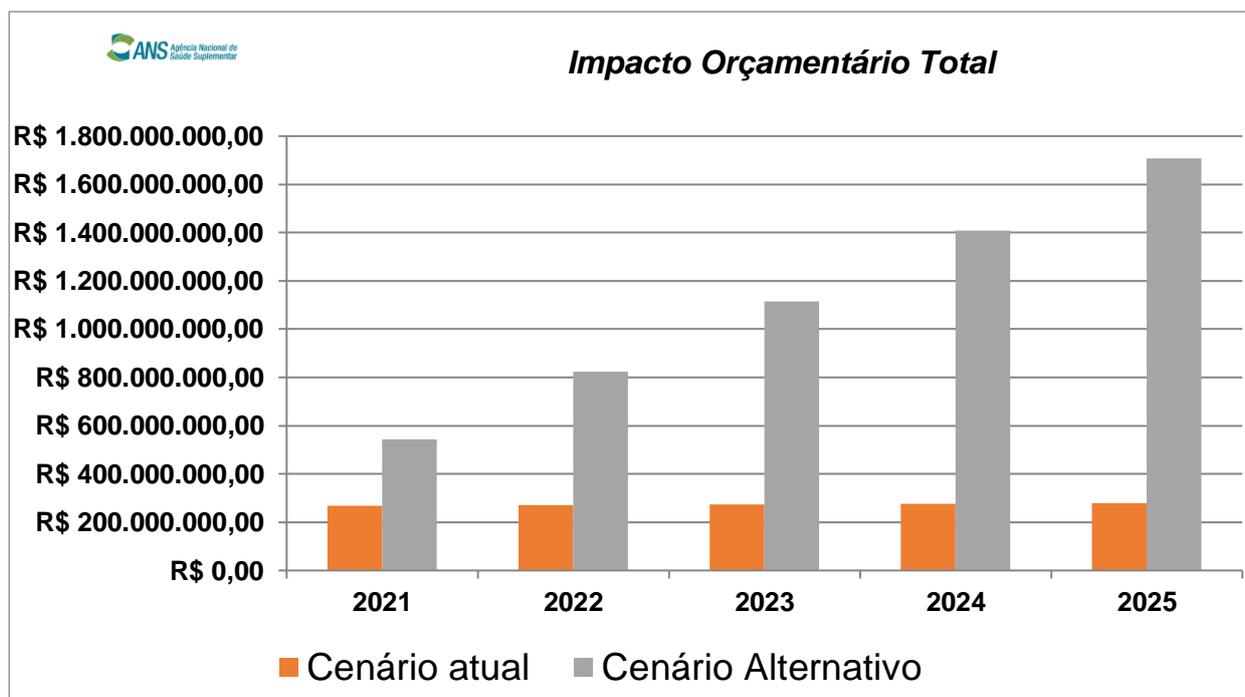
Período	Cenário atual	Cenário Alternativo
2021	268.295.909,16	500.382.413,85
2022	271.292.110,48	740.648.783,63
2023	274.193.448,72	985.757.773,22
2024	276.974.394,76	1.235.349.337,86
2025	279.591.797,99	1.488.881.260,11
Total	1.370.347.661,10	4.951.019.568,68

Tabela 13: Impacto orçamentário incremental

Período	Impacto orçamentário incremental (Toxina onabotulínica A comparada à ausência de tratamento)
2021	232.086.504,69
2022	469.356.673,15
2023	711.564.324,51
2024	958.374.943,11
2025	1.209.289.462,12
Total	3.580.671.907,58

A **Figura 4** apresenta o impacto orçamentário da incorporação da toxina onabotulínica e do cenário atual.

Figura 4: Impacto orçamentário dos cenários atual e com incorporação da toxina onabotulínica A em 5 anos



Adicionalmente, foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas multivariadas, com variação dos parâmetros de custo com redução e aumento em 15% dos custos da toxina onabotulínica e do custo de aplicação, e do número de aplicações anuais entre 4 e 5 aplicações por caso, para gerar estimativas do melhor e do pior cenário, respectivamente. As estimativas para o melhor cenário, com redução dos custos de aplicação e da toxina em 15% e utilização de quatro aplicações anuais evidenciaram impacto orçamentário incremental para o ano de 2021 de R\$ 159.777.475,73, e para o período de cinco anos foi de R\$ 2.465.075.337,17. As estimativas para o pior cenário, com elevação dos custos da toxina e da aplicação em 15% e utilização de cinco aplicações anuais, evidenciaram impacto orçamentário incremental para o ano de 2021 de R\$ 273.821.917,38 e para o período de cinco anos de R\$ 4.224.573.283,79. **(Tabela 12).**

Tabela 12: Impacto orçamentário incremental, melhor e pior cenário.

Impacto Incremental Total	Melhor cenário (R\$)	Pior cenário (R\$)
Período		
2021	159.777.475,73	273.821.917,38
2022	323.123.589,42	553.759.661,08
2023	489.868.860,49	839.522.780,25
2024	659.782.995,20	1.130.716.604,31
2025	832.522.416,33	1.426.752.320,77
Total	2.465.075.337,17	4.224.573.283,79

5.6. Avaliação por outras agências de ATS

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) avaliou a toxina botulínica tipo A, independentemente do tipo específico de toxina, como tratamento profilático da migrânea em adultos com migrânea crônica. A última atualização do documento ocorreu em 2016 e encontra-se disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta260>. A toxina botulínica A é recomendada como opção na profilaxia da migrânea crônica, definida como ocorrência de cefaleia em pelo menos 15 dias do mês, dos quais em oito dias a cefaleia pode ser caracterizada como migrânea, em pacientes que não responderam a três terapias profiláticas farmacológicas prévias, e que estejam sob manejo adequado de abuso de analgésicos. Os critérios para interrupção de tratamento com toxina A botulínica incluem resposta inadequada ao tratamento, definida como redução inferior a 30% na frequência de dias de cefaleia por mês após dois ciclos de tratamento ou mudança no padrão da doença, passando a

configurar migrânea episódica, definida por frequência inferior a 15 dias de cefaleia por mês, por três meses seguidos.

O *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) determinou as recomendações sobre o papel da toxina botulínica A, independentemente do tipo específico de toxina botulínica A, na profilaxia da migrânea. A toxina botulínica A não está recomendada para a profilaxia de migrânea episódica, podendo ser considerada como uma opção profilática para pacientes com migrânea crônica apropriadamente manejados em relação às questões de abuso de medicamentos e previamente tratados com três ou mais tratamentos profiláticos. As recomendações foram publicadas em 2018 e encontram-se disponíveis em https://www.sign.ac.uk/assets/sign155_qrg.pdf.

5.7. Implementação

A análise de implementação da toxina onabotulínica A, caso a mesma venha a ocorrer de acordo com a proposta apresentada, deve levar em consideração questões como a disponibilidade do medicamento e questões de capacitação profissional. A toxina onabotulínica A é atualmente fabricada por um único laboratório no Brasil, sob o nome comercial e Botox®. A dependência de um único fornecedor no Brasil pode restringir o acesso ao tratamento por questões de desabastecimento e questões relacionadas à precificação do produto. Destaca-se ainda o fato de que as recomendações do NICE e do SIGN fazem referência ao uso das toxinas botulínicas A em geral, sem especificar ou restringir subtipos de toxina botulínica A.

5.8. Considerações finais

As evidências atualmente disponíveis sobre eficácia e segurança da toxina onabotulínica A botulínica para tratamento profilático da migrânea crônica, quando comparada ao placebo, são baseadas em ensaios clínicos randomizados, favorecendo o uso da toxina onabotulínica A botulínica A, em relação ao desfecho de redução do número de episódios de cefaleia ao mês (nível de certeza na evidência alto), e em relação à redução da intensidade da dor (nível de certeza na evidência moderado). Entretanto, existe evidência com moderado nível de certeza a respeito da ausência de eficácia da toxina onabotulínica A botulínica A em relação ao número de analgésicos utilizados e em relação ao risco de desenvolver eventos adversos relacionados ao tratamento.

O único ECR comparando a toxina botulínica A aos comparadores ativos em pacientes com migrânea crônica utilizou o topiramato 100 mg em um dos braços de tratamento. Não foi observada diferença de efetividade estatisticamente significativa entre os dois grupos, quando avaliada incapacidade

funcional relacionada à migrânea. Entretanto, o nível de certeza deste achado foi considerado como muito baixo, e, portanto, qualquer estimativa de efeito pode ser considerada incerta. Em relação aos aspectos de segurança, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre a toxina botulínica A e o topiramato, em relação ao risco de desenvolver qualquer tipo de evento adverso (nível de certeza baixo); ao risco de desenvolver eventos adversos relacionados ao tratamento (nível de certeza moderado) e ao risco de interromper o tratamento em virtude de eventos adversos (nível de certeza muito baixo).

A análise de impacto orçamentário evidenciou impacto orçamentário incremental de R\$ 232.086.504,69 no primeiro ano e impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de R\$ 3.580.671.907,58., com as análises de sensibilidade estimando impacto orçamentário incremental entre R\$ R\$ 2.465.075.337,17 e R\$ 4.224.573.283,79.

6. REFERÊNCIAS

1. Olesen J. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalgia* [Internet]. 2013;33(9):629–808. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18808500><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24409431><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22325197><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16805756><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24238370><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pu>
2. Woldeamanuel YW, Cowan RP. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *J Neurol Sci.* 2017;372:307–15.
3. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalgia.* 2010;30(5):599–609.
4. Hauge AW, Kirchmann M, Olesen J. Characterization of consistent triggers of migraine with aura. *Cephalgia.* 2011 Mar;31(4):416–38.
5. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology.* 2004 Mar;62(5):788–90.
6. Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, Lipton R, Welch KM. Headache types and panic disorder: directionality and specificity. *Neurology.* 2001;56(3):350–4.
7. Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47(9):849–53.
8. Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. *Neurology.* 2000;55(5):629–35.
9. Leonardi M, Raggi A. Burden of migraine: International perspectives. *Neurol Sci.* 2013;34(Suppl. 1):117–8.
10. Sociedade Brasileira de Medicina da Família e Comunidade, Associação Brasileira de Medicina Física e Reabilitação, Academia Brasileira de Neurologia. *Cefaleias em Adultos na Atenção*

Primária à Saúde : Diagnóstico e Tratamento. Rio de Janeiro: AMB; 2009. 14 p.

11. Giacomozzi AR, Vindas AP, da Silva Junior AA, Bordini CA, Buonanotte CF, Roesler CA, et al. Consenso latino-americano para as diretrizes de tratamento da migrânea crônica. *Headache Med.* 2012;3(4):150–61.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Management of migraine (with or without aura) [Internet]. 2020. Available from: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches>
13. Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives N, et al. Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(6).
14. Bruloy E, Sinna R, Grolleau JL, Bout-Roumazeilles A, Berard E, Chaput B. Botulinum toxin versus placebo: A meta- analysis of prophylactic treatment for migraine. *Plast Reconstr Surg.* 2019 Jan 1;143(1):239–50.
15. JL J, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. [Internet]. Vol. 307, *JAMA.* 2012. p. 1736–45. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/6eab90881ce8ead47265cbc02e466dbfd9f458bf>
16. Gupta VK. Botulinum toxin - A treatment for migraine? A systematic review. Vol. 7, *Pain Medicine.* 2006. p. 386–94.
17. Ouzzani et al. M. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210.
18. The GRADE Working Group. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. [Internet]. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. 2014. Available from: guidelinedevelopment.org/handbook
19. Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, Liberman J, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. *Neurology* [Internet]. 2002 Mar 26 [cited 2020 Jan 30];58(6):885–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11914403>
20. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: Burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology.* 2008 Aug 19;71(8):559–66.

21. Rothrock JF, Bloudek LM, Houle TT, Andress-Rothrock D, Varon SF. Real-world economic impact of onabotulinumtoxina in patients with chronic migraine. *Headache*. 2014;54(10):1565–73.
22. Piovesan E, Cadecaro P, Pepe C. Análise de custo-efetividade da toxina onabotulínica A no tratamento preventivo da migrânea crônica sob a perspectiva do sistema privado de saúde do Brasil. *J Bras Econ da Saúde*. 2017;9(Suppl1):71–80.

ANEXO 1: Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Toxina onabotulínica A no tratamento profilático da migrânea crônica

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.
Informações preliminares							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.		X			
Autores	2	Identifica os autores.		X			
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.		X			
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.				X	
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.			X		11

Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.	X				11 e 27
Métodos							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.	X				28
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.			X		29-35
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.	X				
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	X				32-35
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	X				32-35
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	X				35
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.	X				35
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	X				35
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.			X		35
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	X				39

	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.	X				165-166
Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.		X			38-136
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.			X		150-164
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.			X		38-136
	9.4	Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).	X				38-136
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.			X		137-139
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.			X		137-139
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.		X			
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.		X			
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.		X			

Outros						
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X			140-147

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
1	Não	Os dados de contato dos responsáveis pelo PTC não se encontram apresentados no mesmo, entretanto estes dados encontram-se disponíveis no formulário da proposta.
2	Não	A proposta foi apresentada pela Academia Brasileira de Neurologia. O(s) nome do(s) autor(es) do PTC não foram relatados.
3	Não	Os conflitos de interesse não foram declarados. A proposta foi realizada pela Academia Brasileira de Neurologia.
4.1	Não	O documento do PTC não contém resumo executivo.
5	Parcial	A contextualização foi apresentada de forma breve, apresentando apenas o objetivo.
7.2	Parcial	A estratégia de busca da Cochrane Library não utilizou descritores oficiais e os sinônimos apropriados.
8.4	Parcial	Apenas quatro ensaios clínicos randomizados foram incluídos no PTC. Houve inclusão de estudos experimentais com braço único e estudos observacionais, sendo que muitos ensaios clínicos randomizados existentes não foram incluídos.
9.1	Não	Vários ensaios clínicos randomizados nos quais a toxina onabotulínica foi comparada ao placebo ou a comparadores ativos foram localizados. Estes estudos estão incluídos na revisão sistemática Cochrane (Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton

		WJ, Edwards J, Ives N, Clarke CE, Sinclair A. Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 6. Art. No.: CD011616. DOI: 10.1002/14651858.CD011616.pub2.). Estes estudos encontram-se nas tabelas abaixo.
9.2	Parcial	Foi realizada a avaliação crítica dos estudos incluídos, aplicando-se os <i>checklists</i> da Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A validação de tais <i>checklists</i> é incerta. A utilização de ferramentas validadas, como a Tabela de Risco de Viés da Cochrane ou o RoB 2 teria sido mais apropriada.
9.3	Parcial	Os estudos de cada publicação são apresentados narrativamente, entretanto não foi apresentada uma síntese por estudo. Estudos experimentais não comparativos foram apresentados conjuntamente com os ensaios clínicos randomizados.
10	Parcial	A discussão é apresentada na seção 'Considerações finais', entretanto não foram consideradas as limitações metodológicas dos estudos incluídos ou o nível de certeza do corpo de evidências para a formulação de conclusões.
11	Parcial	As conclusões são alinhadas com a recomendação favorável à tecnologia. Entretanto, a força da recomendação não foi explicitada.
12	Não	Os resultados são discutidos com base na relevância estatística. Não foram abordados os aspectos de relevância clínica para os diversos desfechos avaliados, em termos das diferenças mínimas clinicamente significativas.
13	Não	Não foram feitas recomendações para ações futuras.
14	Não	Não foram apresentadas considerações a respeito da contextualização dos achados para o âmbito da saúde suplementar.

(inserir outras linhas se necessário)

ANEXO 2 – Estratégias de busca utilizadas na elaboração do relatório

Busca PubMed 16/01/2019

#1 "Botulinum Toxins, Type A"[Mesh] 8876

2 (Clostridium Botulinum Toxin Type A) OR (Botulinum Toxin Type A) OR (Botulinum A Toxin) OR (Toxin, Botulinum A) OR (Clostridium botulinum A Toxin) OR (Botulinum Neurotoxin A) OR (Neurotoxin A, Botulinum) OR (Meditoxin) OR (Botox) OR (Neuronox) OR (Oculinum) OR (Vistabex) OR (OnabotulinumtoxinA) OR (Onabotulinumtoxin A) OR (Vistabel) 10795

#3 #1 OR #2 10795

#4 "Migraine Disorders"[Mesh] 26617

5 ((Disorder, Migraine) OR (Disorders, Migraine) OR (Migraine Disorder) OR (Migraine) OR (Migraines) OR (Migraine Headache) OR (Headache, Migraine) OR (Headaches, Migraine) OR (Migraine Headaches) OR (Acute Confusional Migraine) OR (Acute Confusional Migraines) OR (Migraine, Acute Confusional) OR (Migraines, Acute Confusional) OR (Status Migrainosus) OR (Hemicrania Migraine) OR (Hemicrania Migraines) OR (Migraine, Hemicrania) OR (Migraines, Hemicrania) OR (Migraine Variant) OR (Migraine Variants) OR (Variant, Migraine) OR (Variants, Migraine) OR (Sick Headache) OR (Headache, Sick) OR (Headaches, Sick) OR (Sick Headaches) OR (Abdominal Migraine) OR (Abdominal Migraines) OR (Migraine, Abdominal) OR (Migraines, Abdominal) OR (Cervical Migraine Syndrome) OR (Cervical Migraine Syndromes) OR (Migraine Syndrome, Cervical) OR (Migraine Syndromes, Cervical))

7 #4 OR #5

#8 #3 AND #7 586

9 (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt] 146478

10 # 8 AND #9 11

Busca Central 16/01/2019

#1 MeSH descriptor: [Botulinum Toxins, Type A] explode all trees 1498

#2 (Botulinum Toxin Type A) OR (Clostridium botulinum A Toxin) OR (Neurotoxin A, Botulinum) OR (Toxin, Botulinum A) OR (Botulinum Neurotoxin A) OR (Botulinum A Toxin) OR (Clostridium Botulinum Toxin Type A) OR Meditoxin OR Neuronox OR Oculinum 3465

#3 #1 OR #2 3696

#4 MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees 2424

#5 (Cervical Migraine Syndromes) OR (Migraine Syndromes, Cervical) OR (Migraine Syndrome, Cervical) OR (Cervical Migraine Syndrome) OR (Status Migrainosus) OR (Migraines, Acute Confusional) OR (Acute Confusional Migraine) OR (Migraine, Acute Confusional) OR (Acute Confusional Migraines) OR (Hemicrania Migraines) OR (Migraines, Hemicrania) OR (Migraine, Hemicrania) OR (Hemicrania Migraine) OR (Sick Headache) OR (Sick Headaches) OR (Headache, Sick) OR (Headaches, Sick) OR (Abdominal Migraine) OR (Abdominal Migraines) OR (Migraine, Abdominal) OR (Migraines, Abdominal) OR (Variants, Migraine) OR (Migraine Variants) OR (Migraine Variant) OR (Variant, Migraine) OR (Disorder, Migraine) OR (Migraine) OR (Migraine Headaches) OR (Disorders, Migraine) OR (Headaches, Migraine) OR (Migraine Disorder) OR (Headache, Migraine) OR (Migraines) OR (Migraine Headache) 7159

#6 #4 OR #5 7159

#7 #3 AND #6 208

Filter: Cochrane Review 14

Busca Epistemonikos 16/01/2019

#1 (Clostridium Botulinum Toxin Type A) OR (Botulinum Toxin Type A) OR (Botulinum A Toxin) OR (Toxin, Botulinum A) OR (Clostridium botulinum A Toxin) OR (Botulinum Neurotoxin A) OR (Neurotoxin A, Botulinum) OR (Meditoxin) OR (Botox) OR (Neuronox) OR (Oculinum) OR (Vistabex) OR (OnabotulinumtoxinA) OR (Onabotulinumtoxin A) OR (Vistabel)

#2 ((Disorder, Migraine) OR (Disorders, Migraine) OR (Migraine Disorder) OR (Migraine) OR (Migraines) OR (Migraine Headache) OR (Headache, Migraine) OR (Headaches, Migraine) OR (Migraine Headaches) OR (Acute Confusional Migraine) OR (Acute Confusional Migraines) OR (Migraine, Acute Confusional) OR (Migraines, Acute Confusional) OR (Status Migrainosus) OR (Hemicrania Migraine) OR (Hemicrania Migraines) OR (Migraine, Hemicrania) OR (Migraines, Hemicrania) OR (Migraine Variant) OR (Migraine Variants) OR (Variant, Migraine) OR (Variants, Migraine) OR (Sick Headache) OR (Headache, Sick) OR (Headaches, Sick) OR (Sick Headaches) OR (Abdominal Migraine) OR (Abdominal Migraines) OR (Migraine, Abdominal) OR (Migraines, Abdominal) OR (Cervical Migraine Syndrome) OR (Cervical Migraine Syndromes) OR (Migraine Syndrome, Cervical) OR (Migraine Syndromes, Cervical))

Filter: Systematic Review

#3 #1 AND #2 9

ANEXO 3 – Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas

Item da ferramenta AMSTAR-2	Bruloy 2019	Herd 2018	Jackson 2012	Gupta 2006
1. PICO	Não	Sim	Sim	Não
2. Protocolo	Sim	Sim	Sim	Não
3. Justificativa da escolha do desenho de estudo	Não	Não	Não	Não
4. Busca abrangente da literatura	Não	Sim	Sim	Não
5. Seleção de estudos em duplicata	Sim	Sim	Sim	Não
6. Extração de dados em duplicata	Sim	Sim	Sim	Não
7. Lista de estudos excluídos com razões	Não	Sim	Não	Não
8. Detalhamento de estudos incluídos	Sim	Sim	Sim	Sim
9. Avaliação do risco de viés	Sim	Sim	Sim	Não

10. Relato da fonte de financiamento dos estudos incluídos	Não	Sim	Sim	Não
11. Métodos apropriados para metanálises	Sim	Sim	Sim	Não se aplica
12. Avaliação do impacto do risco de viés sobre os resultados das metanálises	Não	Sim	Sim	Não se aplica
13. Avaliação do risco de viés para a formulação de conclusões	Não	Sim	Não	Não
14. Explicação e abordagem de fontes de heterogeneidade	Não	Sim	Sim	Não se aplica
15. Investigação adequada de viés de publicação	Não	Sim	Sim	Não
16. Relato de possíveis fontes de conflitos de interesse	Sim	Sim	Sim	Não
Nível de confiança nos resultados da revisão	Criticamente baixo	Alto	Criticamente baixo	Criticamente baixo

Itens destacados em cinza representam domínios críticos.

Avaliação do nível de confiança nos resultados da revisão:

Alto	Nenhuma ou uma fraqueza em domínio não crítico
Moderado	Mais de uma fraqueza em domínio não crítico
Baixo	Uma fraqueza em domínio crítico, com ou sem fraquezas em domínios não críticos
Criticamente baixo	Mais de uma fraqueza em domínio crítico, com ou sem fraquezas em domínios não críticos

ANEXO 4 – Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados RR (IC 95%)	Qualidade da evidência (GRADE)
Herd et al. 2018 ¹ Revisão Sistemática de 28 ECR com metanálise, sendo 10 ECRs com participantes com migrânea crônica	Pacientes com quadro de migrânea, com idade igual ou superior a 18 anos.* Duração: 1 a 9 meses	Toxina onabotulínica A 100 a 300 U em pontos fixos ou de acordo com pontos dolorosos (8 ECR)	Número de dias com migrânea ao mês	Toxina botulínica x placebo: DM = -3,07 (-4,73 a -1,41) (4 estudos, 1497 participantes)	Baixa
		Prosigne 25 a 96 U (2 ECR)	Número de dias com cefaleia ao mês	Toxina botulínica x placebo: DM = -1,86 (-2,74 a -0,98) (2 estudos, 1384 participantes)	Alta
		Comparadores: Placebo (9 ECR) Topiramato 100 mg/dia	Número de ataques de migrânea ao mês	Toxina botulínica x placebo: DM = 0,10 (-0,71 a 0,91) (1 estudo, 679 participantes)	
			Intensidade da dor	Toxina botulínica x placebo: DM = -2,70 (-3,31 a - 2,09) (2 estudos, 75 participantes)	
			Índice de cefaleia (frequência x intensidade da dor)	Não avaliado pelos estudos incluindo apenas pacientes com migrânea crônica.	

			Avaliação de incapacidade	Toxina botulínica x topiramato: DM = 22,8 (-2,56 a 48,16) (1 estudo, 42 participantes)	Muito baixa
			Duração do ataque de migrânea	Toxina botulínica x placebo: Não avaliado pelos estudos incluindo apenas pacientes com migrânea crônica.	
			Uso de medicação sintomática	Toxina botulínica x placebo: DM = -1,29 (-3,09 a 0,52) (2 estudos, 717 participantes)	
			Impressão clínica global e impressão global do paciente	Não avaliado pelos estudos incluindo apenas pacientes com migrânea crônica.	
			Qualidade de vida	Não avaliado pelos estudos incluindo apenas pacientes com migrânea crônica.	
			Custo-efetividade	Não avaliado pelos estudos incluindo apenas pacientes com migrânea crônica.	
			Eventos adversos totais	Toxina botulínica x placebo: RR = 1,22 (1,07 a 1,40) (5 estudos, 1494 participantes) Toxina botulínica x topiramato: RR = 1,03 (0,94 a 1,14)	

			Eventos adversos relacionados ao tratamento	<p>(1 estudo, 55 participantes)</p> <p>Toxina botulínica x placebo: RR = 2,32 (1,85 a 2,91) (2 estudos, 1379 participantes)</p> <p>Toxina botulínica x topiramato: RR = 0,80 (0,60 a 1,08) (1 estudo, 55 participantes)</p>	
			Interrupção do tratamento por eventos adversos	<p>Toxina botulínica x placebo: RR = 3,71 (1,38 a 9,98) (2 estudos, 1384 participantes)</p> <p>Toxina botulínica x topiramato: RR = 0,38 (0,11 a 1,28) (1 estudo, 60 participantes)</p>	

IHS: International Headache Society

* Considerados nesta análise apenas os estudos com pacientes com migrânea crônica

Anexo 5: Avaliação do nível de certeza da evidência de acordo com a metodologia GRADE

Desfecho	Limitações metodológicas	Imprecisão	Inconsistência	Evidência indireta	Viés de Publicação	Nível de certeza na evidência
<i>Número de ataques de migrânea ao mês</i> (Comparador: placebo)	Baixo risco de viés em todos os domínios avaliados (Aurora 2010)	Rebaixado em um nível por imprecisão	1 estudo (n = 679)	-	-	Moderado
<i>Intensidade da dor</i> (Comparador: placebo)	Rebaixamento do nível de certeza da evidência em um nível, pela presença de alto riscos de viés em pelo menos um domínio (Hollanda 2014 e Lauretti 2014)	-2.7[-3.31,-2.09]	I ² = 0%	-	-	Moderado

<p><i>Incapacidade relacionada à migrânea</i> (Comparador: topiramato)</p>	<p>Rebaixamento em dois níveis por risco incerto de viés em quatro domínios e alto risco de viés em dois domínios (Matthew 2009)</p>	<p>Rebaixado em um nível por imprecisão 22.8[-2.56,48.16]</p>	<p>1 estudo 42 participantes</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>Muito baixo</p>
<p><i>Uso de medicação sintomática</i> (Comparador: placebo)</p>	<p>Baixo risco de viés em todos os domínios avaliados (Aurora 2010 – 674 participantes) e alto risco de viés em um domínio Hollanda 2014 (38 participantes)</p>	<p>Rebaixado em um nível por imprecisão -1.29[-3.09,0.52]</p>	<p>I² = 36,8%</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>Moderado</p>
<p><i>Eventos adversos totais</i> (Comparador: placebo)</p>	<p>Baixo risco de viés em todos os domínios avaliados dos dois principais estudos da metanálise</p>	<p>1.22[1.07,1.4]</p>	<p>I² = 22,85%</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>Alto</p>

Eventos adversos totais (Comparador: topiramato)	Rebaixamento em dois níveis por risco incerto de viés em quatro domínios e alto risco de viés em dois domínios (Matthew 2009)	1.03[0.94,1.14]	1 estudo 42 participantes	-	-	Baixo
Eventos adversos relacionados ao tratamento (Comparador: placebo)	Baixo risco de viés em todos os domínios avaliados (Aurora 2010 Diener 2010)	Rebaixado em um nível por imprecisão 2.32[1.85,2.91]	$I^2 = 0\%$	-	-	Moderado
Eventos adversos relacionados ao tratamento (Comparador: topiramato)	Rebaixamento em dois níveis por risco incerto de viés em quatro domínios e alto risco de viés em dois domínios (Matthew 2009)	0.8[0.6,1.08]	1 estudo 55 participantes	-	-	Baixo
Interrupção do tratamento por eventos adversos (Comparador: placebo)	Baixo risco de viés em todos os domínios avaliados (Aurora 2010 Diener 2010)	3.71[1.38,9.98]	$I^2 = 0\%$	-	-	Moderado

		Rebaixado em um nível por imprecisão				
<i>Interrupção do tratamento por eventos adversos</i> (Comparador: topiramato)	Rebaixamento em dois níveis por risco incerto de viés em quatro domínios e alto risco de viés em dois domínios (Matthew 2009)	Rebaixado em um nível por imprecisão	1 estudo 60 participantes	-	-	Muito baixo

Anexo 6: Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Toxina onabotulínica A no tratamento profilático da migrânea crônica

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.
Elementos de identificação							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.	X				1
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.		X			
Resumo	3	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.		X			
Antecedentes objetivos	e 4	Fornecer um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.			X		6
Métodos analíticos							
População-alvo subgrupos	e 5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.	X				6

Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.		X			
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.		X			
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.		X			
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.			X		6
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.		X			
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.			X		6
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.	X				7 e 8
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.				Não aplicável	

preferência aplicável) (se							
Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.	X				8 a 10
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.				Não aplicável	
Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.		X			
Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.	X				15 a 18
Resultados							
Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.	X				7 a 18

Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.	X					11 a 14
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	X					
Discussão								
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.	X					16 a 18
Outros								
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X				
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X					20

Fontes:
 Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.
 Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.
 Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde. 2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
2	Não	Não houve identificação dos responsáveis pela análise econômica.
3	Não	Não foi apresentado um resumo executivo.
4	Parcial	O objetivo da análise foi explicitado, entretanto não foram descritas as linhas de tratamento ou o problema decisório aplicado ao cenário atual.
8	Não	A comparação envolvida na análise foi a ausência de tratamento. Nenhuma justificativa foi apresentada para basear a escolha.
9	Parcial	A escolha do horizonte temporal foi baseada na duração do principal ensaio clínico randomizado. As análises foram extrapoladas para o horizonte temporal de 96 semana, entretanto, nenhuma justificativa foi fornecida.
10	Não	Não houve relato de utilização de taxa de desconto.
11	Parcial	Os desfecho utilizados foram os utilizados no principal ensaio clínico randomizado, entretanto, não foram apresentadas justificativas sobre quais desfechos poderiam ter maior relevância clínica e que portanto deveriam ser priorizados.
16	Não	Não foi relatado o tipo de modelo utilizado e não foi apresentada a figura esquematizando o modelo.
22	Não	A declaração de conflitos de interesse não foi apresentada.

(inserir outras linhas se necessário)

Anexo 7: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.		X			
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	X				6
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.			X		
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	X				5
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	X				5-6
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.		X			
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	X				6

Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	X					6
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).					Não se aplica	
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).					Não se aplica	
População-alvo								
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	X					5
Definição de subgrupos								
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.					Não se aplica	
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.					Não se aplica	
Custos								
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.		X				
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.		X				

Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).				Não se aplica	
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).				Não se aplica	
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).				Não se aplica	
Impacto orçamentário estimado e discussão							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.		X			
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	X				7
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	X				7
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.			X		
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				9

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
1	Não	No relatório da análise de impacto orçamentário não foram apresentadas informações a respeito do problema de saúde.
3	Parcial	O comparador identificado na Tabela 3 é o placebo, e ao longo do documento, faz-se menção ao comparador de 'não tratamento'. Não foram apresentadas análises com comparadores ativos.
6	Não	Não foram apresentadas as cotas de mercado. A análise levou em consideração o cenário em que nenhum paciente é tratado com toxina botulínica A (cenário referência) e o cenário alternativo no qual todos os pacientes seriam tratados com a toxina onabotulínica A.
14	Não	As estimativas de custo não são apresentadas no relatório da análise de impacto orçamentário, porém foram apresentadas no relatório da análise de custo-efetividade.
15	Não	As estimativas de custo não são apresentadas no relatório da análise de impacto orçamentário, porém foram apresentadas no relatório da análise de custo-efetividade.
19	Não	Os métodos utilizados para a análise de impacto orçamentário não foram explicitados.
22	Parcial	Foram apresentadas as considerações finais, entretanto, não as limitações da análise não foram discutidas.
23	Não	Os conflitos de interesse dos analistas não foram apresentados no relatório da análise de impacto orçamentário.

