

Brasília, DF | julho de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Toxina botulínica A para o tratamento profilático de migrânea crônica em adultos que apresentaram resposta inadequada, intolerância ou são contraindicados a pelo menos 3 medicamentos profiláticos

2026 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório - NATS Cochrane Brazil

Aline Rocha

Nitza Muniz

Tayná Felicíssimo Gomes de Souza Bandeira

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Aramís Tupiná Alcântara de Moreira - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Patentes

Munique Gonçalves Guimarães (CMTS/DGITS/SCTIE/MS)

Ana Carolina de Freitas Lopes (CMTS/DGITS/SCTIE/MS)

Perspectiva do Paciente

Maisa Gomes da Silva Pardo - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Laura Mendes Ribeiro - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Marina Kuebler Silva - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Revisão

Victoria Baggi de Mendonça Lauria - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Cecília Menezes Farinasso - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Rafael Poloni - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SCTIE/MS

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

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

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

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/ SCTIE/MS).

Cada Comitê da Conitec é composto por dezessete membros com direito a voto, sendo: um representante de cada uma das oito Secretarias do Ministério da Saúde – presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB), Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) integrante da Rebrats e de organização da sociedade civil. O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de

Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SCTIE no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

TABELAS

Tabela 1 Preço proposto pelo demandante para incorporação de TBA no SUS e comparação com o PMVG 18% da tabela CMED e mediana de preço praticado em compras públicas	20
Tabela 2 Resultados dos desfechos primários da análise do subgrupo na população ≥3TP utilizando os dados não publicados enviados pelo demandante.	36
Tabela 3 GRADE realizada pelo NATS	39
Tabela 4 Utilidades usadas no cenário base reajustadas pelo NATS.....	54
Tabela 5 Custos do tratamento profilático elaborada pelo NATS a partir das informações do demandante.	55
Tabela 6 Custos e frequência dos recursos médicos atualizados pelo NATS.	56
Tabela 7 Resultados de custo-efetividade do demandante.	58
Tabela 8 Resultados de custo-efetividade atualizados pelo NATS.	59
Tabela 9 Algoritmos para estimativa de pacientes elegíveis ao tratamento com TBA no SUS e respectivos números de pacientes prevalentes e incidentes no ano de 2024.	65
Tabela 10 Número total de pacientes em cada ano - cenário epidemiológico	66
Tabela 11 Market share do cenário atual e alternativo proposto pelo demandante.	66
Tabela 12 Resultado AIO do proponente – demanda aferida.	67
Tabela 13 Resultado AIO elaborado pelo NATS – demanda epidemiológica.	67
Tabela 14 Custo de aquisição da tecnologia ano a ano elaborado pelo NATS.....	70
Tabela 15 Patentes vigentes para a tecnologia toxina botulínica A depositadas no INPI	89

QUADROS

Quadro 1 Descrição técnica da tecnologia.....	17
Quadro 2 Estratégia de busca e definição da pergunta PICOS do demandante e a análise crítica do parecerista	21
Quadro 3 Evidências incluídas pelo demandante e análise crítica do parecerista	24
Quadro 4 Característica dos estudos incluídos.....	29
Quadro 5 Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante	44
Quadro 6 Medicamentos no horizonte para tratamento de adultos com migrânea crônica	73
Quadro 7 Estratégia de busca	86
Quadro 8 Estudos excluídos	87

FIGURAS

Figura 1 Fluxograma Prisma.....	28
Figura 2 Risco de viés realizado pelo NATS.....	32
Figura 3 Metanálise desfecho - Frequência de dias com dor de cabeça por mês	33
Figura 4 Metanálise desfecho - Frequência de dias com migrânea por mês	33
Figura 5 Metanálise desfecho - Impacto funcional ou incapacidade (HIT-6)	34
Figura 6 Metanálise desfecho – Eventos adversos gerais.....	34
Figura 7 Metanálise desfecho – Eventos adversos graves.....	35
Figura 8 Metanálise desfecho – Descontinuação por eventos adversos.....	36
Figura 9 Estrutura do modelo de transição de estados de Markov utilizado na avaliação econômica.....	49
Figura 10 Probabilidades de transição entre os estados de saúde para TBA e cuidado de suporte	50
Figura 11 Diagrama de Tornado da avaliação econômica do demandante	60
Figura 12 Diagrama de Tornado da avaliação econômica realizada pelo NATS	61

Figura 13 Gráfico de dispersão realizado pelo demandante	62
Figura 14 Gráfico de dispersão realizado pelo NATS	63
Figura 15 Pergunta de pesquisa estruturada do demandante	80
Figura 16 Estratégia de busca do demandante.....	82
Figura 17 Fluxograma dos estudos realizados pelo demandante.....	83
Figura 18 Risco de viés do demandante	83
Figura 19 Avaliação da certeza da evidência realizada pelo demandante	84
Figura 20 Avaliação da certeza da evidência realizada pelo demandante	85

SUMÁRIO

Marco Legal.....	3
1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. INTRODUÇÃO	13
4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	13
4.2. Avaliação clínica e estratificação de risco	14
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	17
6. DEMANDA.....	20
7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	20
7.1 Definições da pergunta PICOS e estratégia de busca do demandante	21
7.2 Evidências incluídas pelo demandante.....	24
7.3 Evidência clínica apresentada pelo parecerista.....	27
7.4 Pergunta de pesquisa	27
7.4.1 Descrição do estudo selecionado	28
7.4.1.2 Avaliação do risco de viés	32
7.4.1.3 Avaliação da certeza da evidência (GRADE).....	37
7.4.1.4 Evidências complementares no subgrupo ≥ 3 TP	37
7.5 Consideração da evidência	43
8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	44
8.1. Avaliação econômica	44
8.1.1. População.....	45
8.1.2. Perspectiva	45
8.1.3. Horizonte temporal	45
8.1.4. Intervenção e comparador.....	46
8.1.5. Metodologia e Pressuposto	48
8.1.6. Resultados.....	58
8.1.7. Análise de sensibilidade	60
8.1.8. Limitações do modelo de custo-efetividade.....	63
8.2. Impacto orçamentário.....	64
8.2.1. Limitações da análise de impacto orçamentário	68
8.2.2. Custo de aquisição da toxina botulínica A.....	69
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	70

10.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	71
11.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	72
12.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	73
13.	DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL.....	75
14.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	76
15.	REFERÊNCIAS.....	76
APÊNDICE 1 - Evidência clínica enviada pelo demandante		80
APÊNDICE 2 - Evidência clínica atualizada pelo parecerista		86
APÊNDICE 3 - Patentes.....		89

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório de análise crítica se refere à avaliação da incorporação da toxina botulínica A para o tratamento profilático de migrânea crônica em adultos que apresentaram resposta inadequada, intolerância ou são contraindicados a pelo menos 3 medicamentos profiláticos. Este relatório foi elaborado pela Cochrane Brazil, em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da toxina botulínica A, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Toxina botulínica A.

Indicação: Tratamento profilático de migrânea crônica em pacientes adultos que apresentaram resposta inadequada, intolerância ou são contraindicados a pelo menos 3 medicamentos profiláticos.

Demandante: AbbVie Farmacêutica Ltda.

Introdução: A migrânea crônica é uma condição neurológica recorrente e incapacitante, caracterizada por cefaleia em 15 ou mais dias por mês, por mais de três meses, com características migranosas em pelo menos oito dias mensais. As crises podem envolver dor moderada a grave, náuseas, vômitos, fotofobia, fonofobia e piora com atividades habituais, com importante impacto na qualidade de vida, funcionalidade, produtividade e uso de serviços de saúde. A forma crônica representa um subgrupo de maior gravidade, especialmente entre pacientes com resposta inadequada, intolerância ou contraindicação a tratamentos profiláticos prévios. No SUS, o manejo da migrânea crônica inclui medidas educativas e não farmacológicas, além de acompanhamento e encaminhamento ao neurologista, quando necessário. A toxina botulínica A (TBA) surge como alternativa terapêutica na profilaxia da migrânea crônica em adultos, por atuar no bloqueio da liberação de acetilcolina nas terminações nervosas e na modulação da liberação de mediadores relacionados à transmissão da dor, o que pode reduzir a sensibilização periférica e a frequência das crises.

Pergunta: O uso da toxina botulínica A no tratamento de pacientes adultos com migrânea crônica que não responderam, não toleraram ou são contraindicados a pelo menos três medicamentos profiláticos é eficaz e seguro quando comparado ao cuidado de suporte/placebo?

Evidências clínicas: A evidência clínica da TBA para profilaxia da migrânea crônica deriva principalmente dos ensaios clínicos de fase III PREEMPT 1 e PREEMPT 2, que compararam TBA com placebo em adultos com migrânea crônica. Esses estudos, contudo, não avaliaram especificamente a população-alvo desta proposta, composta por pacientes previamente tratados com pelo menos três terapias profiláticas (≥ 3 TP) e, portanto, a evidência foi considerada indiretamente aplicável à população-alvo de interesse. A TBA provavelmente reduz a frequência de dias com dor de cabeça e de dias com migrânea por mês em comparação ao placebo, com diferença média de -1,86 dia/mês (IC95% -2,56 a -1,17; certeza moderada) e de -1,96 dia/mês (IC95% -2,66 a -1,26; certeza moderada), respectivamente. Além disso, a TBA provavelmente reduz o impacto funcional da migrânea crônica, com diferença média de -2,40 pontos em comparação ao placebo (IC95% -3,09 a -1,70; 2 ECRs; 1.384 participantes; certeza moderada). Em relação à segurança, a TBA provavelmente aumenta a ocorrência de eventos adversos gerais em comparação ao placebo (RR 1,21; IC95% 1,10 a 1,33), correspondendo a aproximadamente 11 eventos adversos adicionais por 100 pacientes tratados (certeza moderada). Para eventos adversos graves, também foi observado aumento com TBA (RR 2,07; IC95% 1,15 a 3,73), equivalente a cerca de 2,5 eventos adversos graves adicionais por 100 pacientes tratados. A maioria dos eventos adversos não foi considerada relacionada ao tratamento. A TBA também provavelmente aumenta a descontinuação por eventos adversos (RR 3,19; IC95% 1,44 a 7,05), correspondendo a aproximadamente 2,5 descontinuações adicionais por 100 pacientes tratados. A certeza da evidência para os desfechos de segurança foi classificada como moderada, com rebaixamento por evidência indireta. O demandante apresentou dados não publicados em artigos revisados por pares, como análise agrupada dos estudos PREEMPT para a população ≥ 3 TP, sendo considerados informação adicional de suporte. Nessa análise, os resultados também favoreceram a TBA para os desfechos de eficácia em 24 semanas, com maior redução na frequência de dias com dor de cabeça (-7,4 *versus* -4,7 dias) e de dias com migrânea (-7,1 *versus* -4,4 dias), em comparação ao placebo. Para segurança, a incidência de eventos adversos gerais foi numericamente maior no grupo TBA do que no grupo placebo (64,4% *versus* 56,5%).

Avaliação econômica: Na reanálise da avaliação econômica conduzida pelo NATS, a TBA associada aos melhores cuidados de suporte demonstrou maior efetividade clínica em comparação aos melhores cuidados de suporte isoladamente, porém associada a um incremento adicional de custos. Na análise de custo-utilidade, observou-se ganho incremental de 0,19 AVAQ, com RCEI de R\$ 37.352/AVAQ no cenário base com aplicação do fator de correção nas utilidades. Nas análises de cenário, a RCEI variou entre R\$ 17.589/AVAQ e R\$ 53.100/AVAQ, demonstrando sensibilidade às premissas relacionadas ao horizonte temporal, à regra de interrupção positiva do tratamento e à estimativa dos custos associados ao manejo das crises agudas de migrânea. As análises de sensibilidade probabilística demonstraram predominância de resultados no quadrante de maior custo e maior efetividade, com parcela importante das simulações abaixo do limiar de custo-efetividade. Contudo, permanecem limitações metodológicas relacionadas à extrapolação de benefícios clínicos de curto prazo, à transparência das probabilidades de transição derivadas dos estudos PREEMPT e à simplificação do manejo agudo da migrânea no SUS.

Análise de impacto orçamentário: Na reanálise do impacto orçamentário conduzida pelo NATS, foi adotada abordagem epidemiológica *top-down* para estimativa da população elegível, diante da ausência de bases nacionais

específicas capazes de identificar pacientes com migrânea crônica refratária a ≥ 3 tratamentos profiláticos prévios no SUS. Inicialmente, considerou-se a população adulta brasileira (≥ 18 anos) estimada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), sobre a qual foram aplicados parâmetros epidemiológicos da literatura referentes à prevalência de migrânea, proporção de migrânea crônica e proporção de pacientes com histórico de falha a ≥ 3 terapias profiláticas. Para a atualização da análise, foram considerados os custos de aquisição da TBA e os custos associados aos cenários comparativos conforme parâmetros derivados da avaliação econômica. O horizonte temporal compreendeu os anos de 2027 a 2031, comparando-se o cenário de referência sem TBA ao novo cenário com incorporação da tecnologia. A incorporação da TBA resultou em impacto orçamentário incremental acumulado de R\$ 4.648.030.336 em cinco anos, variando de R\$ 303.617.399 no primeiro ano e alcançando R\$ 1.564.556.543 no quinto ano. Os resultados encontrados pelo NATS foram superiores aos estimados pelo demandante, principalmente em decorrência das diferenças metodológicas utilizadas para estimativa da população potencialmente elegível à tecnologia avaliada. Considerando os diferentes cenários avaliados, o desembolso projetado no cenário 1 — correspondente à demanda epidemiológica — variou de aproximadamente R\$ 198,5 milhões em 2027 a R\$ 1,02 bilhão em 2031. Já no cenário 2 — correspondente à demanda aferida — variou de aproximadamente R\$ 8,4 milhões no primeiro ano para cerca de R\$ 55,2 milhões no quinto ano.

Recomendações internacionais: As principais agências e comitês internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), incluindo o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido, o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália e a *Canada's Drug Agency* (CDA), emitiram recomendações favoráveis ao uso da toxina botulínica tipo A (TBA) para profilaxia da migrânea crônica em adultos previamente tratados com múltiplas terapias profiláticas.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificadas duas tecnologias: atogepanto, de uso oral, com registro na FDA (2021) e EMA (2023) e em análise de solicitação de registro na Anvisa; e cetamina, endovenosa, em ensaio clínico de fase 3, sem registro, para migrânea crônica.

Patentes vigentes: PI0813948-2 (formulação, vigência prevista até 28/05/2028) e BR112012024920 (uso, vigência prevista até 29/03/2031). *Para mais informações, consultar o apêndice.

Considerações finais: As evidências clínicas, consideradas indiretamente aplicáveis à população-alvo da proposta, demonstraram que a TBA provavelmente reduz a frequência mensal de dias com dor de cabeça e com migrânea em comparação ao placebo, com certeza moderada da evidência, embora fossem observados aumentos em eventos adversos graves e descontinuações por eventos adversos, os eventos graves foram pouco frequentes e, em sua maioria, não considerados relacionados ao tratamento. A apresentação de dados específicos para a população ≥ 3 TP, provenientes do demandante, foi considerada evidência complementar, com limitações de transparência e verificabilidade independente devido aos dados não estarem publicados em artigo revisado por pares. Na avaliação econômica, a TBA mostrou-se mais eficaz que os cuidados de suporte isolados, mas seus resultados são sensíveis às premissas do modelo, com a RCEI variando entre R\$ 17.589 e R\$ 53.100 por AVAQ nos cenários avaliados, além de persistirem incertezas metodológicas sobre a extrapolação dos benefícios, a modelagem das probabilidades de transição e a representatividade do manejo agudo da migrânea no SUS. Na análise de impacto orçamentário, a reanálise conduzida pelo NATS estimou um crescimento progressivo dos gastos ao longo do horizonte temporal, alcançando um impacto acumulado de R\$ 4.648.030.336 em cinco anos. A depender do cenário, o custo de aquisição da tecnologia variou em razão das diferentes estimativas da população elegível, devendo ser interpretado em razão da incerteza sobre a real demanda da tecnologia no SUS.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 46/2026 esteve aberta de 14/04/2026 a 23/04/2026 e uma pessoa se inscreveu. No relato, a participante relatou conviver com a condição de saúde desde a adolescência, com agravamento progressivo das crises, que chegaram a ocorrer em 15 a 18 dias por mês e causavam importantes prejuízos no trabalho, na vida social, no bem-estar emocional e na capacidade cognitiva. Iniciou tratamento especializado aos 38 anos e utilizou diferentes medicamentos, alguns os quais ocasionaram efeitos adversos, como problemas gástricos, formigamento, lentidão e sonolência. Especificamente em relação à toxina botulínica, realizou duas aplicações, com redução significativa da intensidade e frequência das crises. Refere melhora relevante no controle da condição e na realização das atividades cotidianas. Interrompeu o tratamento há aproximadamente um ano e meio devido ao alto custo das aplicações, custeadas com recursos próprios.

Discussão do Comitê de Medicamentos na apreciação inicial: O Comitê destacou incertezas quanto à definição e à identificação da população elegível, decorrentes da ausência de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para migrânea e do subdiagnóstico da condição. Também foram discutidos desafios relacionados ao impacto orçamentário, à implementação do procedimento de aplicação da toxina botulínica A no SUS, à necessidade de

capacitação da rede assistencial e à falta de clareza quanto às apresentações comerciais e aos preços propostos para a tecnologia.

Recomendação inicial da Conitec: Na 153ª Reunião Ordinária, realizada em 1º de julho de 2026, os membros do Comitê de Medicamentos deliberaram, por maioria simples, pela disponibilização da matéria para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da toxina botulínica A para o tratamento profilático da migrânea crônica em pacientes adultos com resposta inadequada, intolerância ou contraindicação a pelo menos três medicamentos profiláticos. A recomendação fundamentou-se, principalmente, na ausência de uma linha de cuidado estruturada para migrânea no SUS e na incerteza quanto ao tamanho da população-alvo, fatores que comprometem a confiabilidade das estimativas de impacto orçamentário. Adicionalmente, foram considerados os desafios para a implementação do procedimento na rede pública, incluindo a necessidade de capacitação dos serviços, bem como as incertezas relacionadas às apresentações comerciais e aos preços da tecnologia.

4. INTRODUÇÃO

A migrânea (enxaqueca) é um distúrbio neurovascular recorrente e altamente debilitante, considerado o segundo distúrbio incapacitante mais comum no mundo (1,2). As crises são multifásicas e podem durar até sete dias, envolvendo fases de pródromo, aura, cefaleia e pós-dromo. Cerca de 80% dos pacientes apresentam sintomas premonitórios entre 2 e 48 horas antes das crises, enquanto até 30% desenvolvem aura com manifestações neurológicas transitórias, principalmente visuais e sensitivas (1–3).

A fase de cefaleia geralmente dura entre 4 e 72 horas, caracterizando-se por dor intensa, pulsátil, frequentemente unilateral, associada a náuseas, vômitos, tontura e hipersensibilidade à luz, aos sons, aos odores e ao movimento (2,4,5). No pós-dromo, podem ocorrer fadiga, sonolência e dificuldades cognitivas por até dois dias (1).

Sem manejo adequado, a migrânea pode evoluir para formas crônicas, aumentando a frequência e intensidade das crises e causando importante impacto na qualidade de vida, funcionalidade social e produtividade. Nesse contexto, o reconhecimento clínico precoce e o tratamento oportuno são fundamentais para reduzir a carga da doença (1).

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Globalmente, os transtornos de cefaleia afetam aproximadamente 40% da população, correspondendo a cerca de 3,1 bilhões de pessoas em 2021, sendo mais frequentes em mulheres. Segundo a Organização Mundial da Saúde, essas condições figuram entre as doenças neurológicas mais comuns e incapacitantes em diferentes faixas etárias e regiões do mundo (6). De acordo com as *Global Health Estimates* 2021, a migrânea foi a terceira principal causa de anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) no mundo, atrás apenas do acidente vascular cerebral e da encefalopatia neonatal (6).

A migrânea é caracterizada por crises recorrentes de cefaleia, geralmente com duração entre 4 e 72 horas, associadas a náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia, podendo ser precedidas por aura visual ou sensitiva (6). A doença costuma iniciar na puberdade, acomete principalmente indivíduos entre 35 e 45 anos e apresenta maior prevalência em mulheres, especialmente entre 30 e 50 anos, faixa etária em que a ocorrência pode ser três a quatro vezes maior em comparação aos homens (7).

Estima-se que a migrânea afete entre 14% e 15% da população mundial (7). No Brasil, os dados epidemiológicos disponíveis indicam que a prevalência anual de cefaleia na população geral é de aproximadamente 70,6%, enquanto a prevalência de migrânea é de 15,8% (estimativa baseada nas médias dos estudos regionais), acometendo cerca de 22,0% das mulheres e 9,0% dos homens. Além disso, a prevalência de cefaleia crônica diária, categoria que engloba diferentes subtipos de cefaleias com frequência elevada e migrêneas, é estimada em 6,1% da população brasileira (8).

Dados específicos sobre a prevalência de migrânea crônica em âmbito nacional permanecem limitados. Em um estudo populacional conduzido na comunidade de Paraisópolis, em São Paulo, a prevalência anual de migrânea foi

estimada em 20,4%, enquanto a prevalência de migrânea crônica foi de 8,4%, sugerindo que a doença pode representar uma parcela importante da carga das cefaleias em determinadas populações brasileiras, entretanto, esses resultados derivam de um contexto local (9).

Além do impacto clínico, a migrânea representa importante problema de saúde pública devido à elevada carga de incapacidade, redução da produtividade laboral, prejuízo das relações sociais e familiares e impacto negativo sobre a saúde mental e a qualidade de vida (6).

4.2. Avaliação clínica e estratificação de risco

A migrânea caracteriza-se por crises recorrentes compostas por até cinco fases clínicas, embora nem todas estejam presentes em todos os pacientes. Os sintomas premonitórios podem preceder a cefaleia por horas ou dias, incluindo irritabilidade, lentificação do raciocínio, dificuldade de concentração, desânimo e avidez por determinados alimentos (4). Em parte dos pacientes, ocorre aura, definida como um complexo de sintomas neurológicos reversíveis que se desenvolvem gradualmente, geralmente ao longo de pelo menos cinco minutos e com duração de até 60 minutos. A aura típica envolve alterações visuais, como fosfenos, perda ou distorção de campos visuais, podendo também ocorrer parestesias unilaterais e disfasia (4).

A fase de cefaleia é caracterizada por dor de forte intensidade, geralmente pulsátil ou latejante, frequentemente unilateral e agravada pelas atividades habituais do dia a dia. A duração da dor varia de 4 a 72 horas e pode estar associada a náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia. Após a resolução da crise, alguns pacientes apresentam fase de recuperação marcada por fadiga, exaustão e necessidade de repouso (4).

Em parte dos casos, a migrânea episódica pode evoluir para migrânea crônica, caracterizada pelo aumento progressivo da frequência das crises até ocorrência diária ou quase diária, definida por cefaleia em ≥ 15 dias por mês por período superior a 3 meses, com características migranosas em pelo menos oito desses dias (5). Durante o processo de cronificação, pode ocorrer redução da resposta aos analgésicos e antimigranosos, além de modificação do padrão clínico das crises, que podem adquirir características semelhantes às da cefaleia do tipo tensional (10).

A cronificação da migrânea está associada a fatores como estresse, transtornos psiquiátricos, fatores emocionais e uso excessivo de analgésicos (10). Em casos mais graves, podem ocorrer complicações clínicas relevantes, como estado migranoso, caracterizado por cefaleia intensa persistente por mais de 72 horas, frequentemente associada a náuseas, vômitos e desidratação, e infarto migranoso, definido pela persistência dos sintomas de aura por mais de 60 minutos associada à evidência de infarto cerebral em exame de neuroimagem (5).

Dessa forma, a migrânea crônica constitui condição neurológica incapacitante, associada à pior qualidade de vida, maior utilização de serviços de saúde e necessidade de manejo especializado (11).

4.3. Fatores de risco

Os fatores de risco associados à cronificação da migrânea incluem o uso excessivo de medicamentos para tratamento agudo das crises, manejo inadequado da dor aguda, obesidade, depressão, baixo nível educacional e exposição a eventos estressantes ao longo da vida (6,10).

4.4. Diagnóstico e Tratamento

A migrânea é uma doença neurológica primária, de fisiopatologia multifatorial, relacionada à hiperexcitabilidade neuronal e à ativação de vias envolvidas no processamento da dor. Entre os mecanismos descritos estão a ativação do sistema trigeminovascular, a liberação de mediadores neuropeptídicos, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, conhecido como CGRP, e processos de sensibilização periférica e central. Na migrânea crônica, esses mecanismos podem contribuir para a manutenção da dor e para o aumento da frequência dos episódios ao longo do tempo, o que fundamenta o uso de terapias profiláticas voltadas à redução da frequência, intensidade e impacto funcional das crises (1,10).

O diagnóstico da migrânea crônica é essencialmente clínico, baseado na anamnese detalhada, na caracterização do padrão da cefaleia e na aplicação dos critérios diagnósticos da *International Classification of Headache Disorders* (ICHD-3). A avaliação deve considerar frequência mensal dos episódios, duração da cefaleia, características da dor, sintomas associados, presença de aura, histórico prévio de migrânea e uso de medicamentos sintomáticos. O exame físico e neurológico contribui principalmente para identificar sinais de alerta ou suspeita de cefaleia secundária, uma vez que não há exame complementar específico para confirmar migrânea crônica em pacientes com quadro clínico típico. A investigação complementar deve ser orientada pelo julgamento médico, especialmente diante de achados atípicos, alteração no exame neurológico ou suspeita de outra condição clínica que explique melhor o quadro (2,5). Os critérios diagnósticos são descritos a seguir:

Critérios diagnósticos (5):

- A. Cefaleia com características de migrânea ou cefaleia do tipo tensional ocorrendo em ≥ 15 dias/mês por >3 meses, preenchendo os critérios B e C.
- B. Ocorre em paciente que apresentou pelo menos cinco crises preenchendo os critérios B–D para migrânea sem aura e/ou os critérios B e C para migrânea com aura.
- C. Em ≥ 8 dias/mês por >3 meses, a cefaleia deve preencher qualquer um dos seguintes critérios:
 - critérios C e D para migrânea sem aura;
 - critérios B e C para migrânea com aura;
 - ser considerada pelo paciente como migrânea desde o início e apresentar alívio com triptano ou derivado ergotamínico.
- D. Não ser mais bem explicada por outro diagnóstico da ICHD-3.

Critérios B–D para migrânea sem aura (5):

- B. Crises de cefaleia com duração de 4–72 horas (não tratadas ou tratadas sem sucesso)
- C. A cefaleia apresenta pelo menos duas das seguintes características:
 - localização unilateral;
 - caráter pulsátil;
 - intensidade moderada ou grave;

- agravamento por atividade física rotineira ou evitação dessas atividades, como caminhar ou subir escadas.
- D. Durante a cefaleia, ocorre pelo menos um dos seguintes:
- náusea e/ou vômitos;
 - Fotofobia e fonofobia.

Critérios B e C para migrânea com aura (5):

B. Presença de um ou mais dos seguintes sintomas de aura totalmente reversíveis:

- visual;
- sensitivo;
- da fala e/ou linguagem;
- motor;
- do tronco encefálico;
- retiniano.

C. Pelo menos três das seis características a seguir:

- pelo menos um sintoma de aura dissemina-se gradualmente ao longo de ≥ 5 minutos;
- dois ou mais sintomas de aura ocorrem em sucessão;
- cada sintoma individual de aura dura entre 5–60 minutos;
- pelo menos um sintoma de aura é unilateral;
- pelo menos um sintoma de aura é positivo;
- a aura é acompanhada ou seguida por cefaleia em até 60 minutos.

Manejo clínico (5):

- Nos casos de migrânea crônica pode-se usar clorpromazina e o médico da urgência deve encaminhar o paciente ao neurologista em nível secundário;
- A Unidade Básica de Saúde (UBS) poderá colaborar no tratamento seguindo orientações contidas na contrarreferência, além de continuar fazendo seguimento de comorbidades
- Orientação de medidas educativas, como sono regular, evitar bebidas alcoólicas, controle de estresse (técnicas de relaxamento, atividade física leve) e lazer;

O manejo da migrânea crônica envolve medidas educativas e não farmacológicas, tratamento das crises e tratamento profilático. As medidas gerais incluem orientação sobre sono regular, identificação e manejo de fatores desencadeantes, controle do estresse, atividade física conforme tolerância e prevenção do uso excessivo de medicamentos sintomáticos. Nos casos de migrânea crônica, o paciente pode necessitar de encaminhamento para acompanhamento especializado, especialmente em nível secundário, enquanto a Unidade Básica de Saúde pode colaborar no seguimento clínico, manejo de comorbidades e continuidade das orientações da contrarreferência.

O tratamento profilático tem como objetivo reduzir a frequência, intensidade e duração das crises, diminuir a incapacidade associada à doença e reduzir a necessidade de medicamentos para tratamento agudo. A escolha da

terapia profilática depende do julgamento médico, das comorbidades, contraindicações, tolerabilidade, resposta prévia, preferências do paciente e disponibilidade no sistema de saúde. Nesse contexto, a toxina botulínica A se insere como alternativa profilática para migrânea crônica, especialmente em pacientes com resposta inadequada, contraindicação ou intolerância a terapias profiláticas prévias (1,2,10).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A toxina botulínica A (TBA) é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, composta por proteínas que bloqueiam a liberação de acetilcolina nas terminações nervosas. Existem sete sorótipos de toxina botulínica, sendo o tipo A o mais estudado para uso terapêutico (12). Em outubro de 2010 foi indicado o uso de TBA para Migrânea crônica pelo *Food and Drug Administration* (FDA) (13). No Brasil, há diferentes preparações de TBA aprovadas pela Anvisa (14); entretanto, até o momento, apenas o Botox® possui indicação em bula para o tratamento da migrânea crônica (12).

No Quadro 1 são apresentados os dados da descrição técnica do medicamento.

Quadro 1 Descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	toxina botulínica A
Nome comercial	BOTOX®
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável. Frasco-ampola contendo 200 Unidades de toxina botulínica A (200U)
Detentor do registro/ Número de registro na ANVISA	AbbVie Farmacêutica Ltda / Registro: 198600019
Fabricante	Allergan Pharmaceuticals Ireland Westport – Irlanda
Indicação aprovada na Anvisa	Profilaxia em adultos de migrânea crônica (o termo “enxaqueca” e “migrânea” são sinônimos) – migrâneas crônicas e refratárias com comprometimento importante da qualidade de vida e das atividades diárias (laborativas, sociais, familiares e de lazer)
Indicação proposta	Tratamento profilático de migrânea crônica em adultos que apresentaram resposta inadequada, intolerância ou são contra-indicados a pelo menos 3 medicamentos profiláticos.
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada de tratamento é de 155U a 195U administradas por via intramuscular (IM) e distribuídas em 7 áreas musculares específicas da cabeça/pescoço conforme indicado em bula. A recomendação para os casos de retratamento é a cada 12 semanas. Se houver um ponto localizado de dor predominante, injeções adicionais de um ou ambos os lados podem ser administrados em até 3 grupos musculares específicos (occipital, temporal e trapézio), até a dose máxima de 195U.

Fonte: AbbVie. Bula do medicamento toxina botulínica A (42).

Contraindicações:

O uso da TBA é contraindicado em casos de hipersensibilidade aos componentes da fórmula, infecção no local da aplicação, infecção do trato urinário, retenção urinária aguda sem realização rotineira de cateterismo intermitente limpo e para menores de 2 anos (12).

Advertência e precauções:

Disseminação da toxina à distância do local da injeção: Foram relatados casos em que os efeitos da toxina botulínica se disseminaram para locais distantes da aplicação, causando sintomas compatíveis com botulismo, incluindo fraqueza muscular, ptose, diplopia, disfagia, dificuldade respiratória e alterações da fala. Em casos raros, houve desfechos fatais, especialmente em pacientes com comorbidades neurológicas ou respiratórias (12).

Disfagia e comprometimento respiratório: Pacientes tratados com TBA podem apresentar disfagia, disfonia e dificuldade respiratória, particularmente em aplicações para distonia cervical e espasticidade. Casos de pneumonia aspirativa e necessidade de alimentação enteral já foram relatados (12).

Reações de hipersensibilidade: Foram descritas reações graves e imediatas de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, urticária, edema e dispneia. Caso ocorram, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e instituída terapia adequada (12).

Doenças neuromusculares: Pacientes com doenças do neurônio motor periférico ou distúrbios da junção neuromuscular, como miastenia gravis e síndrome de Lambert-Eaton, apresentam maior risco de efeitos sistêmicos clinicamente significativos, incluindo disfagia grave e insuficiência respiratória, mesmo com doses usuais (12).

Eventos cardiovasculares: Foram relatados casos de arritmias e infarto do miocárdio após administração de toxina botulínica, alguns com desfecho fatal, especialmente em pacientes com doença cardiovascular pré-existente (12).

Convulsões: Houve relatos de novas crises convulsivas ou recorrência de convulsões em pacientes predispostos, principalmente crianças com paralisia cerebral tratadas para espasticidade (12).

Imunogenicidade: A formação de anticorpos neutralizantes pode reduzir a eficácia clínica do tratamento. O risco pode ser minimizado com o uso da menor dose eficaz e maior intervalo possível entre aplicações (12).

Reações locais relacionadas à injeção: Podem ocorrer dor, edema, hematoma, infecção local, eritema, parestesia e síncope vasovagal associada ao procedimento injetável (12).

Casos específicos

Gravidez: Não há estudos adequados sobre o uso de TBA em gestantes. O medicamento deve ser utilizado apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial ao feto (12).

Mães lactantes: Não existem dados sobre a excreção da toxina botulínica no leite humano. Recomenda-se cautela na administração durante a lactação (12).

Uso pediátrico: O medicamento é contraindicado para menores de 2 anos. Em crianças com paralisia cerebral e espasticidade, foram relatados raros casos de efeitos sistêmicos graves e pneumonia aspirativa (12).

Uso geriátrico: Recomenda-se cautela em pacientes idosos, especialmente aqueles com comorbidades importantes ou maior risco de quedas e complicações respiratórias (12).

Pacientes com disfunção urinária: Em pacientes tratados para bexiga hiperativa, pode ocorrer retenção urinária, sendo necessário monitoramento do volume residual urinário e eventual cateterização (12).

Migrânea crônica: TBA é indicado apenas para profilaxia de migrânea crônica refratária, não sendo recomendado para outros tipos de cefaleia crônica diária (12).

Reações adversas

As reações adversas relatadas são de experiência em ensaios clínicos, como eles são conduzidos em condições muito variadas, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas nos ensaios clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática (12).

Os parâmetros de frequência das reações adversas para cada indicação foram definidos como: Muito comum ($\geq 1/10$), Comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), Incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), Rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$) e Muito rara ($< 1/10.000$) (12).

Fraqueza muscular: A fraqueza muscular é o efeito farmacológico esperado do TBA e pode afetar músculos próximos ou distantes do local da aplicação devido à difusão da toxina. Em alguns casos, pode haver dificuldade para falar, deglutir ou respirar (12).

Reações locais à injeção: Dor, edema, hematoma, eritema, inflamação, parestesia, hipersensibilidade e infecção no local da aplicação são eventos frequentemente associados ao procedimento injetável. Também podem ocorrer síncope vasovagal e hipotensão transitória relacionadas à ansiedade ou dor da punção (12).

Reações oftalmológicas: Em aplicações perioculares, foram relatadas ptose palpebral, olho seco, fotofobia, diplopia, borramento visual, lagofalmo e, raramente, ulceração ou perfuração de córnea (12).

Distúrbios respiratórios e disfagia: Disfagia, dispneia, disfonia e pneumonia aspirativa foram relatadas principalmente em pacientes tratados para distonia cervical e espasticidade. Casos graves podem exigir suporte alimentar ou respiratório (12).

Reações neurológicas: Foram descritos tontura, cefaleia, sonolência, parestesia, convulsões, alterações da marcha, neuropatia periférica e sintomas semelhantes ao botulismo, incluindo fraqueza generalizada (12).

Reações musculoesqueléticas: Dor musculoesquelética, rigidez muscular, espasmos musculares, mialgia, artralgia, dor cervical e dor em extremidades foram frequentemente observadas em pacientes tratados para espasticidade e migrânea crônica (12).

Reações urinárias: Em tratamentos para bexiga hiperativa e hiperatividade neurogênica do detrusor, foram relatadas infecção urinária, retenção urinária, disúria, hematúria, polaciúria e necessidade de cateterização vesical (12).

Reações cutâneas: Rash, prurido, alopecia, hiperidrose compensatória, dermatite psoriásica e edema local foram relatados em diferentes indicações clínicas (12).

Reações cardiovasculares: Foram raramente descritos arritmias, infarto do miocárdio e síncope, principalmente em pacientes com fatores de risco cardiovasculares prévios (12).

Reações gastrointestinais: Náuseas, vômitos, constipação, boca seca e dor abdominal foram relatados em alguns estudos clínicos e na farmacovigilância pós-comercialização (12).

Reações de hipersensibilidade: Casos raros de anafilaxia, urticária, edema de partes moles e dispneia foram descritos após a aplicação de TBA (12).

Eventos graves pós-comercialização: Foram relatados raros casos de depressão respiratória, insuficiência respiratória, pneumonia aspirativa, paralisia facial, convulsões e óbito, especialmente em pacientes com doenças neurológicas ou disfagia pré-existente (12).

Cuidados de armazenamento do medicamento

Armazenar a TBA em freezer (-5°C ou inferior) ou sob refrigeração (2°C a 8°C), mantendo o medicamento em sua embalagem original. O prazo de validade é de 36 meses. Após a reconstituição, a solução deve ser armazenada sob refrigeração (2°C a 8°C) por até 3 dias. A solução reconstituída deve estar livre de partículas visíveis antes da administração. Não utilizar o medicamento com prazo de validade vencido e manter fora do alcance das crianças (12).

5.1. Preço proposto para a incorporação

O demandante apresentou o preço proposto por frasco-ampola de 200U e calculou um desconto de 75% em relação ao Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com alíquota de 18% de imposto (R\$ 3.985,25), constante na lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado (CMED). Em uma busca realizada no Painel de Preços da Saúde foram identificados registros de compras públicas com preço máximo de R\$ 3.700,77 e preço mínimo de R\$ 1.268,54.

A Tabela 1 apresenta o Preço proposto pelo demandante para incorporação de TBA no SUS e comparação com o PMVG 18% da tabela CMED e mediana de preço praticado em compras públicas.

Tabela 1 Preço proposto pelo demandante para incorporação de TBA no SUS e comparação com o PMVG 18% da tabela CMED e mediana de preço praticado em compras públicas

Apresentação	Preço proposto pelo demandante (R\$)	Preço apresentação CMED (PMVG 18%)*	Mediana de preços em compras públicas
200 U pó liofilizado para solução injetável em frasco-ampola VD INC (IM)	R\$ 960,63	R\$ 3.985,25	R\$ 3.353,60

Fonte: Elaboração própria.
Legenda: (*) Os custos foram atualizados pelos valores vigentes na tabela CMED (15), maio/2026. Código CATMAT 480135

6. DEMANDA

Em março de 2025, foi solicitado à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), pela empresa ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA, a avaliação crítica sobre toxina botulínica A para o tratamento profilático de migrânea crônica em adultos que apresentaram resposta inadequada, intolerância ou são contraindicados a pelo menos 3 medicamentos profiláticos.

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O presente relatório tem como objetivo avaliar as evidências científicas sobre eficácia, segurança, avaliação econômica e análise de impacto orçamentário apresentadas pelo demandante da toxina botulínica A para o

tratamento profilático de migrânea crônica em adultos que apresentaram resposta inadequada, intolerância ou são contraindicados a pelo menos 3 medicamentos profiláticos, visando avaliar a sua incorporação no SUS.

7.1 Definições da pergunta PICOS e estratégia de busca do demandante

A empresa demandante apresentou em seu relatório a pergunta de pesquisa e informações relacionadas à sua busca e seleção. Um comparativo entre a abordagem metodológica do demandante e do parecerista é apresentado no Quadro 2 e detalhado no Apêndice 1.

Quadro 2 Estratégia de busca e definição da pergunta PICOS do demandante e a análise crítica do parecerista

Descrição	Demandante	Comentário do Parecerista
Pergunta de pesquisa: População	Pacientes adultos com migrânea crônica que foram previamente tratados com pelo menos 3 terapias profiláticas prévias	Inadequado para responder diretamente à pergunta de incorporação. Embora a população definida na pergunta de pesquisa corresponda a pacientes adultos com migrânea crônica previamente tratados com pelo menos três terapias profiláticas, os ECRs PREEMPT I e II foram conduzidos na população geral com migrânea crônica, e não especificamente no subgrupo ≥ 3 TP. Os resultados referentes à população-alvo derivam de análise agrupada de subgrupo dos estudos PREEMPT e, conforme informado pelo próprio demandante, não foram publicados em artigo científico revisado por pares. Essa limitação reduz a transparência, a rastreabilidade e a reprodutibilidade das estimativas utilizadas para responder diretamente à pergunta de incorporação.
Pergunta de pesquisa: Intervenção	Toxina Botulínica A	Adequado. A intervenção foi definida como toxina botulínica A, em concordância com a estratégia terapêutica avaliada nos estudos incluídos.
Pergunta de pesquisa: Comparador	Cuidado de suporte.	Adequado. O comparador foi definido como cuidado de suporte, o que é coerente com a pergunta de incorporação e com a ausência de uma alternativa profilática específica incorporada no SUS para essa população.
Pergunta de pesquisa: Desfechos	• Desfechos primários - Frequência de dias com migrânea - Frequência de dias com dor de cabeça - Incidência de eventos adversos • Desfechos secundários - Eficácia - Frequência de episódios de migrânea - Frequência de episódios de dor de cabeça - Taxa de resposta (redução de $\geq 50\%$ nos dias de migrânea por mês) - Horas cumulativas de dor de cabeça - Dor de cabeça moderada/severa	Parcialmente adequado. Os desfechos selecionados pelo demandante são, em geral, clinicamente relevantes e contemplam dimensões importantes da migrânea crônica, incluindo frequência de cefaleia/migrânea, resposta clínica, impacto funcional, qualidade de vida, uso de medicação aguda e segurança. A classificação inicial entre desfechos primários e secundários é aceitável em linhas gerais, pois inclui medidas centrais de eficácia e segurança, como frequência de dias com migrânea, frequência de dias com dor de cabeça e eventos adversos. A principal limitação, contudo, é a inclusão de um número amplo de desfechos secundários, muitos

	- Uso geral de medicamentos para dor de cabeça aguda - Frequência de uso de triptanos - Escala Headache Impact Score (HIS) - Escala Headache Impact Test (HIT)-6 - Escala Migraine Disability Assessment Score (MIDAS) - Questionário Migraine Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) - Segurança - Tolerabilidade	deles relacionados ou parcialmente sobrepostos, como episódios de cefaleia/migrânea, horas cumulativas de dor, dor moderada/severa, uso de medicação aguda, uso de triptanos e diferentes escalas de impacto funcional e qualidade de vida. A ausência de hierarquização adicional dificulta identificar quais resultados têm maior relevância para pacientes e maior peso na interpretação do benefício clínico da tecnologia. Além disso, a multiplicidade de desfechos pode reduzir a objetividade da síntese e favorecer ênfase seletiva em resultados mais favoráveis. Com base nessa avaliação, propõe-se a seguinte hierarquização dos desfechos: • Desfechos críticos para a tomada de decisão (primários) - Frequência de dias com migrânea; - Frequência de dias com dor de cabeça; - Impacto funcional ou incapacidade (HIT-6); - Incidência de eventos graves; - Incidência de eventos adversos gerais; - Descontinuação para eventos adversos. • Desfechos importantes (secundários) - Uso geral de medicamentos para dor de cabeça aguda; - Taxa de resposta com redução $\geq 50\%$ nos dias de migrânea por mês; - Frequência de uso de triptanos; - Dor de cabeça moderada/severa. Os demais desfechos propostos pelo demandante foram considerados não priorizados na síntese principal por apresentarem sobreposição conceitual, menor interpretabilidade clínica ou menor relevância direta para a decisão.
Pergunta de pesquisa: Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado (ECR) de fase 3	Parcialmente adequado. A inclusão de ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase III é compatível com o objetivo de avaliar eficácia e segurança da intervenção, por representarem estudos com maior robustez metodológica para tomada de decisão. Entretanto, a síntese das evidências não se restringiu aos ECRs primários, tendo incluído também análises agrupadas, análises pós-hoc e análises secundárias derivadas dos estudos PREEMPT (16,17), o que pode comprometer a independência das evidências e aumentar o risco de sobreposição de dados.
Estratégia de busca e bases de dados consultadas	MEDLINE (via PubMed) Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)	Parcialmente adequado. Foram consultadas bases relevantes, porém a estratégia não incluiu Embase, não utilizou descritores controlados, como MeSH, e não apresentou filtro específico para ECRs. Além

		disso, a revisão restringiu a inclusão de publicações completas em inglês ou português, o que pode aumentar o risco de viés de seleção e perda de evidências.
Critérios de Elegibilidade	Inclusão: Ensaio clínico randomizado (ECRs) de fase 3 que avaliaram o uso de TBA em comparação com placebo ou cuidado de suporte em pacientes de MC (dores de cabeça em ≥ 15 dias por mês durante ≥ 3 meses, das quais pelo menos oito dias são de migrânea) - Publicações completas em inglês e português. A população-alvo desta submissão é de pacientes com MC que foram previamente tratados com pelo menos três terapias profiláticas, uma subpopulação dos estudos primários (PREEMPT 1 e PREEMPT 2). Embora essa subpopulação seja o foco da incorporação, sabe-se de dados específicos deste subgrupo são mais difíceis de serem encontrados na literatura. Por este motivo, a busca na literatura foi realizada considerando a população geral com MC e somente ECRs. Esta abordagem também foi adotada no processo de avaliação pela NICE no Reino Unido. No mais, estudos observacionais de segurança e efetividade serão incluídos como evidências adicionais para complementar os dados apresentados na RSL desde que forneçam Informações relevantes sobre a eficácia da TBA na população-alvo. Exclusão: - Revisões sistemáticas da literatura com/sem metanálise, estudos clínicos de braço único, editoriais, relato ou série de casos, resumos de congressos, estudos conduzidos em animais e/ou células, revisões narrativas, artigos de opinião e/ou comentários, protocolos de pesquisa e/ou estudos piloto com ausência de resultados e diretrizes; - Estudos sem acesso ao texto na íntegra; - Estudos com população pediátrica (< 18 anos); - Estudos que adotaram medicamentos profiláticos orais como comparadores.	Parcialmente adequado. Os critérios não respondem diretamente à população-alvo da incorporação, composta por pacientes previamente tratados com pelo menos três terapias profiláticas. A busca e a elegibilidade foram estruturadas para a população geral com migrânea crônica, enquanto a população ≥ 3TP corresponde a uma subpopulação dos estudos PREEMPT I e II. Assim, os resultados utilizados para a população-alvo dependem de análises de subgrupo/dados não publicados, com limitações de transparência, rastreabilidade e reprodutibilidade. Além disso, a inclusão foi restrita a publicações completas em inglês ou português, sem justificativa para tal limitação. Essas restrições podem aumentar o risco de viés de seleção e perda de evidências potencialmente relevantes. A exclusão de estudos com população pediátrica é adequada, considerando que a indicação proposta se refere a adultos. Já a exclusão de estudos com medicamentos profiláticos orais como comparadores é compreensível em relação ao comparador definido na pergunta, mas limita a avaliação comparativa frente a alternativas terapêuticas ativas potencialmente relevantes para o contexto clínico. Por fim, a inclusão de estudos observacionais como evidência adicional pode ser útil para complementar dados de efetividade e segurança no mundo real, mas deveria estar descrita de forma mais clara e separada da revisão principal de ECRs.
Estudos incluídos	Foram incluídas 13 publicações referentes aos estudos PREEMPT 1 e PREEMPT 2, incluindo as publicações principais dos ECRs pivotais, análises agrupadas, análises secundárias e análises pós-hoc.	Parcialmente adequado. Embora tenham sido incluídas 13 publicações, elas se referem aos mesmos dois estudos pivotais, PREEMPT 1 e PREEMPT 2, incluindo publicações principais, análises agrupadas, análises secundárias e análises pós-hoc. A inclusão dos ECRs principais é adequada, mas as publicações derivadas não representam evidências

		independentes e devem ser interpretadas como complementares. É necessário diferenciar claramente os resultados provenientes dos ECRs primários daqueles oriundos de análises agrupadas ou pós-hoc, especialmente para a população-alvo $\geq 3TP$, cujos dados específicos não foram publicados.
--	--	---

Fonte: Elaborado pelos autores com base no dossiê

7.2 Evidências incluídas pelo demandante

No Quadro 3, apresenta-se uma visão geral das evidências incluídas pelo demandante, bem como as justificativas para sua não inclusão pelo parecerista na análise.

Quadro 3 Evidências incluídas pelo demandante e análise crítica do parecerista

Estudo	Incluída pelo demandante	Elegível para o PICOS	Decisão do parecerista	Justificativa
Aurora et al., 2010 (PREEMPT 1) (16)	Sim	Sim	Manter na análise	ECR fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. É uma das duas fontes primárias de evidência do programa PREEMPT. Embora tenha incluído pacientes com migrânea crônica em geral, e não especificamente $\geq 3TP$, deve ser mantido como evidência primária, reconhecendo-se a aplicabilidade indireta para a população-alvo.
Diener et al., 2010 (PREEMPT 2) (17)	Sim	Sim	Manter na análise	ECR fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. É uma das duas fontes primárias de evidência do programa PREEMPT. Embora tenha incluído pacientes com migrânea crônica em geral, e não especificamente $\geq 3TP$, deve ser mantido como evidência primária, reconhecendo-se a aplicabilidade indireta para a população-alvo.
Dodick et al., 2010 (Análise agrupada) (18)	Sim	Não	Não considerar como estudo independente na síntese da evidência	Análise agrupada de ECRs já incluídos na revisão. Não corresponde a estudo primário independente e não apresenta os desfechos de interesse separadamente por ECR, impedindo a extração por estudo individual e a avaliação da consistência dos resultados. A população avaliada também não corresponde integralmente à PICO, pois inclui adultos com migrânea crônica em geral, e não especificamente pacientes com falha, intolerância ou contraindicação a pelo menos três terapias profiláticas prévias.
Aurora et al., 2011 (Análise agrupada) (19)	Sim	Não	Não considerar como estudo independente na síntese da evidência	Análise agrupada de ECRs já incluídos na revisão. Não corresponde a estudo primário independente e não apresenta os desfechos de interesse separadamente por ECR, impedindo a extração por estudo individual e a avaliação da consistência dos resultados. A população avaliada também não corresponde integralmente à PICO, pois inclui adultos com migrânea crônica em geral, e não especificamente pacientes com falha, intolerância ou contraindicação a pelo menos três terapias profiláticas prévias.
Lipton et al., 2011 (20)	Sim	Não	Não considerar como estudo	Análise agrupada de ECRs já incluídos na revisão. Não corresponde a estudo primário independente e não

			independente na síntese da evidência	apresenta os desfechos de interesse separadamente por ECR, impedindo a extração por estudo individual e a avaliação da consistência dos resultados. A população avaliada também não corresponde integralmente à PICO, pois inclui adultos com migrânea crônica em geral, e não especificamente pacientes com falha, intolerância ou contraindicação a pelo menos três terapias profiláticas prévias.
Aurora et al., 2014 (21)	Sim	Não	Não considerar como estudo independente na síntese da evidência	Análise secundária de pacientes que completaram os ciclos de tratamento do programa PREEMPT. Por incluir subconjunto de participantes que completaram o seguimento, pode estar sujeita a viés de seleção e não deve substituir a análise randomizada principal.
Diener et al., 2014 (22)	Sim	Não	Não considerar como estudo independente na síntese da evidência	Análise agrupada de ECRs já incluídos na revisão. Não corresponde a estudo primário independente e não apresenta os desfechos de interesse separadamente por ECR, impedindo a extração por estudo individual e a avaliação da consistência dos resultados. A população avaliada também não corresponde integralmente à PICO, pois inclui adultos com migrânea crônica em geral, e não especificamente pacientes com falha, intolerância ou contraindicação a pelo menos três terapias profiláticas prévias.
Lipton et al., 2016 (23)	Sim	Não	Não considerar como estudo independente na síntese da evidência	Análise agrupada de ECRs já incluídos na revisão. Não corresponde a estudo primário independente e não apresenta os desfechos de interesse separadamente por ECR, impedindo a extração por estudo individual e a avaliação da consistência dos resultados. A população avaliada também não corresponde integralmente à PICO, pois inclui adultos com migrânea crônica em geral, e não especificamente pacientes com falha, intolerância ou contraindicação a pelo menos três terapias profiláticas prévias.
Matharu et al., 2017 (24)	Sim	Não	Não considerar como estudo independente na síntese da evidência	Análise pós-hoc agrupada dos estudos PREEMPT. Por avaliar subgrupos/desfechos derivados após os estudos principais, deve ser interpretada como exploratória, com menor robustez inferencial.
Dodick et al., 2019 (25)	Sim	Não	Não considerar como estudo independente na síntese da evidência	Análise pós-hoc dos estudos PREEMPT, voltada ao início do efeito ao longo dos ciclos de tratamento. Não representa novo estudo randomizado independente e pode ter maior risco de achados exploratórios.
Diener et al., 2020 (26)	Sim	Não	Não considerar como estudo independente na síntese da evidência	Análise pós-hoc com dados agrupados do PREEMPT, avaliando desfechos adicionais de impacto, qualidade de vida ou gravidade. Deve ser considerada complementar, sem dupla contagem dos participantes.
Silberstein et al., 2020 (27)	Sim	Não	Não considerar como estudo independente na síntese da evidência	Análise pós-hoc estratificada por respondedores e não respondedores. A estratificação após randomização pode introduzir perda de comparabilidade entre grupos, devendo ser interpretada com cautela.
Silberstein et al., 2024 (28)	Sim	Não	Não considerar como estudo independente na síntese da evidência	Análise agrupada de ECRs já incluídos na revisão. Não corresponde a estudo primário independente e não apresenta os desfechos de interesse separadamente por ECR, impedindo a extração por estudo individual e a avaliação da consistência dos resultados. A população avaliada também não corresponde integralmente à

				PICO, pois inclui adultos com migrânea crônica em geral, e não especificamente pacientes com falha, intolerância ou contraindicação a pelo menos três terapias profiláticas prévias.
--	--	--	--	--

Fonte: Elaborado pelos autores

Nota: As publicações derivadas do programa PREEMPT podem ser consideradas úteis como evidência complementar, mas não como estudos independentes na análise principal. A base primária de evidência randomizada é composta pelos estudos PREEMPT 1 e PREEMPT 2. As análises agrupadas, secundárias e pós-hoc podem apoiar a interpretação de desfechos específicos, mas devem ser avaliadas com cautela devido à sobreposição de participantes, à ausência de independência estatística e, em alguns casos, ao caráter exploratório das análises.

Relatório Preliminar

7.3 Evidência clínica apresentada pelo parecerista

Os principais aprimoramentos metodológicos implementados nesta análise foram:

- Reavaliação da aplicabilidade da evidência à população-alvo da incorporação, considerando que a pergunta de pesquisa do demandante delimitou adequadamente pacientes adultos com migrânea crônica previamente tratados com pelo menos três terapias profiláticas ($\geq 3TP$), mas os ECRs PREEMPT I e II foram conduzidos na população geral com migrânea crônica. Assim, os resultados específicos para a população $\geq 3TP$ dependem de análise de subgrupo não publicada, com limitações de transparência, rastreabilidade e aplicabilidade direta.
- Revisão da estratégia de busca, com atualização formal das buscas em 04 de maio de 2026 e ampliação das fontes consultadas, incluindo Embase, utilização de termos controlados específicos das bases de dados, como MeSH e Emtree, e ausência de restrição de idioma, a fim de aumentar a sensibilidade e a reprodutibilidade na identificação de estudos relevantes.
- Padronização e ampliação dos critérios de elegibilidade, com exclusão da restrição de idioma anteriormente aplicada e distinção entre a revisão principal de ECRs e evidências complementares.
- Separação entre evidência confirmatória e evidência exploratória/complementar, distinguindo claramente os resultados oriundos dos ECRs primários publicados daqueles provenientes de análises agrupadas, análises de subgrupo, estudos de extensão e dados não publicados do subgrupo $\geq 3TP$.
- Maior transparência na avaliação dos dados não publicados do subgrupo $\geq 3TP$, incluindo descrição da origem dos dados, definição do subgrupo, métodos analíticos, desfechos avaliados e limitações quanto à rastreabilidade e reprodutibilidade.
- Reavaliação do risco de viés, por desfecho e por estudo.
- Não consideração das análises agrupadas, secundárias e pós-hoc como estudos independentes na síntese principal, de modo a evitar sobreposição de dados, dupla contagem e confusão entre evidência comparativa principal e evidência complementar de segurança, durabilidade do efeito e subgrupos. A seguir, são apresentados os ajustes realizados na seleção dos estudos e a reavaliação crítica das evidências incluídas.

7.4 Pergunta de pesquisa

O acrônimo PICOS foi estruturado com foco na identificação de ensaios clínicos randomizados, e a estratégia de busca foi elaborada a partir dos elementos da pergunta de pesquisa. A estratégia de busca completa encontra-se descrita no Apêndice 2. As buscas foram conduzidas em 04 de maio de 2026 nas bases MEDLINE, via PubMed; LILACS, via BVS; Embase, via Elsevier; e CENTRAL, via Cochrane Library, totalizando 1.372 referências identificadas (Figura 1).

Todas as etapas do processo de seleção foram realizadas de forma independente por dois pesquisadores, com auxílio da plataforma Rayyan (29).

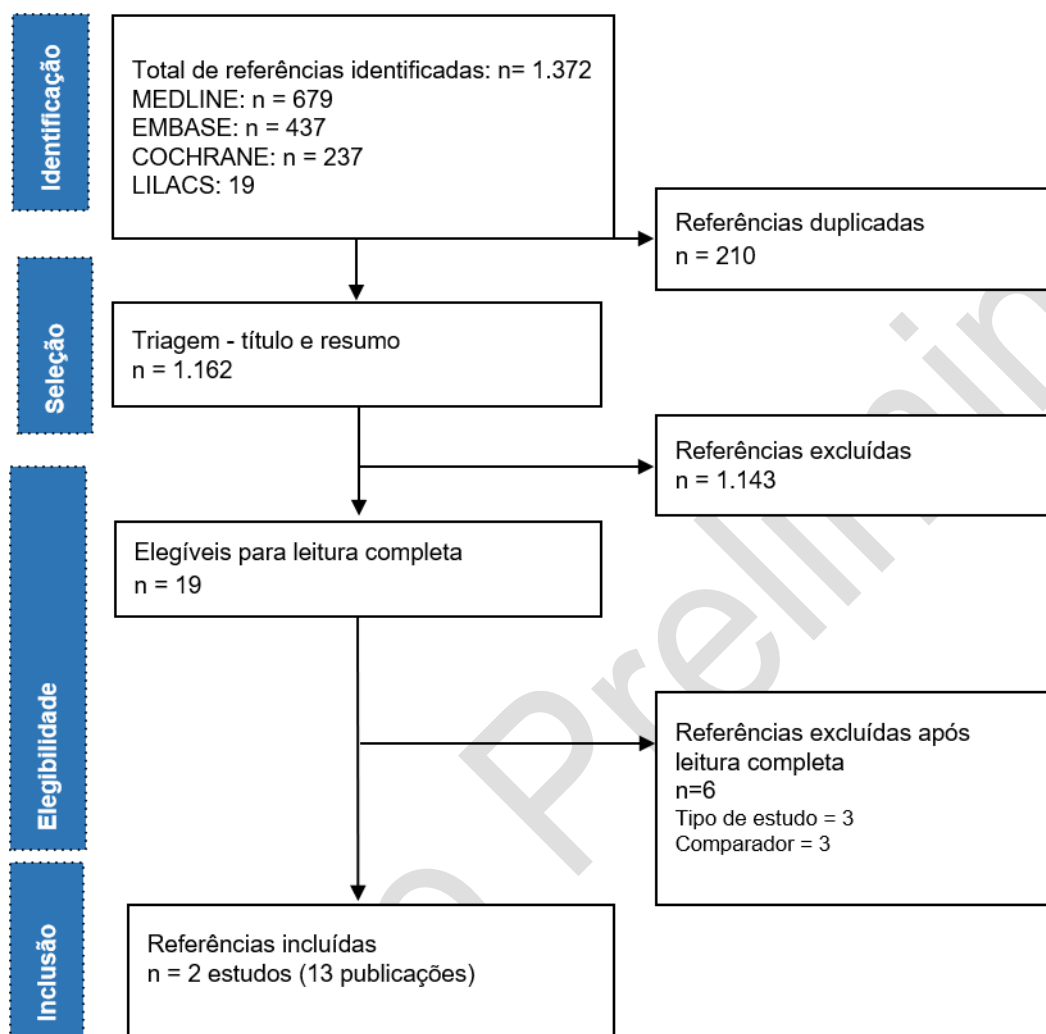


Figura 1 Fluxograma Prisma
Fonte: Elaborado pelos autores

7.4.1 Descrição do estudo selecionado

Nenhum estudo respondeu diretamente à pergunta de pesquisa, pois os estudos incluídos avaliaram predominantemente pacientes adultos com migrânea crônica em geral, e não especificamente a população-alvo previamente tratada com pelo menos três terapias profiláticas (≥ 3 TP). Contudo, os estudos PREEMPT 1 (16) e PREEMPT 2 (30) incluíram participantes com características compatíveis com uma população de difícil tratamento, incluindo elevada frequência de falha prévia a tratamentos profiláticos, intolerância terapêutica e uso excessivo de medicação aguda. No Quadro 4 são apresentadas as características dos dois estudos incluídos tanto pelo demandante quanto pelo NATS.

Quadro 4 Característica dos estudos incluídos

Autor, Ano	Delineamento	População (n)	Intervenção (n)	Comparador (n)	Desfechos analisados	Tempo de seguimento
Aurora et al., 2010 (PREEMPT 1) (16)	ECR fase III, multicêntrico, duplo-cego, paralelo, controlado por placebo, com fase duplo-cega de 24 semanas seguida de fase aberta de 32 semanas.	Adultos de 18 a 65 anos com migrânea crônica. Para randomização, os participantes deveriam apresentar dados diários em pelo menos 20 de 28 dias, ≥ 15 dias de cefaleia, com cefaleia contínua por ≥ 4 horas, sendo pelo menos 50% dos dias classificados como migrânea ou provável migrânea, além de ≥ 4 episódios distintos de cefaleia. Foram excluídos pacientes com outras cefaleias primárias/secundárias, uso recente de profiláticos, exposição prévia a toxina botulínica e condições clínicas relevantes. (n= 679)	Onabotulinumtoxin A 155 U a 195 U , aplicada por injeções intramusculares a cada 12 semanas. Na fase duplo-cega, foram realizados dois ciclos de tratamento. (n=341)	Placebo injetável, seguindo o mesmo esquema de aplicação (n=338)	Desfecho primário: Mudança média na frequência de episódios de dor de cabeça na semana 24. Desfechos secundários: Frequência de dias com dor de cabeça; Frequência de dias com migrânea; Frequência de episódios de migrânea; Uso geral de medicação aguda para dor de cabeça Outras análises definidas previamente: Escore total do HIT-6; MSQ v.2; <i>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire</i>; Média diária do HIS, <i>Headache Impact Score</i> Segurança:	24 semanas de fase duplo-cega; 56 semanas no total, incluindo fase aberta.

					Qualquer evento adverso; Evento adverso relacionado ao tratamento; Evento adverso grave; Evento adverso grave relacionado ao tratamento; Descontinuação por evento adverso; Óbito	
Diener et al., 2010 (PREEMPT 2) (17)	ECR fase III, multicêntrico, duplo-cego, paralelo, controlado por placebo, com fase duplo-cega de 24 semanas seguida de fase aberta de 32 semanas.	Adultos de 18 a 65 anos com migrânea crônica. Os critérios de elegibilidade foram semelhantes aos do PREEMPT 1: ≥ 15 dias de cefaleia em 28 dias, cefaleia contínua por ≥ 4 horas, pelo menos 50% dos dias com migrânea ou provável migrânea e ≥ 4 episódios distintos de cefaleia. (n=705)	Onabotulinumtoxina 155 U a 195 U, aplicada por injeções intramusculares a cada 12 semanas. Na fase duplo-cega, foram realizados dois ciclos de tratamento (n=347)	Placebo injetável, seguindo o mesmo esquema de aplicação. (n=358)	Desfecho primário: Mudança média na frequência de dias com dor de cabeça por 28 dias, da linha de base até as semanas 21–24. Desfechos secundários: Frequência de dias com migrânea; Frequência de dias com dor de cabeça moderada/severa; Total mensal acumulado de horas de dor de cabeça em dias com dor; Proporção de pacientes com HIT-6 ≥ 60; Frequência de episódios de dor de cabeça	24 semanas de fase duplo-cega; 56 semanas no total, incluindo fase aberta.

					Outras análises definidas previamente: Uso geral de medicação aguda para dor de cabeça, todas as categorias; Escore total do HIT-6; MSQ v2.1, <i>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire</i>; Média diária do HIS, <i>Headache Impact Score</i> Segurança: Qualquer evento adverso; Evento adverso relacionado ao tratamento; Evento adverso grave; Evento adverso grave relacionado ao tratamento; Descontinuação por evento adverso; Óbito.	
--	--	--	--	--	---	--

Fonte: Elaborado pelos autores

7.4.1.2 Avaliação do risco de viés

O demandante apresentou a avaliação de risco de viés por desfecho e a classificação de “algumas preocupações” em D4 é plausível para os desfechos de eficácia autorrelatados, como frequência de dias com dor de cabeça e dias com migrânea. A classificação como “algumas preocupações” no D4 não decorre apenas do caráter autorrelatado do desfecho, mas da combinação entre desfecho subjetivo/autorrelatado e possibilidade de percepção da intervenção recebida em razão de efeitos locais da TBA. Ainda assim, essa limitação não foi considerada suficiente para alto risco de viés, pois os estudos utilizaram placebo injetável, mascaramento formal e diário padronizado. Para o desfecho de segurança, coletado sistematicamente na fase duplo-cega, o domínio de mensuração poderia ser considerado de baixo risco. Além disso, o demandante apresentou a avaliação do risco para análise agrupada dos estudos PREEMPT 1 e 2 (16,17); seria mais transparente e recomendado apresentar também os julgamentos por estudo primário. A reavaliação do risco de viés por estudo e por desfecho primário (crítico) elegidos nessa análise é apresentada na Figura 2 e a análise do demandante no Apêndice 1.

Adicionalmente, o demandante utilizou informações sobre tamanho amostral e poder estatístico como parte da justificativa de validade interna dos estudos. Embora esses aspectos sejam relevantes para a interpretação dos resultados, eles não correspondem diretamente a critérios de julgamento do risco de viés na ferramenta RoB 2 (31), estando mais relacionados à avaliação da precisão das estimativas no domínio de imprecisão do GRADE (32).

Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
PREEMPT 1a	Frequência de dias com dor de cabeça	+	+	+	!	+	!	+ baixo ! -
PREEMPT 1b	Frequência de dias com migrânea	+	+	+	!	+	!	
PREEMPT 1c	Incidência de eventos adversos gerais	+	+	+	+	+	+	
PREEMPT 1e	Impacto funcional ou incapacidade (HIT-6)	+	+	+	!	+	+	D1 processo de randomização D2 desvios da intervenção D3 dados de desfecho faltante D4 mensuração do desfecho D5 seleção do resultado reportado
PREEMPT 1f	Incidência de eventos adversos graves	+	+	+	+	+	+	
PREEMPT 1c	Descontinuação por eventos adversos	+	+	+	+	+	+	
PREEMPT 2a	Frequência de dias com dor de cabeça	+	+	+	!	+	!	
PREEMPT 2b	Frequência de dias com migrânea	+	+	+	!	+	!	
PREEMPT 2c	Incidência de eventos adversos gerais	+	+	+	+	+	+	
PREEMPT 2d	Impacto funcional ou incapacidade (HIT-6)	+	+	+	!	+	+	
PREEMPT 2e	Incidência de eventos adversos graves	+	+	+	+	+	+	
PREEMPT 2f	Descontinuação por eventos adversos	+	+	+	+	+	+	

Figura 2 Risco de viés realizado pelo NATS.

Fonte: Elaborado pelos autores

Resultados

Essa análise crítica priorizou os desfechos primários de eficácia e segurança, que serão apresentados a seguir, com a devida medida de efeito e IC de 95%, bem como sua interpretação clínica.

Desfechos de eficácia

- Frequência de dias com dor de cabeça por mês

A TBA provavelmente reduz a frequência de dias com dor de cabeça por mês em comparação ao placebo em adultos com migrânea crônica (DM -1,86 dias/mês; IC95% -2,56 a -1,17; 2 ECRs; 1.384 participantes; moderada certeza da evidência) (Figura 3).

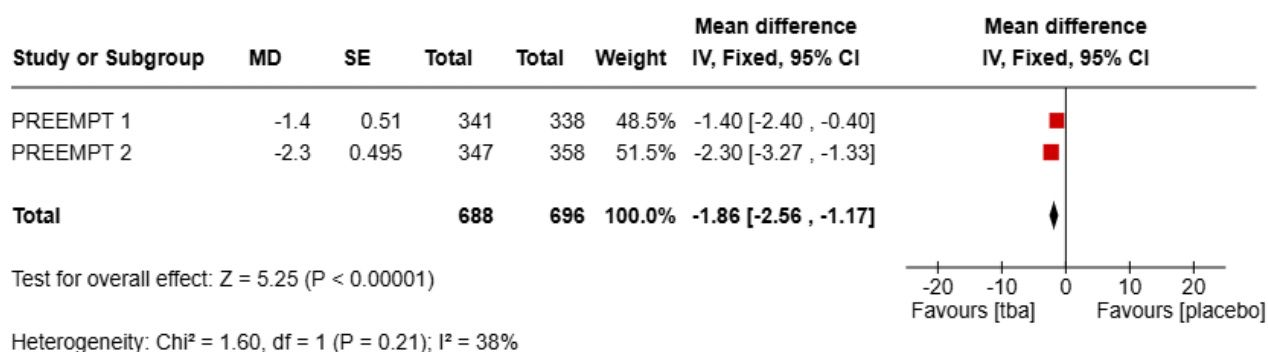


Figura 3 Metanálise desfecho - Frequência de dias com dor de cabeça por mês

Fonte: Elaborado pelos autores através do software RevMan Web

- Frequência de dias com migrânea por mês

A TBA provavelmente reduz a frequência de dias com migrânea por mês em comparação ao placebo em adultos com migrânea crônica (DM -1,96 dias/mês; IC95% -2,66 a -1,26; 2 ECRs; 1.384 participantes; moderada certeza da evidência) (Figura 4).

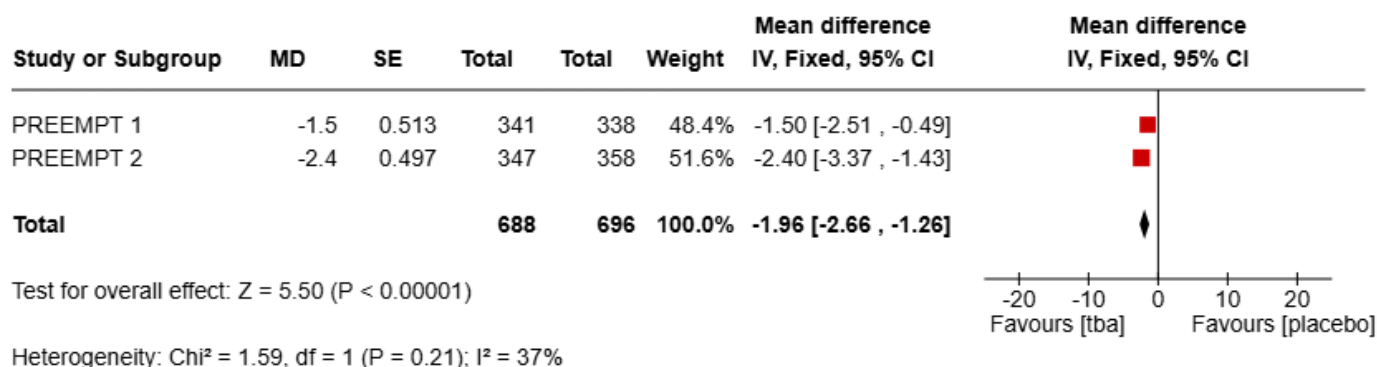


Figura 4 Metanálise desfecho - Frequência de dias com migrânea por mês

Fonte: Elaborado pelos autores através do software RevMan Web

- Impacto funcional ou incapacidade (HIT-6)

A TBA provavelmente melhora o impacto funcional de pacientes adultos com migrânea crônica em comparação ao placebo, visto que um resultado pequeno ou negativo no HIT-6 indica menor impacto/incapacidade (DM -2,40 pontos; IC95% -3,09 a -1,70; 2 ECRs; 1.384 participantes; moderada certeza da evidência) (Figura 5).

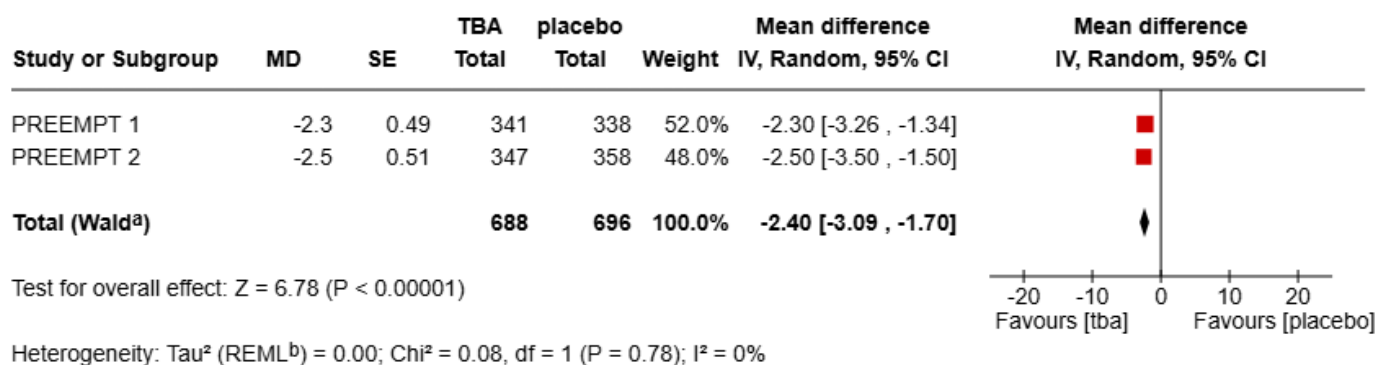


Figura 5 Metanálise desfecho - Impacto funcional ou incapacidade (HIT-6)

Fonte: Elaborado pelos autores através do software RevMan Web

Desfechos de segurança

A incidência de eventos adversos foi relatada como a ocorrência de qualquer evento adverso geral durante a fase duplo-cega dos estudos e representa participantes com pelo menos um evento adverso geral, e não o número total de eventos adversos.

- Eventos adversos gerais

A TBA provavelmente aumenta a incidência de eventos adversos gerais em comparação ao placebo em adultos com migrânea crônica (RR 1,21; IC95% 1,10 a 1,33; 2 ECRs; 1.379 participantes; certeza moderada da evidência). Em termos absolutos, isso corresponde a aproximadamente 11 eventos adversos gerais adicionais por 100 pacientes tratados (Figura 6).

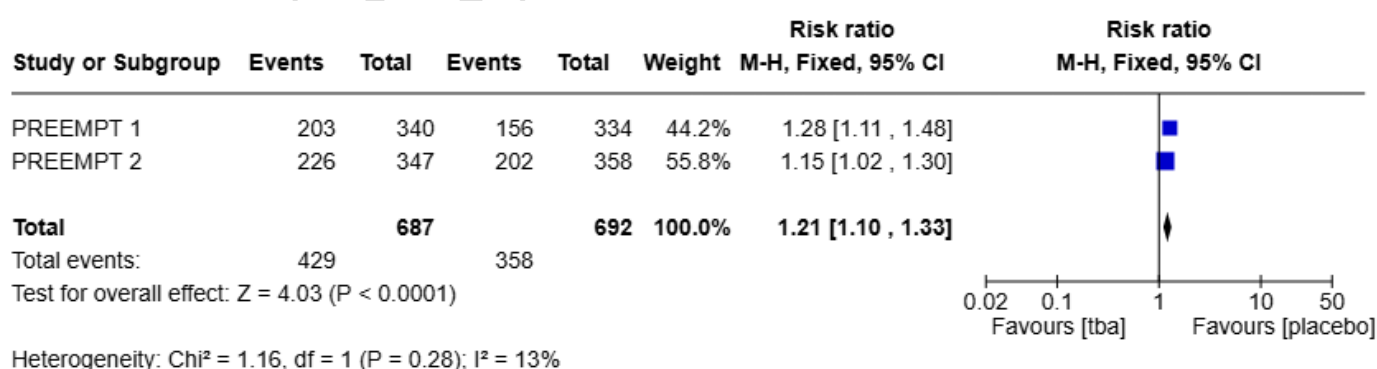
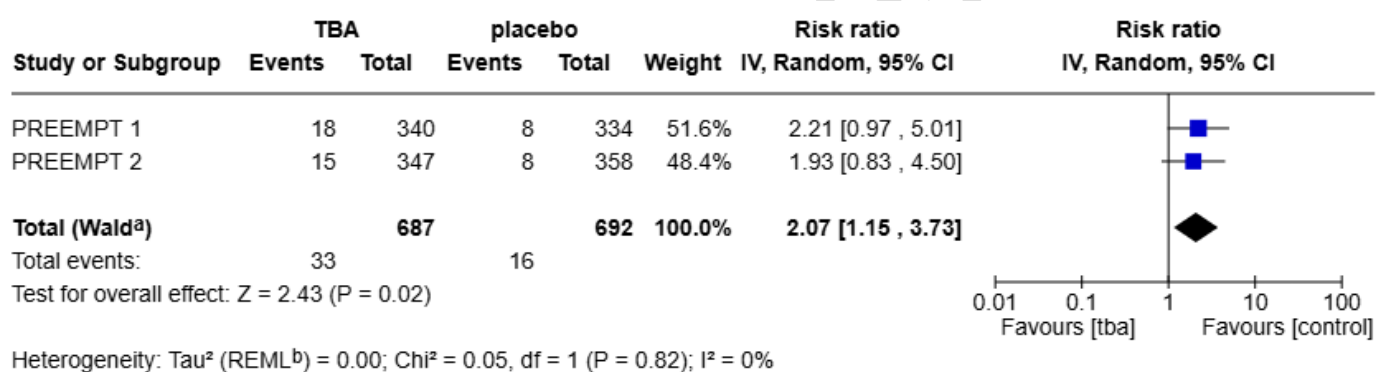


Figura 6 Metanálise desfecho – Eventos adversos gerais

Fonte: Elaborado pelos autores através do software RevMan Web

- Eventos adversos graves

Para eventos adversos graves, considerando os dados publicados da fase duplo-cega dos estudos PREEMPT 1 e PREEMPT 2 (16,17), observou-se maior frequência no grupo tratado com onabotulinumtoxina A em comparação ao placebo. No PREEMPT 1 (16), os eventos adversos graves foram relatados em 18/340 pacientes (5,3%) no grupo onabotulinumtoxina A e em 8/334 pacientes (2,4%) no grupo placebo. Nenhum evento adverso grave foi considerado relacionado ao tratamento. No PREEMPT 2 (17), eventos adversos graves ocorreram em 15/347 pacientes (4,3%) no grupo onabotulinumtoxina A e em 8/358 pacientes (2,2%) no grupo placebo. Nesse estudo, houve um evento adverso grave considerado relacionado ao tratamento no grupo onabotulinumtoxina A, descrito como migrânea com necessidade de hospitalização. De forma agrupada, foram observados 33 eventos adversos graves entre 687 pacientes tratados com onabotulinumtoxina A e 16 eventos entre 692 pacientes no grupo placebo (RR 2,07; IC95% 1,15 a 3,73; certeza moderada da evidência), sugerindo maior risco relativo de eventos adversos graves com onabotulinumtoxina A. Em termos absolutos, a diferença foi de aproximadamente 2,5 eventos adversos graves adicionais por 100 pacientes tratados (Figura 7).



Footnotes

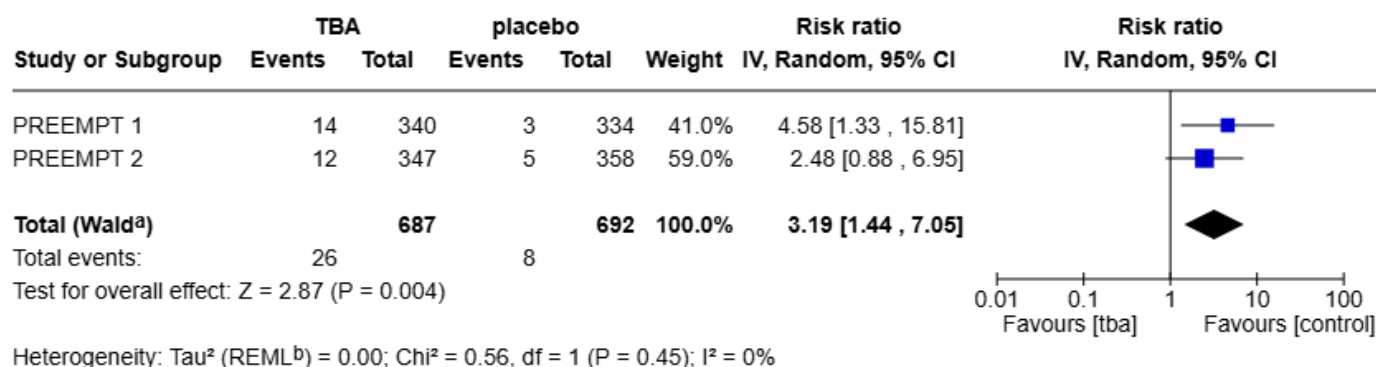
^aCI calculated by Wald-type method.

^bTau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Figura 7 Metanálise desfecho – Eventos adversos graves
Fonte: Elaborado pelos autores através do software RevMan Web

- Descontinuação por eventos adversos

A TBA provavelmente aumenta a descontinuação por eventos adversos em comparação ao placebo (RR 3,19; IC95% 1,44 a 7,05; 2 ECRs; 1.379 participantes; certeza moderada da evidência). Em termos absolutos, isso corresponde a aproximadamente 2,5 descontinuações adicionais por 100 pacientes tratados com TBA, variando de 1 a 7 descontinuações adicionais por 100 pacientes (Figura 8).



Footnotes

^aCI calculated by Wald-type method.

^bTau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Figura 8 Metanálise desfecho – Descontinuação por eventos adversos

Fonte: Elaborado pelos autores através do software RevMan Web

O demandante também apresentou resultados específicos para a população-alvo da proposta, definida como pacientes adultos com migrânea crônica previamente tratados com pelo menos três terapias profiláticas (≥ 3 TP). Esses dados derivam de análise agrupada dos estudos PREEMPT 1 e PREEMPT 2 (16,17) e foram apresentados como dados não publicados (*data-on-file*). O subgrupo ≥ 3 TP incluiu 479 pacientes, sendo 231 alocados para TBA e 248 para placebo na população de intenção de tratar; para os desfechos de segurança, a população analisada foi de 233 pacientes no grupo TBA e 246 no grupo placebo. Os resultados de eficácia na população ≥ 3 TP parecem ser favoráveis à TBA para os dois desfechos primários de eficácia, com maior redução média na frequência de dias com dor de cabeça e de dias com migrânea em 24 semanas. Em relação à segurança, observou-se maior frequência numérica de eventos adversos no grupo TBA (Tabela 2). Apesar desses dados serem diretamente aplicáveis à população-alvo da submissão, sua interpretação deve considerar que se trata de análise de subgrupo agrupada, não publicada em artigo científico revisado por pares, o que limita a transparência, a rastreabilidade e a possibilidade de verificação independente dos métodos analíticos e dos resultados apresentados.

Tabela 2 Resultados dos desfechos primários da análise do subgrupo na população ≥ 3 TP utilizando os dados não publicados enviados pelo demandante.

Desfecho	TBA		Placebo		Medida de efeito	Interpretação
Frequência de dias com dor de cabeça em 24 semanas	Mudança	média: -7,4 dias	Mudança	média: -4,7 dias	DM -2,7 dias; p<0,001	Favorece TBA
Frequência de dias com migrânea em 24 semanas	Mudança	média: -7,1 dias	Mudança	média: -4,4 dias	DM -2,7 dias; p<0,001	Favorece TBA
Eventos adversos - todos os EAs	150/233 (64,4%)		139/246 (56,5%)		RR 1,14	Aumento do risco de EA com o uso da TBA

Fonte: Elaborada pelos autores.

Legenda: DM (diferença média); RR (risco relativo); EA (evento adverso)

7.4.1.3 Avaliação da certeza da evidência (GRADE)

Para o julgamento da imprecisão, consideraram-se a amplitude do intervalo de confiança, sua relação com a linha de ausência de efeito e a estabilidade da direção do efeito. Nos desfechos de frequência de dias com dor de cabeça e frequência de dias com migrânea, os intervalos de confiança permaneceram inteiramente favoráveis à TBA, sem cruzar a linha de ausência de efeito.

Para eventos adversos gerais, adotou-se como limiar decisório de dano clinicamente importante o aumento absoluto de 5 eventos adversos adicionais por 100 pacientes tratados. Esse limiar foi definido de forma conservadora, considerando tratar-se de desfecho de segurança, ainda que composto predominantemente por eventos leves ou moderados. A imprecisão não foi considerada grave, uma vez que a estimativa e seu intervalo de confiança foram compatíveis com aumento clinicamente relevante de eventos adversos.

De modo geral, a certeza da evidência para os desfechos primários foi classificada como moderada, principalmente devido à evidência indireta. Esse rebaixamento decorreu do fato de os estudos PREEMPT 1 e PREEMPT 2 (16,17) terem avaliado adultos com migrânea crônica em geral, enquanto a população-alvo da proposta de incorporação corresponde a pacientes previamente tratados com pelo menos três terapias profiláticas. A Tabela 3 apresenta os detalhes da avaliação da certeza da evidência dos desfechos primários elaborada pelo NATS. O julgamento apresentado pelo demandante encontra-se no Apêndice 1.

7.4.1.4 Evidências complementares no subgrupo $\geq 3TP$

Como evidência complementar, foram identificados estudos observacionais de mundo real em pacientes com migrânea crônica e histórico de falha, intolerância ou contraindicação a pelo menos três terapias profiláticas. Esses estudos foram analisados separadamente da evidência principal, uma vez que apresentam delineamento observacional e ausência de comparação randomizada. Assim, seus achados devem ser interpretados como dados complementares de prática clínica, sem substituir a evidência comparativa proveniente dos ensaios clínicos randomizados.

No estudo prospectivo de Khalil et al., (33) conduzido no Reino Unido, foram incluídos 284 adultos com migrânea crônica tratados com toxina botulínica A segundo o protocolo PREEMPT, dos quais 254 tinham dados completos. Quase todos os pacientes, 94,4%, haviam utilizado pelo menos três terapias profiláticas previamente, com falha por falta de eficácia ou eventos adversos intoleráveis. Após o tratamento, 32% dos pacientes apresentaram redução de pelo menos 50% nos dias com dor de cabeça e 50% tiveram redução de pelo menos 50% nos dias com migrânea. Também foram observadas reduções significativas nos dias com dor de cabeça, dias com migrânea, uso de medicamentos para dor, uso de triptanos e dias perdidos de trabalho ($p < 0,001$) (33).

Outro estudo prospectivo, de Andreou et al. (34), avaliou 200 pacientes tratados conforme os critérios do NICE, ou seja, pacientes com migrânea crônica que haviam falhado ou não tolerado pelo menos três terapias profiláticas. Após dois ciclos de tratamento, houve redução dos dias com dor de cabeça de 24,0 para 11,3 dias/mês, dos dias com migrânea de 13,0 para 5,0 dias/mês, e do uso de tratamento abortivo de 9,0 para 5,0 dias/mês. Também

houve melhora no HIT-6, de 70 para 64 pontos, e cerca de dois terços dos pacientes atingiram resposta clínica. Os eventos adversos foram classificados como leves ou moderados, e nenhum paciente respondedor descontinuou o tratamento por evento adverso.

Na Austrália, Stark et al. (35) conduziram estudo retrospectivo com 211 pacientes elegíveis ao sistema nacional de reembolso, todos com resposta inadequada, intolerância ou contraindicação a pelo menos três medicamentos profiláticos. Após dois ciclos, 74% dos pacientes atingiram redução de pelo menos 50% nos dias com dor de cabeça. A redução média nos dias com dor de cabeça foi de -14,7 dias/mês após dois ciclos e -16,9 dias/mês no acompanhamento final. Também houve melhora do HIT-6, com redução média de -11,7 pontos após dois ciclos e -11,8 pontos no acompanhamento final, além de redução dos dias perdidos de trabalho ou estudo.

Em conjunto, esses estudos provavelmente sugerem que os benefícios observados nos ensaios PREEMPT podem ser reproduzidos em contexto de mundo real em pacientes mais refratários, com falha prévia a pelo menos três terapias profiláticas. Entretanto, por serem estudos observacionais, em geral sem grupo comparador, seus resultados devem ser interpretados como evidência complementar, não substituindo a evidência comparativa proveniente dos ensaios clínicos randomizados.

Tabela 3 GRADE realizada pelo NATS

Desfechos	Nº dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação / disseminação	[TAB]	[placebo]	Medida de efeito (95% IC)	Absoluto (95% IC)	Certeza geral da evidência
Frequência de dias com dor de cabeça por mês em 24 semanas	2 ECRs; 1.384 participantes	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	-	-	DM -1,86 dias/mês IC95% -2,56 a -1,17	1,86 dia com dor de cabeça a menos por mês com TBA em comparação ao placebo IC95% 1,17 a 2,56 a menos	Moderada ⊕⊕⊕○

Desfechos	Nº dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação / disseminação	[TAB]	[placebo]	Medida de efeito (95% IC)	Absoluto (95% IC)	Certeza geral da evidência
Frequência de dias com migrânea	2 ECRs; 1.384 participantes	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	-	-	DM -1,96 dias/mês IC95% -2,66 a -1,26;	1,96 dia com dor de cabeça a menos por mês com TBA em comparação ao placebo IC95% 1,26 a 2,66 a menos	Moderada ⊕⊕⊕○

Desfechos	Nº dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação / disseminação	[TAB]	[placebo]	Medida de efeito (95% IC)	Absoluto (95% IC)	Certeza geral da evidência
Impacto funcional da migrânea crônica	2 ECRs; 1.384 participantes	Não grave	Não grave	grave ^a	não grave	Nenhum	-	-	DM -2,40 pontos; IC95% -3,09 a -1,70	-	Moderada ⊕⊕⊕○
EA gerais	2 ECRs; 1.379 participantes	Não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	429/687 participantes com EA — 62 por 100	358/692 participantes com EA — 52 por 100	RR 1,21 IC95% 1,10 a 1,33	11 eventos adversos a mais por 100 pacientes tratados IC95% 5 a 17 a mais	Moderada ⊕⊕⊕○
EA grave	2 ECRs; 1.379 participantes	Não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	33/687 participantes com EA — 5 por 100	16/692 participantes com EA — 2 por 100	RR 2,07; IC95% 1,15 a 3,73	2,5 eventos adicionais por 100; IC95% 0,3 a 6,3 adicionais	Moderada ⊕⊕⊕○
Descontinuação relacionada a eventos adversos	2 ECRs; 1.379 participantes	Não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	26/687 participantes com EA — 4 por 100	8/692 participantes com EA — 1 por 100	RR 3,19; IC95% 1,44 a 7,05	2,5 descontinuações adicionais por 100; IC95% 0,5 a 7,0 adicionais	Moderada ⊕⊕⊕○

Legenda: EA – Eventos adversos; ECR – Ensaio clínico randomizado; TAB – Toxina botulínica A; IC – intervalo de confiança; DM – Diferença de média; Fonte: Elaborada pelos autores.

Justificativas:

a. Rebaixado em 1 nível por evidência indireta. A pergunta de incorporação é para pacientes com migrânea crônica previamente tratados com pelo menos três terapias profiláticas (≥ 3 TP). No entanto, os estudos publicados PREEMPT 1 e 2 incluíram adultos com migrânea crônica em geral, sem restringir a inclusão à população ≥ 3 TP. Portanto, houve rebaixamento por aplicabilidade indireta. b. Os estudos relatam o uso de onabotulinumtoxina A 155–195 U *versus* placebo em adultos com migrânea crônica, mas não como população formal ≥ 3 TP.

7.5 Consideração da evidência

A evidência clínica publicada para TBA no tratamento profilático da migrânea crônica para pacientes previamente tratados com pelo menos três terapias profiláticas deriva principalmente de dois ensaios clínicos randomizados de fase III, PREEMPT 1 e PREEMPT 2 (16,17), que compararam TBA com placebo em adultos com migrânea crônica. Esses estudos, entretanto, não foram desenhados especificamente para a população-alvo desta proposta e por esse motivo, a evidência publicada foi considerada indiretamente aplicável à população $\geq 3TP$.

Nos desfechos primários de eficácia avaliados pelo NATS, a TBA provavelmente reduz a frequência de dias com dor de cabeça e de dias com migrânea por mês em comparação ao placebo. Para a frequência de dias com dor de cabeça, a metanálise mostrou redução média de 1,86 dia/mês em favor da TBA (DM -1,86; IC95% -2,56 a -1,17). Para frequência de dias com migrânea, observou-se redução média de 1,96 dia/mês em favor da TBA (DM -1,96; IC95% -2,66 a -1,26). A TBA também provavelmente reduz o impacto funcional da migrânea crônica em comparação ao placebo, medido pelo HIT-6, com diferença média de -2,40 pontos (IC95% -3,09 a -1,70). A certeza da evidência para esses desfechos foi classificada como moderada, com rebaixamento por evidência indireta.

Em relação à segurança, a TBA provavelmente aumenta a ocorrência de eventos adversos gerais, eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos em comparação ao placebo. Eventos adversos gerais foram observados em 429/687 participantes no grupo TBA e em 358/692 participantes no grupo placebo, correspondendo a RR 1,21 (IC95% 1,10 a 1,33), ou aproximadamente 11 eventos adversos gerais adicionais por 100 pacientes tratados. Para eventos adversos graves, também se observou aumento no grupo TBA (RR 2,07; IC95% 1,15 a 3,73), equivalente a cerca de 2,5 eventos adversos graves adicionais por 100 pacientes tratados. Entre os eventos adversos graves relatados, apenas um foi considerado relacionado ao tratamento, descrito como migrânea com necessidade de hospitalização no grupo TBA. A TBA também provavelmente aumenta a descontinuação por eventos adversos (RR 3,19; IC95% 1,44 a 7,05), correspondendo a aproximadamente 2,5 descontinuações adicionais por 100 pacientes tratados. A certeza da evidência para os desfechos de segurança foi classificada como moderada, com rebaixamento por evidência indireta.

Por fim, o demandante apresentou dados específicos da população $\geq 3TP$ a partir de análise agrupada dos estudos PREEMPT (16,17). Esses dados são mais diretamente aplicáveis à população-alvo da proposta, mas não foram publicados em artigo científico revisado por pares e não puderam ser verificados por busca bibliográfica independente. Portanto, foram considerados relevantes como evidência complementar, mas com limitações importantes de transparência, rastreabilidade e verificabilidade independente.

De modo geral, a evidência sugere que a TBA provavelmente proporciona benefício na redução da frequência de dias com dor de cabeça e dias com migrânea, ao custo de maior ocorrência de eventos adversos gerais. A certeza da evidência foi considerada moderada para os desfechos primários avaliados com base nos estudos publicados, principalmente devido à evidência indireta em relação à população $\geq 3TP$.

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

A avaliação econômica e o impacto orçamentário apresentados a seguir consideram as informações fornecidas pelo demandante e revisadas pelo NATS COCHRANE BRAZIL.

8.1. Avaliação econômica

A avaliação econômica mostra as principais características do modelo econômico para avaliar a toxina botulínica associada aos cuidados de suporte no tratamento de pacientes com migrânea crônica (MC) que foram previamente tratados com pelo menos três terapias profiláticas no SUS (Quadro 5).

Quadro 5 Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Intervenção: Toxina botulínica A associada aos melhores cuidados de suporte Comparadores: Ausência de terapia de suporte associada aos melhores cuidados de suporte.	Parcialmente adequado. O demandante, ao descrever o manejo utilizado nos melhores cuidados de suporte, mencionou apenas a utilização de ibuprofeno para o tratamento das crises agudas de MC.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes com MC que foram previamente tratados com pelo menos três terapias profiláticas, notadamente pacientes que apresentaram resposta inadequada, intolerância ou contraindicação a pelo menos três terapias profiláticas.	Adequado. A população apresentada pelo demandante é adequada, entretanto, apresenta uma inconsistência com a realidade assistencial no SUS.
Desfecho(s) de saúde utilizados	AVAQ incrementais	Adequado.
Horizonte temporal	5 anos	Parcialmente adequado. O horizonte de 5 anos é justificável pela cronicidade da doença, mas aumenta a incerteza do modelo e provavelmente favorece a razão de custo-utilidade da TBA; por isso, deve ser tratado como uma escolha parcialmente adequada, dependente de validação por cenários conservadores. Validação de cenários não apresentada pelo demandante.
Taxa de desconto	5% para custos e qualidade de vida	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde, e uma análise com a perspectiva da sociedade.	Adequado.
Medidas da efetividade	Anos de Vida ajustados por qualidade (AVAQ)	Adequado.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos diretos médicos: das intervenções, administração dos medicamentos, custos de acompanhamento e dos eventos de saúde.	Parcialmente adequado. Foram considerados custos diretos médicos, compatíveis com a perspectiva do SUS. A forma de representar apenas o custo do ibuprofeno como única alternativa no tratamento das crises agudas da MC simplifica a prática clínica descrita nos documentos nacionais.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$)	Adequado.
Método de modelagem	Markov	Adequado.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e probabilística.	Adequado.

Fonte: Elaboração própria

8.1.1. População

A população avaliada consiste em pacientes com MC que foram previamente tratados com pelo menos três terapias profiláticas, notadamente pacientes que apresentaram resposta inadequada, intolerância ou contraindicação a pelo menos três terapias profiláticas.

As características demográficas e antropométricas da população (idade média de 39 anos) e proporção de mulheres (83%) foram retiradas do DataSUS (2024)(36).

Análise do NATS:

O NATS considerou adequado; entretanto, há uma inconsistência entre a população-alvo definida pelo demandante e a realidade assistencial do SUS para MC. O proponente delimita a população como pacientes previamente tratados com pelo menos três terapias profiláticas, com resposta inadequada, intolerância ou contraindicação. No entanto, atualmente não há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) estabelecido no SUS que organize formalmente a linha de cuidado para o manejo profilático da migrânea, sendo o tratamento majoritariamente direcionado ao manejo das crises agudas, especialmente em contexto de urgência/emergência. Diante disso, questiona-se a aplicabilidade dessa definição de população no contexto real de utilização no SUS, uma vez que o pré-requisito em falha a múltiplas linhas profiláticas não reflete uma prática assistencial estruturada.

8.1.2. Perspectiva

A análise adotou a perspectiva do SUS, em conformidade com as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (37).

8.1.3. Horizonte temporal

O demandante utilizou um horizonte temporal de 5 anos baseado no estudo de Santoro et al. (38), um estudo de mundo real que mostra que pacientes com MC podem se beneficiar do uso prolongado de TBA, além das 56 semanas. Santoro et al. 2025 (38) reportaram que, numa coorte de 579 pacientes tratados com TBA, cerca de metade (49,2%) ainda estava recebendo tratamento após 60 meses (cinco anos).

Análise do NATS:

A escolha de um horizonte temporal de 5 anos pode ser considerada parcialmente adequada, pois a MC é uma condição de natureza persistente e o tratamento com TBA pode ser mantido por períodos prolongados em respondedores. No entanto, essa escolha representa uma extrapolação em relação à principal fonte de eficácia do modelo, uma vez que os estudos PREEMPT (16,17) forneceram seguimento máximo de 56 semanas, e o modelo econômico de referência de Hollier-Hann et al. 2020 (39) adotou horizonte de 2 anos no caso-base, avaliando 3 anos apenas em análise de cenário. Embora dados observacionais, como os de Santoro et al. 2025 (38), sugiram manutenção de benefício em parte dos pacientes por até 60 meses, tais evidências estão sujeitas a viés de seleção e não substituem evidência comparativa de longo prazo. Além disso, avaliações internacionais, especialmente a do CDA (40), destacaram que extrapolações além do período observado podem superestimar os benefícios clínicos e econômicos da tecnologia caso não sejam incorporados pressupostos conservadores de platô terapêutico, descontinuação, perda de resposta e recaída. Assim, o horizonte de 5 anos é defensável apenas se acompanhado de análises de sensibilidade com horizontes mais curtos, especialmente 2 e 3 anos, cenários com manutenção estável do efeito após o período observado, taxas realistas de descontinuação e avaliação do impacto das regras de parada. Na ausência dessas análises, a adoção de 5 anos tende a favorecer a tecnologia e deve ser interpretada como fonte de incerteza. Assim, o NATS apresentou uma análise de cenário com resultados de Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) em um horizonte de 2 e 3 anos.

8.1.4. Intervenção e comparador

Intervenção – Toxina botulínica A associada aos melhores cuidados de suporte:

Conforme informado pelo demandante, atualmente não há, no SUS, uma linha de cuidado estruturada para o tratamento profilático da migrânea crônica, de modo que os pacientes recebem predominantemente manejo direcionado às crises agudas. Nesse contexto, os pacientes com migrânea crônica que vierem a utilizar toxina botulínica (TBA) permanecerão utilizando, quando necessário, terapias destinadas ao tratamento das crises agudas.

Conforme recomendado em bula (12) e adotado nos estudos PREEMPT (16,17), a dose de toxina botulínica tipo A varia entre 155 U e 195 U, administrada em intervalos de 12 semanas. Para fins de estimativa de custos, foi assumida a ocorrência de perda técnica, sem reaproveitamento de frascos parcialmente utilizados.

Comparador – Ausência de cuidados tratamento profilático associado aos melhores cuidados de suporte:

O comparador adotado foi o tratamento das crises agudas da migrânea. Para sua composição, o demandante considerou o uso de ibuprofeno como terapia de manejo agudo. Assumiu-se que cada episódio de crise apresentaria duração de 24 horas, com administração de ibuprofeno 600 mg a cada 6 horas, conforme descrito por Souza et al. (2022) (41).

Análise do NATS:

Em relação à intervenção o NATS considerou adequada, a intervenção avaliada corresponde à onabotulinumtoxinA associada ao manejo usual das crises agudas, uma vez que se trata de tratamento profilático da migrânea crônica, não substituindo necessariamente as terapias abortivas utilizadas conforme necessidade. De acordo com a bula do produto (12) e com o esquema adotado nos estudos PREEMPT 1 (16) e PREEMPT 2 (17), a onabotulinumtoxinA é indicada para adultos com MC e deve ser administrada na dose total de 155 U a 195 U, em 31 a 39 pontos de aplicação, distribuídos em 7 grupos musculares, com reaplicação a cada 12 semanas.

Para fins de estimativa de custos, a consideração de perda técnica por não reaproveitamento de frascos parcialmente utilizados é uma premissa conservadora e compatível com a apresentação em frasco de uso único, devendo ser explicitados a apresentação considerada no modelo e o quantitativo efetivamente desperdiçado por ciclo. Ressalta-se ainda que, conforme a bula, as unidades de onabotulinumtoxin A são específicas a essa formulação e não devem ser extrapoladas ou convertidas para outras formulações de toxina botulínica tipo A. Em relação à escolha do ibuprofeno como único comparador para representar o tratamento agudo das crises de MC, é uma simplificação pouco aderente à prática clínica. A diretriz da AMB/CFM para cefaleias na atenção primária (40–43) indica que o manejo da enxaqueca depende da frequência, intensidade das crises, experiência prévia do paciente e resposta terapêutica, podendo envolver analgésicos comuns, como dipirona e ácido acetilsalicílico, AINEs, associações com isometepteno/cafeína, antieméticos como metoclopramida ou domperidona, dipirona injetável e, em crises moderadas a intensas, triptanos, incluindo sumatriptano oral, intranasal ou subcutâneo. De forma convergente, o Protocolo Nacional para Diagnóstico e Manejo das Cefaleias nas Unidades de Urgência do Brasil (44) descreve, para migrânea, uma estratégia escalonada que inclui repouso em ambiente adequado, antieméticos parenterais, hidratação venosa quando indicada, dipirona intravenosa, cetoprofeno, sumatriptano subcutâneo, dexametasona em estado migranoso e clorpromazina em casos refratários ou de migrânea crônica atendida em urgência. Portanto, o uso isolado de ibuprofeno não captura a heterogeneidade do tratamento agudo, especialmente no contexto da MC, condição associada a crises frequentes, possível abuso de analgésicos, redução de resposta terapêutica e maior probabilidade de utilização de serviços de urgência.

Idealmente, o comparador deveria refletir uma cesta ponderada de tratamentos agudos, construída a partir da frequência de uso de analgésicos, AINEs, antieméticos, triptanos, medicações parenterais, hidratação e atendimentos em urgência. Na impossibilidade de mensuração direta dessas dispensações em bases nacionais, devido à ausência de códigos específicos para muitos medicamentos utilizados em nível primário ou secundário, recomenda-se explorar alternativas metodológicas mais aderentes aos dados disponíveis, como a utilização do procedimento SIGTAP 03.03.04.003-3 — Tratamento de migrânea complicada, por ser um recurso codificado e mensurável na produção hospitalar. Ainda que esse procedimento não represente todas as crises de MC, sua inclusão na análise permitiria capturar custos mais realísticos quando comparados apenas à utilização unitária do medicamento ibuprofeno. Desta forma, o NATS procedeu com este racional para uma análise de cenário.

8.1.5. Metodologia e Pressuposto

Estrutura do modelo de Markov

O demandante utilizou um modelo de transição de estados de Markov, desenvolvido em Microsoft Excel®, originalmente elaborado para a avaliação da toxina botulínica tipo A (TBA) pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), no Reino Unido, e posteriormente publicado na literatura científica (39,46). O modelo foi estruturado para representar a evolução clínica da MC ao longo do tempo, contemplando 13 estados de saúde, sendo um estado absorvente de morte e 12 estados ativos distribuídos em duas fases paralelas: “Em Tratamento” (*On Treatment*) e “Fora de Tratamento” (*Off Treatment*). Os estados ativos foram definidos de acordo com a frequência de dias com dor de cabeça avaliados em períodos de 28 dias, subdividindo os pacientes entre migrânea episódica (ME) e migrânea crônica (MC)(39).

Os estados de ME foram categorizados em 0–3, 4–9 e 10–14 dias com dor de cabeça, avaliados em 28 dias, enquanto os estados de MC compreenderam 15–19, 20–23 e ≥ 24 dias com dor de cabeça, avaliados em 28 dias. Segundo o demandante, os limites adotados foram definidos com base em critérios clínicos e na distribuição observada no estudo PREEMPT (16,17), permitindo representar a progressão e regressão entre diferentes níveis de frequência de cefaleia. Todos os pacientes ingressam no modelo em estados de MC na fase “Em Tratamento”, conforme as características da população do PREEMPT, sendo o benefício terapêutico representado pela transição para estados com menor frequência de dias de dor de cabeça. Após descontinuação do tratamento, por falha terapêutica ou melhora clínica, os pacientes transitam para os estados correspondentes da fase “Fora de Tratamento” (Figura 9).

Análise do NATS:

O NATS considerou o modelo adequado conforme modelos publicados na literatura e nas análises das agências internacionais de ATS (39,46). A estrutura de Markov com estados definidos por faixas de dias com cefaleia por 28 dias é clinicamente plausível, pois permite capturar diferentes níveis de gravidade dentro da migrânea episódica e crônica, bem como respostas parciais ao tratamento. A opção por múltiplos estados evita a perda de informação que ocorreria em uma classificação binária episódica/crônica, ou com menos estados de saúde. Contudo, essa granularidade aumenta a dependência de matrizes de transição derivadas de subgrupos do PREEMPT (16,17) e pode gerar instabilidade quando há baixo número de pacientes em determinados estados.

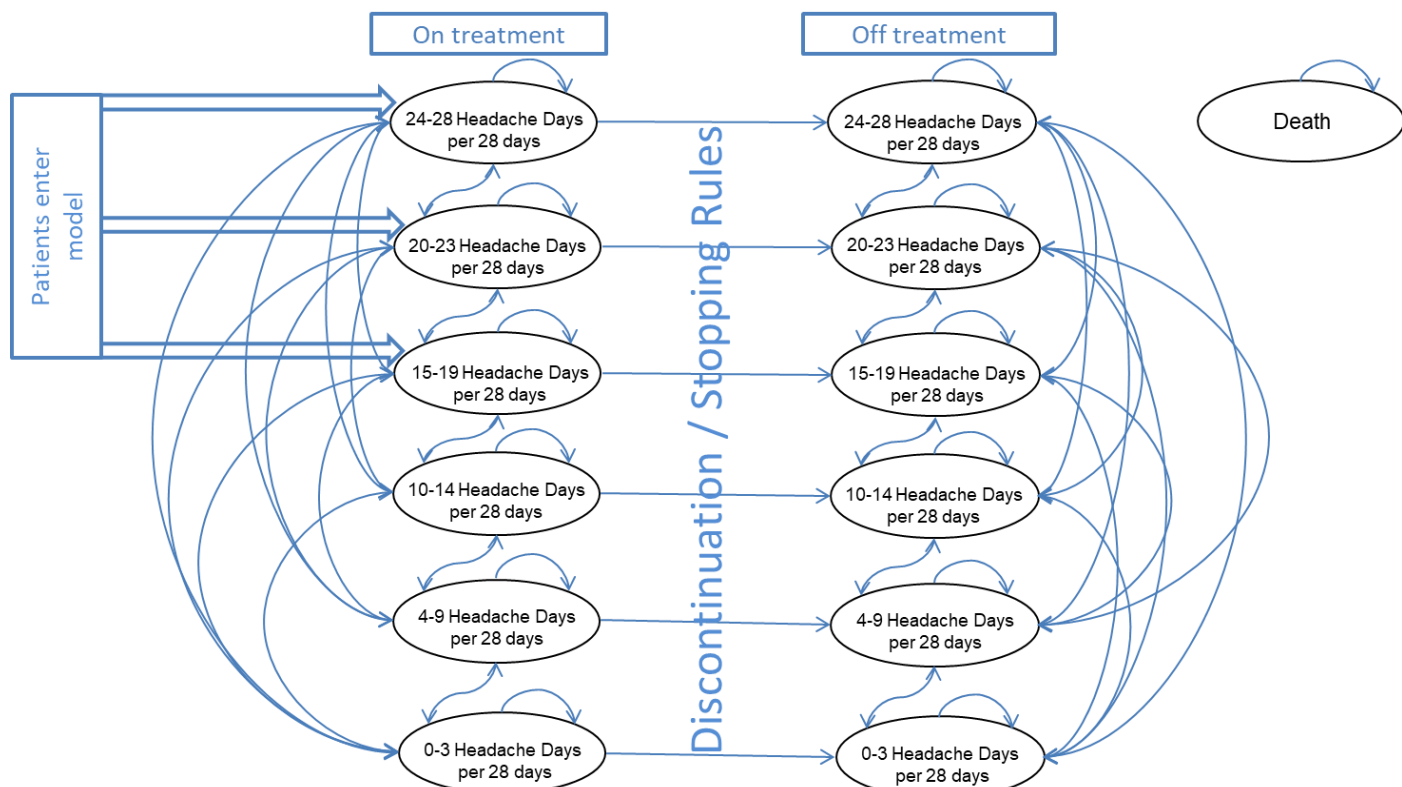


Figura 9 Estrutura do modelo de transição de estados de Markov utilizado na avaliação econômica
 Fonte: AbbVie (47)

Probabilidades de transição

As probabilidades de transição do modelo foram derivadas da análise agrupada dos estudos PREEMPT (16,17), conforme a estrutura originalmente proposta por Hollier-Hann et al. 2020 (39), considerando especificamente o subgrupo de pacientes previamente expostos a pelo menos três terapias profiláticas, em alinhamento à população elegível proposta para incorporação no SUS. As probabilidades de transição foram calculadas a partir da movimentação observada dos pacientes entre os estados de saúde ao longo dos ciclos do estudo clínico, incluindo também a probabilidade de descontinuação do tratamento. A maior redução no número de dias de cefaleia ocorreu no primeiro ciclo de tratamento (0–12 semanas), tanto no grupo TBA quanto no grupo placebo/cuidado de suporte, motivo pelo qual as probabilidades desse período foram modeladas separadamente dos ciclos subsequentes.

Após o primeiro ciclo, o modelo assumiu comportamentos distintos entre os grupos comparadores. Para o grupo placebo/cuidado de suporte, foram utilizadas as probabilidades observadas entre as semanas 12–24, correspondentes à fase duplo-cega do PREEMPT (16,17), sendo essa matriz reaplicada nos ciclos subsequentes. Já para o grupo TBA, as probabilidades observadas entre as semanas 12–24, 24–36, 36–48 e 48–56 foram combinadas em uma única matriz média, aplicada a todos os ciclos após o primeiro (Figura 10).

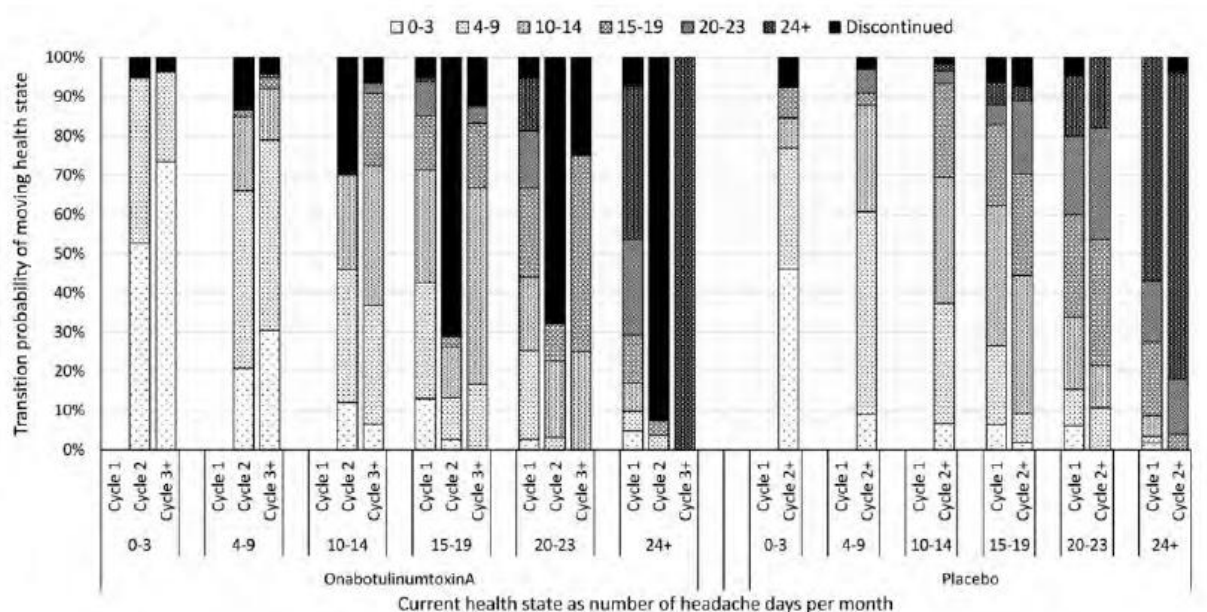


Figura 10 Probabilidades de transição entre os estados de saúde para TBA e cuidado de suporte
Fonte: AbbVie (47)

Análise do NATS:

Embora as probabilidades de transição tenham sido derivadas do subgrupo refratário do PREEMPT, esses dados não foram amplamente detalhados nas publicações originais dos estudos clínicos (16,17). O artigo de Hollier-Hann et al. 2020 (39) informa que as probabilidades foram calculadas a partir da movimentação dos pacientes entre estados de saúde ao longo dos ciclos do PREEMPT (16,17), utilizando o subgrupo de pacientes com falha a ≥ 3 tratamentos profiláticos prévios. Entretanto, os valores completos dessas matrizes de transição não estavam integralmente publicados nos estudos pivotais, sendo reconstruídos a partir de análises agregadas e modelos previamente desenvolvidos por Batty et al. 2013 (48) e posteriormente atualizados por Hollier-Hann et al. 2020 (39). Isso representa uma limitação de transparência metodológica, uma vez que os parâmetros utilizados para estimar as probabilidades de transição não estão completamente descritos nas publicações originais do PREEMPT (16,17), impossibilitando a reprodução integral dos cálculos apenas com base nos dados publicamente disponíveis.

Outro aspecto é que o modelo adotou parametrizações específicas para o primeiro ciclo de 12 semanas, em razão do padrão de resposta observado nos estudos PREEMPT (16,17), nos quais houve redução mais pronunciada dos dias de cefaleia logo no início do tratamento, efeito que não se manteve com a mesma magnitude nos ciclos subsequentes. Dessa forma, o modelo empregou probabilidades de transição específicas para o ciclo inicial e, para os ciclos posteriores, utilizou matrizes médias derivadas dos períodos subsequentes de seguimento. Essa abordagem foi considerada aceitável pelo NICE por refletir de maneira mais aderente à dinâmica clínica observada nos estudos.

De forma geral, as probabilidades de transição utilizadas pelo demandante podem ser consideradas metodologicamente aceitáveis e consistentes com a estrutura previamente avaliada pelo NICE para a população refratária (46). Contudo, permanecem limitações relacionadas à transparência dos parâmetros utilizados na

construção das matrizes de transição, uma vez que os dados completos não estão integralmente disponíveis nas publicações originais, além de persistirem incertezas inerentes à extrapolação de longo prazo das transições observadas no PREEMPT (16,17) para horizontes temporais superiores ao período efetivamente acompanhado nos estudos clínicos.

Duração do tratamento

O demandante assumiu que a TBA seria utilizada de forma contínua, com aplicações a cada 12 semanas, uma vez que a bula do medicamento não estabelece duração máxima de tratamento para MC. Contudo, o modelo incorporou regras de interrupção terapêutica positivas e negativas, conforme abordagem descrita por Hollier-Hann et al. 2020 (39) e previamente discutida no contexto da avaliação do NICE (46). A regra de interrupção positiva considerou que pacientes que alcançassem resposta sustentada, caracterizada pela transição para estados de migrânea episódica (ME) após um ano de tratamento, poderiam descontinuar a TBA. Com base em dados de mundo real, assumiu-se que 24% desses pacientes interromperiam o tratamento mantendo o benefício clínico por pelo menos seis meses, permanecendo nos mesmos estados de saúde até o final do segundo ano e, posteriormente, passando a seguir probabilidades de transição equivalentes ao grupo de cuidado de suporte. Já a regra de interrupção negativa estabeleceu a descontinuação da TBA em pacientes sem resposta clínica inadequada após dois ciclos de tratamento (24 semanas), definida como ausência de redução mínima de 30% nos dias de cefaleia, o que resultou em aumento da proporção de pacientes classificados como descontinuadores no segundo ciclo do modelo.

Análise do NATS:

A premissa de duração do tratamento adotada pelo demandante pode ser considerada parcialmente adequada, pois está alinhada à lógica aceita pelo NICE de que a TBA deve ser administrada a cada 12 semanas e mantida enquanto houver benefício clínico, com aplicação de regras de interrupção para reduzir o uso em pacientes sem resposta ou com melhora sustentada (46). A regra de interrupção negativa, definida como descontinuação após dois ciclos caso não haja redução de pelo menos 30% nos dias de cefaleia, é coerente com a recomendação final do NICE e com o modelo de Hollier-Hann et al. 2020 (39).

Entretanto, a regra de interrupção positiva é mais incerta. O próprio *Evidence Review Group* (ERG) do NICE questionou sua aplicabilidade na prática clínica e destacou que sua retirada aumentava substancialmente o ICER, evidenciando que essa premissa tem impacto nos resultados econômicos (46). Além disso, estudos observacionais posteriores sugerem que pacientes respondedores podem manter benefício com tratamento prolongado, incluindo melhora sustentada por até três anos em coortes de mundo real (49). Assim, a abordagem é defensável, mas deve ser tratada como fonte de incerteza, sendo recomendável apresentar cenários alternativos sem regra de interrupção positiva e com diferentes durações de tratamento.

Mortalidade

O demandante adotou a taxa de mortalidade da população brasileira ajustada pela idade média (50) e a proporção de pacientes por sexo, obtida no DataSUS (36). Foi considerada uma população jovem que impactaria pouco na análise de custo-utilidade.

Análise do NATS:

A abordagem adotada pelo demandante para mortalidade pode ser considerada metodologicamente adequada, uma vez que não há evidências robustas demonstrando aumento da mortalidade geral associado especificamente à migrânea crônica. Dessa forma, a utilização da mortalidade da população geral brasileira ajustada por idade e sexo representa uma estratégia compatível com modelos econômicos em doenças não diretamente associadas ao aumento de risco de óbito. O próprio NICE não realizou críticas relevantes à estrutura de mortalidade do modelo. O NATS apenas seguiu com a atualização dos dados em relação ao DataSUS.

Incidência de eventos adversos

O demandante assumiu que os eventos adversos relacionados ao uso da TBA teriam impacto limitado sobre os resultados econômicos do modelo. Essa decisão foi baseada nos dados do subgrupo de pacientes previamente expostos a pelo menos três terapias profiláticas, nos quais a incidência de eventos adversos graves foi baixa e semelhante entre os grupos TBA (3,9%) e cuidado de suporte (2,8%). Dessa forma, o modelo não incorporou custos específicos para manejo de eventos adversos, considerando que sua inclusão teria baixa relevância sobre os resultados da análise.

Além disso, o demandante destacou que as taxas de descontinuação decorrentes de eventos adversos também foram reduzidas nos dois grupos comparadores (3,0% no grupo TBA *versus* 1,6% no grupo cuidado de suporte). Embora os custos dos eventos adversos não tenham sido modelados explicitamente, o impacto das descontinuações foi considerado de forma indireta nas probabilidades de transição do modelo, uma vez que estas foram estimadas a partir de dados individuais dos pacientes provenientes da análise agrupada dos estudos PREEMPT (16,17).

Análise do NATS:

A abordagem adotada pelo demandante para os eventos adversos pode ser considerada parcialmente adequada do ponto de vista metodológico. A justificativa de não incluir custos específicos para manejo de eventos adversos graves é coerente com os dados clínicos apresentados, uma vez que as taxas observadas no subgrupo de pacientes previamente expostos a ≥ 3 terapias profiláticas foram baixas e semelhantes entre os grupos comparadores. Além disso, o NICE também reconheceu que a TBA apresenta perfil de segurança geralmente bem tolerado, sem evidência de impacto nos resultados econômicos do modelo (46).

Entretanto, permanece uma limitação importante relacionada à transparência e rastreabilidade da implementação das descontinuações por eventos adversos no modelo econômico. O demandante informa que tais descontinuações estariam “indiretamente” incorporadas às probabilidades de transição derivadas dos dados individuais dos pacientes do PREEMPT (16,17), porém os percentuais específicos e sua operacionalização não puderam ser claramente identificados ou rastreados na planilha. Dessa forma, não é possível verificar de maneira transparente como as descontinuações relacionadas a eventos adversos foram efetivamente incorporadas nas matrizes de transição ou distinguidas das descontinuações por falta de eficácia.

Embora o NICE não tenha realizado crítica específica sobre a ausência de custos de eventos adversos, a agência destacou preocupação com a transparência estrutural do modelo, especialmente em relação às regras de descontinuação e à distribuição dos pacientes nos estados de saúde após interrupção do tratamento. O ERG relatou incerteza sobre a forma como os pacientes classificados como “descontinuadores” eram redistribuídos no modelo e observou que não conseguiu verificar completamente essa operacionalização (46). Assim, apesar de a exclusão explícita dos custos de eventos adversos parecer razoável frente à baixa incidência observada, a ausência de rastreabilidade detalhada das descontinuações associadas aos eventos adversos constitui uma limitação metodológica do modelo apresentado.

Utilidades

As utilidades do modelo foram derivadas dos dados do questionário EQ-5D obtidos no estudo REPOSE (51), um estudo prospectivo de mundo real que avaliou, ao longo de 24 meses, o impacto da TBA em pacientes com MC, incluindo desfechos reportados pelos pacientes e utilização de recursos em saúde. Os valores de utilidade estimados foram aplicados igualmente aos braços de TBA e cuidado de suporte, assumindo que os benefícios da TBA são integralmente capturados pela redução na frequência de dias com cefaleia, sem ganhos adicionais independentes relacionados à qualidade de vida. Segundo o demandante, essa abordagem representa uma premissa conservadora no modelo econômico.

Análise do NATS:

A abordagem utilizada pelo demandante para a estimativa das utilidades pode ser considerada parcialmente adequada. A utilização de dados provenientes do estudo REPOSE (51) representa uma tentativa de incorporar evidências de mundo real sobre qualidade de vida em pacientes com MC tratados com TBA. Além disso, a premissa de aplicar os mesmos valores de utilidade para os braços de TBA e cuidado de suporte foi conservadora, ao assumir que os benefícios da TBA seriam capturados exclusivamente pela redução da frequência de dias de cefaleia, sem ganhos adicionais independentes sobre qualidade de vida.

Entretanto, o demandante não realizou o ajuste das utilidades para a população brasileira, conforme Santos et al. 2021 (52). Dessa forma, o NATS procedeu com o recálculo das utilidades utilizando parâmetros ajustados para o contexto nacional (Tabela 4).

Tabela 4 Utilidades usadas no cenário base reajustadas pelo NATS

Estados de saúde	Utilidade	Ajuste pelo fator de correção	Distribuição (EP)	Fonte
População brasileira geral adultos	0,820	0,9534	-	Calculado
População inglesa geral adultos	0,860			
0-3 DDC	0,848	0,808	Normal	Hollier-Hann et al, 2020 (92)
4-9 DDC	0,761	0,726	Normal	
10-14 DDC	0,704	0,671	Normal	
15-19 DDC	0,597	0,569	Normal	
20-23 DDC	0,551	0,525	Normal	
24+ DDC	0,424	0,404	Normal	

*Assumiu-se que as utilidades eram iguais nos grupos TBA e placebo (estimativa conservadora).

Fonte: Adaptado de Abbvie (47)

Parâmetros econômicos:

Custos com medicamentos para profilaxia

Para estimar os custos do tratamento profilático com TBA, o demandante considerou a posologia recomendada em bula (12) e adotada nos estudos PREEMPT (16,17), correspondente a doses entre 155 U e 195 U administradas a cada 12 semanas. Como a apresentação disponível contém frascos de 200 U e foi assumida a ocorrência de perda técnica sem reaproveitamento de frascos parcialmente utilizados, o modelo considerou a utilização de um frasco completo por aplicação, resultando em custo de R\$ 960,63 por dose de TBA. Além do custo do medicamento, foram incorporados os custos de administração e consulta médica obtidos do SIGTAP, ajustados pelo fator de correção de 2,8 recomendado pelo Ministério da Saúde para representar contrapartidas estaduais e municipais. Dessa forma, o custo de administração por aplicação foi estimado em R\$ 1,76 e o custo de consulta com neurologista em R\$ 28,00 a cada ciclo de aplicação. Para o braço de cuidado de suporte, o demandante assumiu custo zero relacionado à profilaxia, sob a justificativa de ausência de tratamento profilático estruturado no SUS.

Análise do NATS:

A estimativa dos custos relacionados ao tratamento profilático com TBA pode ser considerada metodologicamente adequada. A posologia adotada está alinhada às recomendações em bula (12) e ao esquema terapêutico utilizado nos estudos PREEMPT (16,17), com aplicações a cada 12 semanas e doses variando entre 155 U e 195 U. A decisão de assumir utilização de um frasco completo de 200 U por aplicação, sem reaproveitamento de frascos parcialmente utilizados, representa uma premissa conservadora e plausível, especialmente considerando questões relacionadas à estabilidade, rastreabilidade e apresentação em frasco de uso único.

Da mesma forma, a utilização de valores do SIGTAP ajustados pelo fator de correção de 2,8 segue recomendação metodológica, sendo adequada a incorporação tanto do custo de administração quanto da consulta médica necessária para a realização das aplicações. A premissa de custo zero para profilaxia no braço comparador

também é compatível com o cenário atualmente observado no SUS, no qual não há protocolo clínico estruturado nem tecnologias profiláticas formalmente incorporadas para MC. Contudo, embora apropriada para representar ausência de tratamento profilático específico, essa premissa não elimina a necessidade de consideração dos custos relacionados ao manejo das crises agudas e demais recursos assistenciais utilizados pelos pacientes no cuidado usual (Tabela 5).

Tabela 5 Custos do tratamento profilático elaborada pelo NATS a partir das informações do demandante.

Medicamento	Apresentação	Preço apresentação CMED (PMGV 18%)(*)	Posologia	Custo proposto pelo demandante	Custo anual (Preço proposto pelo demandante)	Custo anual (Preço CMED)
Toxina botulínica	200 U pó liofilizado para solução injetável em frasco-ampola VD INC (IM)	R\$ 3.985,25	155U e 195U aplicada a cada 12 semanas	R\$ 960,63 (75,9% desconto em relação ao PMVG 18%)	R\$4.162,73	R\$17.269,13
Custo placebo	-	-	-	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00

Fonte: Elaboração própria.

Legenda: (*) Os custos foram atualizados pelos valores vigentes na tabela CMED (15), maio/2026.

Frequência e custos com recursos médicos e de manejo de crise aguda

O modelo de custo-utilidade incorporou custos relacionados ao acompanhamento clínico dos pacientes, atendimentos em emergência, hospitalizações e manejo das crises agudas de migrânea, considerando que esses recursos podem ser utilizados tanto pelos pacientes tratados com TBA quanto pelos que recebem apenas placebo. O demandante assumiu que a frequência de utilização desses recursos varia conforme o estado de saúde do paciente, refletindo maior consumo assistencial em estados mais graves de MC e menor utilização em estados de ME.

Para estimar esses custos, foram utilizados, preferencialmente, dados provenientes de estudos brasileiros (Huerta et al., 2019) (53) e, na ausência destes, adotaram-se parâmetros previamente utilizados no modelo de Hollier-Hann et al. 2020 (39). O modelo considerou, para cada ciclo de 12 semanas, o número médio de consultas médicas adicionais, visitas aos serviços de emergência, hospitalizações e utilização de tratamento agudo para crises de migrânea, diferenciados conforme a gravidade e a frequência dos dias de cefaleia relatados pelos pacientes em cada estado de saúde.

O demandante computou e analisou custos indiretos referentes à perda de produtividade para análise de cenários.

Análise do NATS:

A abordagem adotada pelo demandante para os custos de recursos médicos apresenta coerência estrutural com o modelo econômico originalmente aceito pelo NICE (46) e posteriormente atualizado por Hollier-Hann et al. 2020 (39), uma vez que os custos variam conforme a gravidade clínica dos estados de saúde e o consumo de recursos aumenta nos estados com maior número de dias de cefaleia. De forma semelhante ao modelo britânico, o demandante considerou consultas médicas, atendimentos em emergência, hospitalizações e tratamento agudo das crises, utilizando parâmetros de utilização derivados de estudos observacionais e de carga da doença em migrânea. Entretanto, apesar de metodologicamente consistente em sua estrutura geral, observa-se limitação na representatividade clínica do componente referente ao tratamento agudo das crises, especialmente pela adoção exclusiva do ibuprofeno 600 mg como proxy terapêutico.

Os próprios documentos clínicos nacionais demonstram que o manejo agudo da migrânea crônica no SUS é mais heterogêneo e frequentemente envolve múltiplas estratégias terapêuticas, incluindo dipirona, antieméticos, AINEs diversos, triptanos, corticosteroides, hidratação venosa e medicamentos parenterais utilizados em ambiente de urgência. Dessa forma, a utilização isolada do ibuprofeno tende a representar um cenário simplificado e de baixo custo, potencialmente subestimando o custo real do manejo das crises em pacientes refratários e com MC grave. Além disso, embora o demandante tenha utilizado frequências diferenciadas de utilização de emergência, hospitalização e tratamento agudo conforme os estados de saúde, parte desses parâmetros foi baseada em estudos internacionais e em levantamentos observacionais de utilização de recursos os quais apresentam limitações inerentes de autorrelato e não necessariamente refletem integralmente o padrão assistencial do SUS brasileiro.

Adicionalmente, o modelo do NICE/Hollier-Hann (39,46) utilizou como tratamento agudo um custo médio baseado predominantemente em triptanos no contexto do NHS britânico, além de custos de emergência e hospitalização derivados do *Intelligent Building Management Systems* (IBMS). No contexto brasileiro, entretanto, a disponibilidade e o padrão de utilização desses recursos diferem, principalmente pela ampla utilização de dipirona e terapias parenterais em serviços de urgência. Assim, embora a lógica do modelo seja aceitável, permanece incerteza quanto à validade externa dos custos atribuídos ao tratamento agudo no cenário do SUS. Nesse contexto, análises de sensibilidade utilizando cenários alternativos — incluindo combinação de terapias agudas ou procedimentos SIGTAP relacionados ao manejo de migrânea complicada — poderiam reduzir parte dessa incerteza e ampliar a robustez da análise econômica. Desta forma, o NATS construiu uma análise de cenário incluindo o custo SIGTAP 03.03.04.003-3 — Tratamento de migrânea complicada. O NATS substituiu a combinação de recursos utilizados (visita em urgência e emergência, hospitalizações e tratamento agudo) por entender que o procedimento do SIGTAP incluído na análise englobaria esses recursos (Tabela 6). Para fins de análise, o NATS não considerou custos indiretos nem a perspectiva da sociedade como pagadora.

Tabela 6 Custos e frequência dos recursos médicos atualizados pelo NATS.

Recursos	Código SIGTAP	Frequência utilizada no modelo	Custo por unidade	Ajuste com fator de correção (2,8) - anual
Custo de administração TBA	03.01.10.001-2 (Administração de medicamentos na atenção especializada)	1 vez a cada 12 semanas	SIGTAP ^a : R\$ 0,63	R\$ 1,76
Consulta com neurologista	03.01.01.007-2 (Consulta médica em atenção especializada)	0,69 (0-3DDC; 4-9 DDC) 0,69 (10-14 DDC); 2,07 (15-19 DDC, 20-23 DDC, 24+DDC)	SIGTAP ^a : R\$ 10,00	R\$ 28,00
Visita em urgência e emergência	03.01.06.004-5 (Atendimento de urgência em atenção primária com observação até 8 horas)	0,67 (0-3DDC; 4-9 DDC) 0,86 (10-14 DDC); 1,04 (15-19 DDC, 20-23 DDC, 24+DDC)	SIGTAP ^a : R\$ 0,00	R\$ 0,00
Hospitalizações	03.01.06.002-9 (Atendimento de urgência com observação até 24h em atenção especializada)	0,48 (0-3DDC; 4-9 DDC) 0,54 (10-14 DDC); 0,58 (15-19 DDC, 20-23 DDC, 24+DDC)	SIGTAP ^a : R\$ 12,47	R\$ 34,92
Tratamento agudo (Ibuprofeno 600 mg)	1 comprimido de 6/6h (*)	1,88 (0-3DDC) 5,07 (4-9DDC, 10-14 DDC); 7,29 (15-19 DDC, 20-23 DDC, 24+DDC)	R\$ 0,11	-
Tratamento de migrânea complicada	03.03.04.003-3 — Tratamento de migrânea complicada	1,88 (0-3DDC) 5,07 (4-9DDC, 10-14 DDC); 7,29 (15-19 DDC, 20-23 DDC, 24+DDC)	SIGTAP ^a : R\$ 116,71	R\$ 326,79

Legenda: a- busca realizada em maio/2026; DDC: dias de dor de cabeça; (*) assume-se de cada crise dure 24h.

Fonte: Adaptado Abbvie (47)

Análises de sensibilidade

O demandante realizou análises de sensibilidade determinística e probabilística com o objetivo de avaliar a robustez e a incerteza dos resultados da análise de custo-utilidade. Na análise de sensibilidade determinística (ASD), cada parâmetro do modelo foi variado individualmente dentro de limites previamente definidos, preferencialmente utilizando intervalos de confiança das fontes originais dos dados ou, na ausência destes, uma variação de $\pm 20\%$ em relação ao valor base, sendo os resultados apresentados por meio de diagrama de Tornado. Já na análise de sensibilidade probabilística (ASP), os parâmetros foram modelados por distribuições específicas conforme sua natureza — distribuição Beta para probabilidades, Gama para custos e Normal para utilidades e características populacionais.

Análise do NATS:

O NATS considerou que as análises de sensibilidade determinística e probabilística conduzidas pelo demandante foram, de maneira geral, metodologicamente adequadas para avaliação da incerteza dos parâmetros do modelo. Contudo, identificou-se a ausência de análises de cenário relevantes para exploração de incertezas estruturais, especialmente relacionadas à duração do horizonte temporal adotado e à aplicação da regra de

interrupção positiva do tratamento. Considerando que ambos os pressupostos exercem impacto sobre os resultados de custo-efetividade — conforme discutido no NICE —, entende-se que a inclusão de cenários alternativos com horizontes temporais reduzidos e sem a interrupção positiva da TBA contribuiria para maior robustez e transparência da análise econômica. Desta forma, o NATS procedeu realizando essas análises adicionais.

8.1.6. Resultados

Caso base

Para a estimativa dos resultados do modelo, o demandante comparou TBA em associação aos melhores cuidados de suporte *versus* placebo associado aos melhores cuidados de suporte, considerando o horizonte de 5 anos e a taxa de desconto de 5% para custos e efetividade. No modelo, considerando os resultados descontados por paciente, o grupo tratado com TBA em associação aos melhores cuidados de suporte acumulou 3,11 AVAQ (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade), enquanto o grupo placebo associado aos melhores cuidados de suporte acumulou 2,93 AVAQ, resultando em ganhos incrementais de 0,18 AVAQ. Em termos de custos, a estratégia com TBA apresentou custo total de R\$ 22.512, em comparação a R\$ 16.145 para o placebo + melhores cuidados de suporte, com incremento de R\$ 6.367. Os resultados completos foram apresentados pelo demandante na Tabela 7.

Tabela 7 Resultados de custo-efetividade do demandante.

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Efetividade	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental (AVAQ)	RCEI (R\$/AVAQ)
TBA + melhores cuidados de suporte	22.512	3,11	6.367	0,18	35.557
Placebo + melhores cuidados de suporte	16.145	2,93	-	-	-

Fonte: AbbVie (47). Legenda: TBA- Toxina Botulínica A; AVAQ – Anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI – Razão de custo-efetividade incremental

Análise do NATS:

Na reanálise de custo-utilidade conduzida pelo NATS, foram atualizados parâmetros relacionados às utilidades para a população brasileira, custos assistenciais e análises de cenário visando explorar incertezas estruturais do modelo econômico. No cenário base, com aplicação do fator de correção SIGTAP e ajustes das utilidades, a toxina botulínica tipo A (TBA) associada aos melhores cuidados de suporte apresentou maior efetividade em comparação aos melhores cuidados de suporte isoladamente, acumulando 3,28 AVAQ *versus* 3,09 AVAQ no comparador, com ganho incremental de 0,19 AVAQ. O custo incremental estimado foi de R\$ 6.367, resultando em razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 37.352 por AVAQ.

Na análise de cenário utilizando o procedimento SIGTAP 03.03.04.003-3 — Tratamento de migrânea complicada — como proxy para parte dos recursos assistenciais relacionados às crises agudas, observou-se redução importante da RCEI para R\$ 17.589 por AVAQ, decorrente principalmente da diminuição do custo incremental entre os grupos comparadores. Já nas análises com redução do horizonte temporal, observou-se aumento progressivo da RCEI, alcançando R\$ 53.100 por AVAQ no horizonte aproximado de dois anos e R\$ 43.672 por AVAQ no horizonte de três anos, evidenciando sensibilidade relevante do modelo à extrapolação temporal dos benefícios clínicos. Por fim, na análise de cenário sem aplicação da regra de interrupção positiva do tratamento, a TBA apresentou incremento de custos superior ao observado no cenário base, resultando em RCEI de R\$ 40.325 por AVAQ. De forma geral, os resultados sugerem que a TBA está associada a ganhos modestos em qualidade de vida, com sensibilidade relevante às premissas relacionadas a duração do horizonte temporal e às regras de interrupção terapêutica (Tabela 8).

Tabela 8 Resultados de custo-efetividade atualizados pelo NATS.

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Efetividade (AVAQ)	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental (AVAQ)	RCEI (R\$/AVAQ)
Cenário base - Com fator de correção					
Placebo + melhores cuidados de suporte	16.145	3,09	-	-	-
TBA + melhores cuidados de suporte	22.512	3,28	6.367	0,19	37.352
Análise de cenário 1 – Utilização do tratamento de enxaqueca complicada como proxy de recursos assistenciais					
Placebo + melhores cuidados de suporte	38.826	3,09	-	-	-
TBA + melhores cuidados de suporte	41.824	3,28	2.998	0,19	17.589
Análise de cenário 2 – Horizonte temporal de 2 anos (NICE e Hollier-Hann 2020)(39,46)					
Placebo + melhores cuidados de suporte	7.191	1,24	-	-	-
TBA + melhores cuidados de suporte	11.439	1,32	4.248	0,08	53.100
Análise de cenário 3 – Horizonte temporal de 3 anos (Hollier-Hann 2020) (39)					
Placebo + melhores cuidados de suporte	10.112	1,81	-	-	-
TBA + melhores cuidados de suporte	15.199	1,93	5.087	0,12	43.672
Análise de cenário 4 – Sem a regra de interrupção positiva					
Placebo + melhores cuidados de suporte	16.145	3,09	-	-	-
TBA + melhores cuidados de suporte	23.595	3,30	7.451	0,18	40.325

Fonte: Adaptado dos dados de AbbVie (47)

8.1.7. Análise de sensibilidade

8.1.7.1. Análise de sensibilidade determinística

Na análise de sensibilidade determinística apresentada pelo demandante, observou-se que os parâmetros relacionados às utilidades dos estados de saúde foram os que exerceram maior influência sobre os resultados de custo-efetividade do modelo. As variáveis de maior impacto corresponderam às utilidades associadas aos estados de 0–3 e 4–9 dias de cefaleia por 28 dias no braço tratado com toxina botulínica A (TBA), seguidas pelas utilidades dos estados equivalentes no braço placebo/cuidado de suporte. Também apresentaram influência relevante as utilidades dos estados intermediários de frequência de cefaleia (10–14 e 15–19 dias), além da taxa de desconto aplicada aos AVAQS. Em contraste, parâmetros relacionados aos custos assistenciais, como número médio de hospitalizações, demonstraram impacto relativamente reduzido sobre a razão de custo-efetividade incremental (RCEI). De forma geral, os resultados indicam que o modelo é particularmente sensível às premissas relacionadas à qualidade de vida atribuída aos estados de saúde, reforçando a relevância das estimativas de utilidade utilizadas na análise econômica (Figura 11).

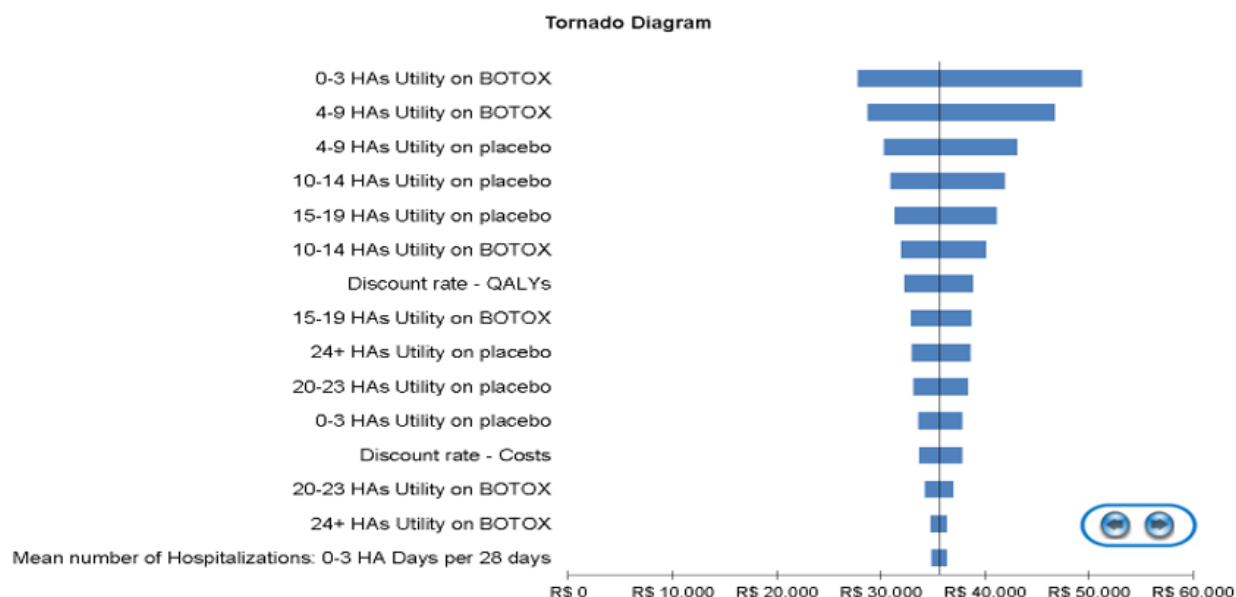


Figura 11 Diagrama de Tornado da avaliação econômica do demandante
Fonte: AbbVie (47)

Análise do NATS:

Na reanálise de sensibilidade determinística conduzida pelo NATS, verificou-se que, mesmo após o ajuste das utilidades com aplicação do fator de correção, as variáveis que exerceram maior influência sobre os resultados do modelo permaneceram semelhantes às identificadas pelo demandante. As utilidades associadas aos estados de menor frequência de cefaleia — especialmente os estados de 0–3 e 4–9 dias de cefaleia por 28 dias no braço tratado com toxina botulínica A (TBA) — continuaram representando os principais determinantes da variação da razão de custo-efetividade incremental (RCEI). De forma semelhante, as utilidades correspondentes aos estados equivalentes no braço placebo/cuidado de suporte também mantiveram influência relevante sobre os resultados.

De maneira geral, a reanálise realizada pelo NATS demonstrou que a aplicação do fator de correção nas utilidades não alterou a hierarquia dos parâmetros mais influentes do modelo, mantendo o predomínio das variáveis relacionadas à qualidade de vida dos estados de saúde (Figura 12).

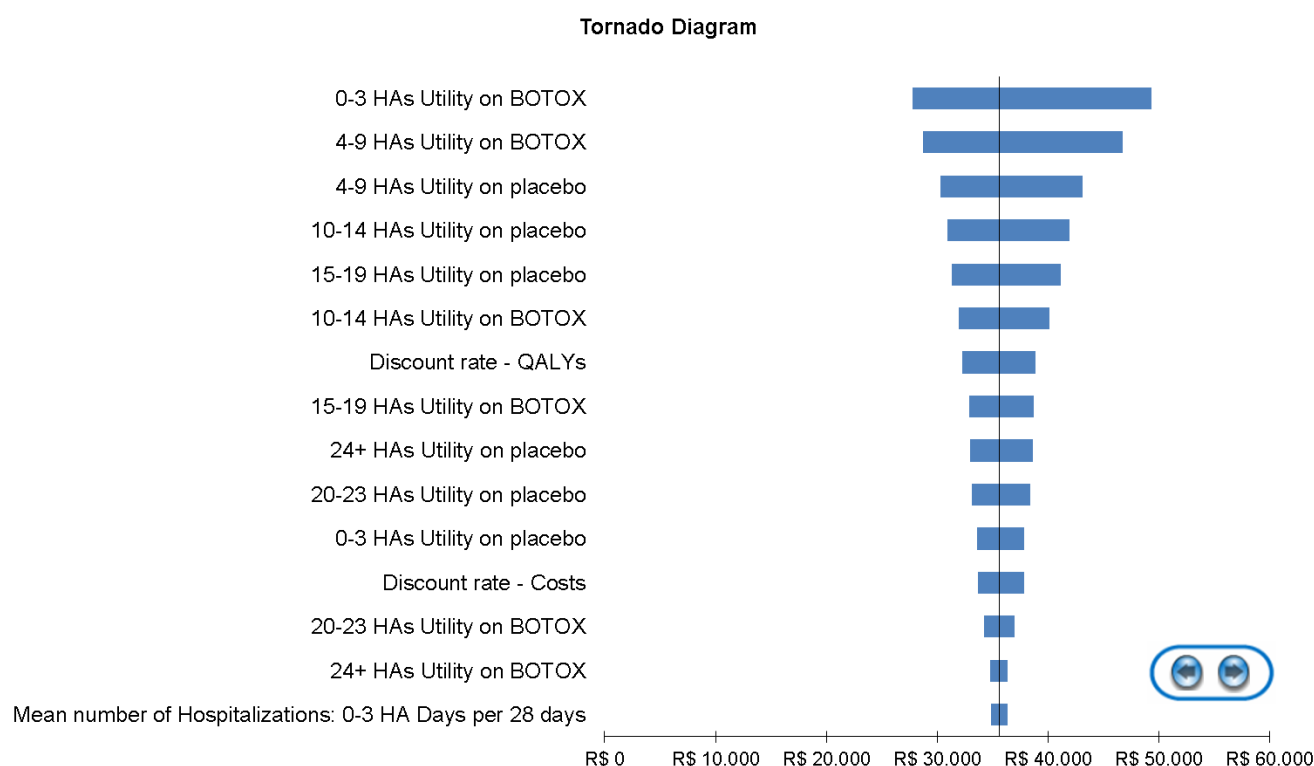


Figura 12 Diagrama de Tornado da avaliação econômica realizada pelo NATS
Fonte: Elaborado pelo NATS

8.1.7.2. Análise de sensibilidade probabilística

Na análise de sensibilidade probabilística apresentada pelo demandante, o plano de custo-efetividade demonstrou que a maior parte das simulações se concentrou no quadrante superior, indicando que a toxina botulínica A (TBA) associada aos melhores cuidados de suporte apresentou maior efetividade, porém também maior custo em relação ao comparador. Observa-se relativa concentração dos resultados em torno do caso base, sugerindo estabilidade moderada das estimativas incrementais de custo e AVAQ frente às variações probabilísticas dos parâmetros incluídos no modelo. Adicionalmente, parte importante das simulações permaneceu abaixo da linha representativa do limiar de custo-efetividade adotado, indicando probabilidade relevante de a tecnologia ser considerada custo-efetiva dentro do cenário analisado pelo demandante. Contudo, a dispersão observada nas estimativas incrementais reforça a existência de incerteza residual associada principalmente aos parâmetros de utilidade, duração do benefício clínico e premissas estruturais do modelo (Figura 13).

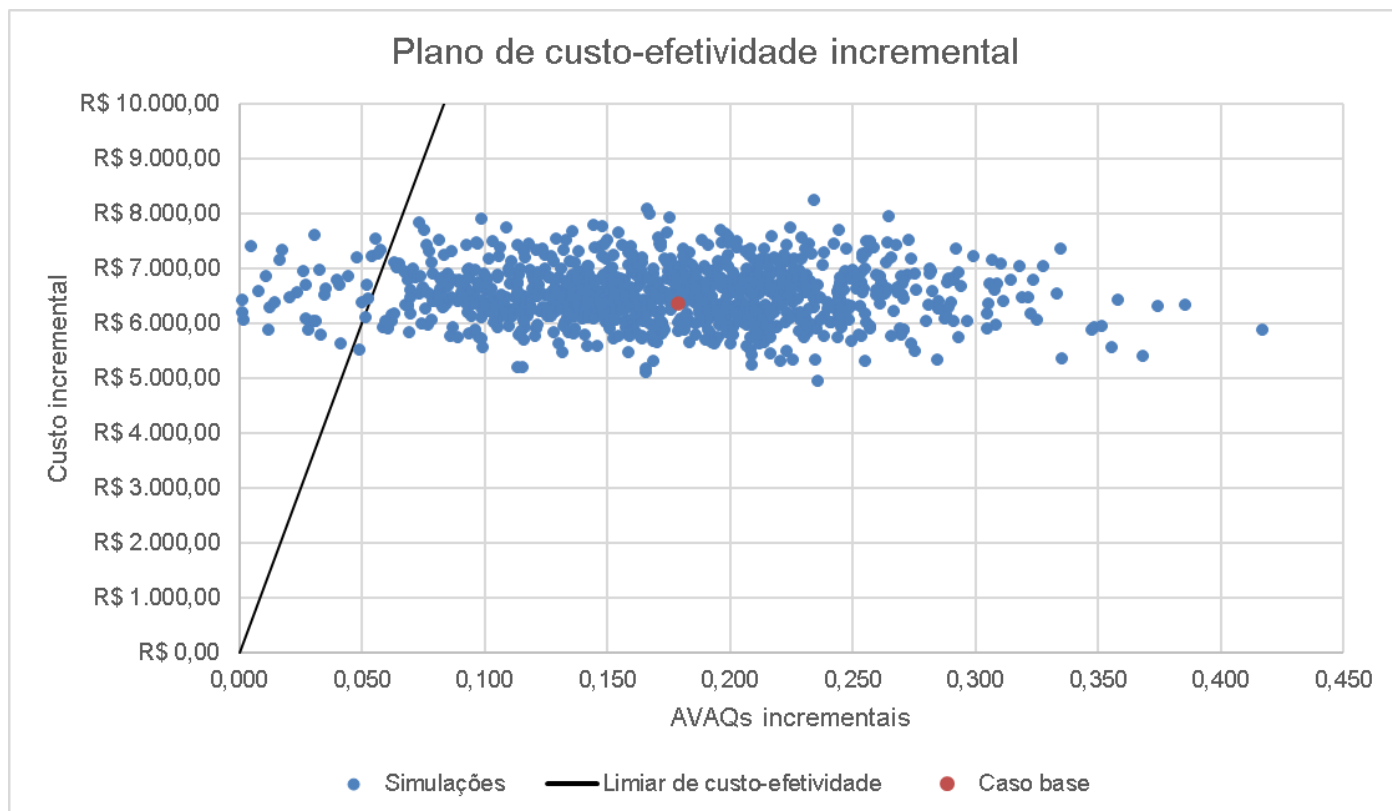


Figura 13 Gráfico de dispersão realizado pelo demandante
Fonte: AbbVie (47)

Análise do NATS:

Na reanálise probabilística conduzida pelo NATS, com ajuste dos valores de utilidade mediante aplicação do fator de correção, verificou-se manutenção do padrão geral de dispersão das simulações, sem alterações na estrutura da incerteza do modelo. As simulações permaneceram predominantemente concentradas no quadrante de maior custo e maior efetividade, demonstrando consistência dos resultados após o ajuste das utilidades. O caso base também permaneceu próximo ao centro da distribuição probabilística, indicando estabilidade dos resultados médios do modelo (Figura 14).

Entretanto, observa-se discreta modificação na distribuição dos ganhos incrementais de AVAQ, refletindo o impacto do ajuste das utilidades sobre o componente de efetividade do modelo econômico. Como os AVAQs constituem o principal desfecho incremental da análise de custo-utilidade, alterações nas estimativas de utilidade repercutem sobre a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) e sobre a dispersão das simulações probabilísticas. Ainda assim, o comportamento da nuvem de dispersão permaneceu semelhante ao cenário originalmente apresentado pelo demandante.

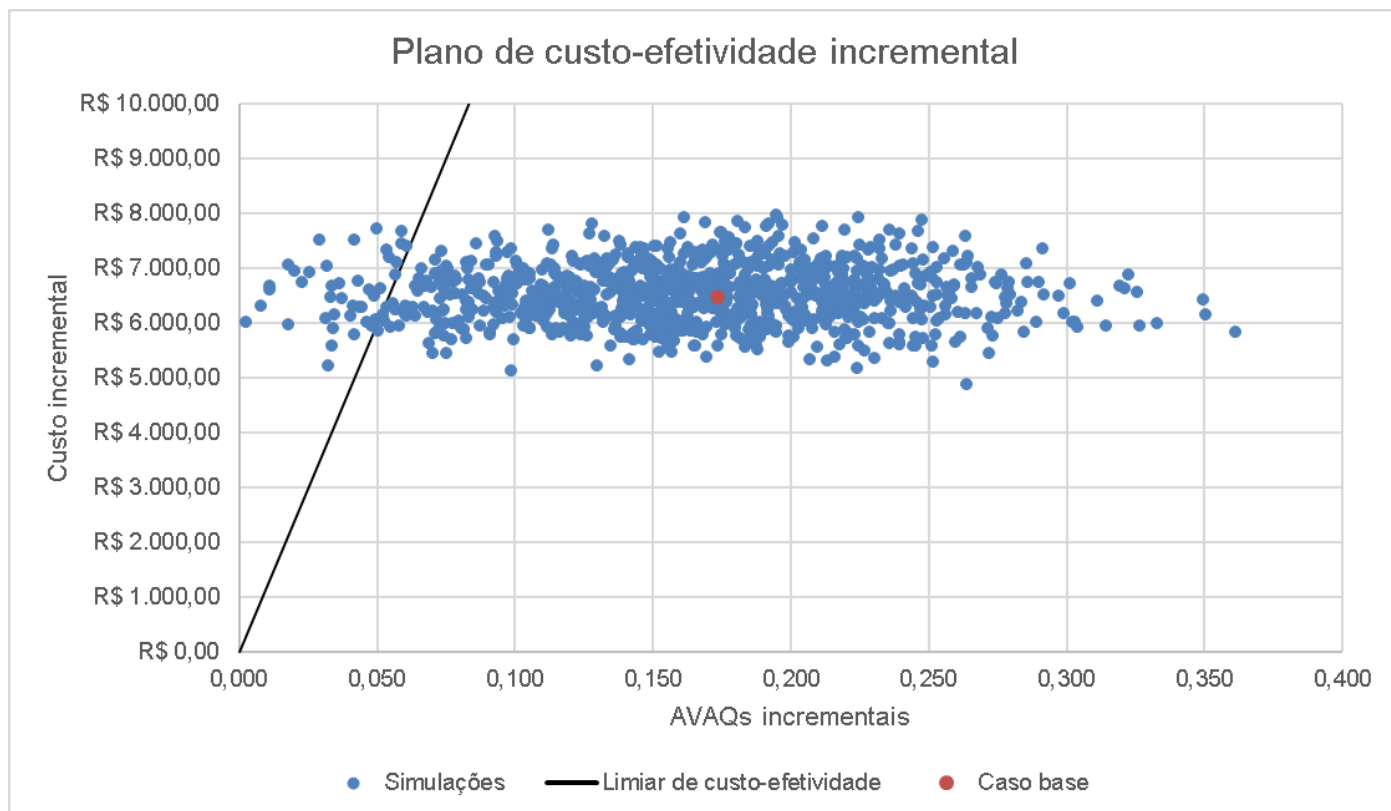


Figura 14 Gráfico de dispersão realizado pelo NATS
Fonte: Elaborado pelo NATS

8.1.8. Limitações do modelo de custo-efetividade

O modelo de custo-utilidade apresentado pelo demandante possui limitações metodológicas e estruturais que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Embora a estrutura geral do modelo esteja alinhada à utilizada pelo NICE (46) e descrita por Hollier-Hann et al. 2020 (39), permanecem incertezas relacionadas à extrapolação de benefícios clínicos observados em curto prazo para horizontes temporais mais longos. Os dados clínicos utilizados para estimar as probabilidades de transição derivam predominantemente dos estudos PREEMPT (16,17), cujo seguimento máximo foi de 56 semanas, enquanto o modelo extrapola os efeitos clínicos por aproximadamente cinco anos. Ainda que o demandante tenha utilizado evidências de mundo real para justificar a manutenção do benefício terapêutico ao longo do tempo, tais estudos observacionais apresentam limitações inerentes, incluindo ausência de grupo comparador, potencial viés de seleção e permanência preferencial em tratamento de pacientes respondedores.

Adicionalmente, há limitações relacionadas à transparência e rastreabilidade do modelo. As probabilidades de transição específicas para a população refratária não estão integralmente descritas nas publicações originais dos estudos PREEMPT (16,17), impossibilitando a reprodução completa dos cálculos apenas com base nos dados publicamente disponíveis. Também não foi possível rastrear adequadamente a incorporação das descontinuações relacionadas a eventos adversos nas matrizes de transição, reduzindo a reprodutibilidade e a verificabilidade independente do modelo.

Outra limitação refere-se à representatividade do manejo clínico das crises agudas de migrânea no SUS. O modelo utilizou o ibuprofeno 600 mg como proxy para o tratamento agudo das crises, abordagem que provavelmente simplifica excessivamente a prática clínica observada no contexto brasileiro. Documentos nacionais indicam que o manejo das crises pode envolver diferentes combinações terapêuticas, incluindo analgésicos, antieméticos, triptanos, terapias parenterais e atendimentos em serviços de urgência. Dessa forma, o uso isolado de ibuprofeno tende a representar um cenário de baixo custo, potencialmente subestimando os custos assistenciais reais associados à MC refratária. Embora o modelo tenha incorporado frequências diferenciadas de utilização de recursos médicos conforme os estados de saúde, parte desses parâmetros foi baseada em estudos internacionais, podendo limitar a validade externa para o contexto do SUS.

Também persistem incertezas relacionadas às premissas estruturais do modelo, especialmente quanto à regra de interrupção positiva do tratamento. A premissa de que parte dos pacientes respondedores interromperia a TBA após um ano, mantendo benefício sustentado, exerce impacto sobre os resultados econômicos e foi apontada como fonte de incerteza nas avaliações internacionais (46). Além disso, o modelo mostrou elevada sensibilidade às utilidades atribuídas aos estados de saúde, reforçando a importância da adequada estimação desses parâmetros. Embora o NATS tenha recalculado as utilidades para maior aderência à população brasileira, o demandante não apresentou adaptação específica das utilidades originalmente derivadas de estudos internacionais para o contexto nacional.

Por fim, embora as análises de sensibilidade conduzidas pelo demandante sejam, em geral, metodologicamente apropriadas, observou-se ausência de algumas análises de cenário relevantes para exploração de incertezas estruturais, incluindo cenários alternativos sem regra de interrupção positiva e com diferentes horizontes temporais.

8.2. Impacto orçamentário

População-alvo

O demandante utilizou abordagem baseada em demanda aferida no DATASUS, identificando aproximadamente 61,5 mil indivíduos atendidos com CID G43 em 2024. Posteriormente, aplicou algoritmos epidemiológicos para estimar a população elegível à TBA. Embora o uso de dados administrativos do DATASUS seja pertinente em AIO, a metodologia apresenta limitações importantes.

A população-alvo da submissão representa um subgrupo altamente selecionado e provavelmente subdiagnosticado no SUS. O modelo assume implicitamente que grande parte dos pacientes identificados teria acesso ao fluxo diagnóstico especializado necessário para confirmação da elegibilidade, o que pode não refletir a prática assistencial brasileira.

O demandante avaliou diversos algoritmos, utilizando principalmente o algoritmo 2, e algumas análises de sensibilidade com os demais algoritmos que são demonstrados na Tabela 9.

Tabela 9 Algoritmos para estimativa de pacientes elegíveis ao tratamento com TBA no SUS e respectivos números de pacientes prevalentes e incidentes no ano de 2024.

Algoritmo	Critério	Racional	N prevalentes (2024)	N incidentes (2024)
1	Pacientes distintos que apresentaram pelo menos um evento (<i>claim</i>) com CID-10 G43.	Análise geral de pacientes atendidos com CID-10 de migrânea	61.469	53.423
2	Pacientes distintos que apresentaram pelo menos dois <i>claims</i> com CID-10 G43 com pelo menos três meses de intervalo.	Assume-se que pacientes com MC, pelo perfil mais grave, crônico e de manejo mais complexo da doença, fazem mais de uma ida ao sistema de saúde para buscar atendimento. O intervalo mínimo adotado entre os atendimentos é de três meses.	20.282	1.558
3	Pacientes distintos que apresentaram: • Pelo menos um <i>claim</i> com CID-10 G43; e • Algum uso de medicamento ¹ com recomendação A ou B para profilaxia de migrânea, segundo Consenso Brasileiro (111).	Assume-se que pacientes com MC estariam em uso de algum medicamento profilático, conforme recomendações presentes no Consenso Brasileiro.	1.709	114
4	Pacientes distintos que apresentaram: • Pelo menos um <i>claim</i> com CID-10 G43; e • Pelo menos uma consulta com neurologista ² .	Assume-se que pacientes com MC, dado o perfil mais grave, crônico e de manejo mais complexo da doença, recorreria a pelo menos uma consulta com médico especialista.	21.200	3.702
5 (exploratório)	Pacientes distintos que apresentaram pelo menos dois <i>claims</i> com CID-10 G43 ou G44.2 ou G44.4 com intervalo de pelo menos 3 meses.	Semelhante ao Algoritmo 2, porém considerando os CIDs-10 para cefaléia tensional (G44.2) e cefaléia induzida por drogas (G44.4). Cefaléia tensional é citada na literatura como um comum diagnóstico incorreto recebido por pacientes com migrânea. Além disso, frequentemente pacientes com MC fazem uso excessivo de medicamentos para as crises agudas, o que pode acarretar no subdiagnóstico da condição.	28.665	2.117

Fonte: AbbVie (47); Legenda: ¹Somente foram adotados medicamentos com código disponível no SIGTAP, notadamente topiramato (06.04.50.006-8, 06.04.50.007-6, 06.04.50.008-4), toxina botulínica A (06.04.55.001-4, 06.04.55.002-2) e gabapentina (06.04.50.001-7, 06.04.50.002-5); ²CBO: 225112

Análise do NATS:

O NATS realizou uma análise de cenário do impacto orçamentário utilizando abordagem epidemiológica, sem adoção de estimativas por demanda aferida, em razão da ausência de bases nacionais com informações específicas e suficientemente detalhadas para identificação da população-alvo no SUS. Dessa forma, a população elegível foi

estimada por meio de abordagem *top-down*, partindo da população adulta brasileira (≥ 18 anos) segundo estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (54). Sobre essa população, aplicou-se inicialmente a prevalência de migrânea reportada em estudos epidemiológicos internacionais (10,5%) devido a variabilidade de dados a níveis regionais (55), seguida da proporção de pacientes com migrânea crônica (8,4%), conforme estudo observacional brasileiro (9). Posteriormente, foi aplicada a proporção de pacientes com histórico de falha a ≥ 3 tratamentos profiláticos prévios (31,9%), conforme estudo brasileiro conduzido em centro terciário especializado em cefaleia (56). Essa estratégia permitiu o refinamento progressivo da população potencialmente elegível à tecnologia avaliada, considerando critérios clínicos compatíveis com a indicação proposta (Tabela 10). Não foram identificadas estimativas nacionais robustas e específicas para incidência anual de migrânea crônica refratária com falha a ≥ 3 tratamentos profiláticos no contexto brasileiro. Dessa forma, a reanálise conduzida pelo NATS optou por uma abordagem conservadora baseada exclusivamente na população prevalente elegível estimada, associada à incorporação progressiva da tecnologia ao longo do horizonte temporal. Essa estratégia buscou reduzir incertezas estruturais relacionadas à modelagem de novos casos incidentes.

Tabela 10 Número total de pacientes em cada ano - cenário epidemiológico

Número de pacientes	Fonte	2027	2028	2029	2030	2031
População total maiores de 18 anos	IBGE (54)	169.485.837	170.824.689	172.138.164	173.427.443	174.673.647
Prevalência de migrânea (10,5%)	Stovner et al. 2022 (55)	17.796.013	17.936.592	18.074.507	18.209.881	18.340.733
Prevalência de migrânea crônica (8,4%)	Lucchetti et al. 2011 (9)	1.494.865	1.506.674	1.518.258	1.529.630	1.540.622
Proporção de pacientes com ≥ 3 falhas a tratamentos profiláticos (31,9%)	Oliveira et al. 2013 (56)	476.861	480.629	484.324	487.952	491.458
Pacientes elegíveis ao tratamento com TBA	calculado	476.861	480.629	484.324	487.952	491.458

Fonte: Elaborado pelo NATS

Para o *market share*, o demandante propõe a introdução gradual da TBA como terapia complementar aos melhores cuidados de suporte (MCS), com participação inicial de 10% no primeiro ano e expansão progressiva até 50% no quinto ano conforme apresentado na Tabela 11.

Tabela 11 Market share do cenário atual e alternativo proposto pelo demandante.

Número de pacientes	2026	2027	2028	2029	2030
Cenário referência sem TBA					
Placebo + MCS	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
TBA + MCS	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

Novo cenário com TBA					
Placebo + MCS	90,0%	80,0%	70,0%	60,0%	50,0%
TBA + MCS	10,0%	20,0%	30,0%	40,0%	50,0%

Fonte: Adaptado AbbVie (47)

Na análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante, considerando a abordagem por demanda aferida, a incorporação da toxina botulínica A (TBA) para pacientes com migrânea crônica resultaria em impacto orçamentário incremental acumulado de R\$ 74.621.812 ao longo de cinco anos (2026–2030). No cenário de referência sem TBA, os custos acumulados foram estimados em R\$ 420.791.514, enquanto no cenário proposto com incorporação da tecnologia os custos totais alcançariam R\$ 495.413.326. O impacto incremental anual variou de R\$ 6.477.193 no primeiro ano para R\$ 23.818.561 no quinto ano do horizonte temporal, demonstrando aumento progressivo do dispêndio associado à ampliação da utilização da tecnologia ao longo dos anos (Tabela 12).

Tabela 12 Resultado AIO do proponente – demanda aferida.

	2026	2027	2028	2029	2030	Total acumulado
Cenário referência sem TBA						
Total	R\$ 84.866.673	R\$ 72.153.660	R\$ 93.170.247	R\$ 82.888.136	R\$ 87.712.798	R\$ 420.791.514
Novo cenário com TBA						
Total	R\$ 91.343.866	R\$ 83.853.783	R\$ 105.463.856	R\$ 103.220.372	R\$ 111.531.449	R\$ 495.413.326
Impacto Orçamentário						
Total	R\$ 6.477.193	R\$ 11.700.123	R\$ 12.293.608	R\$ 20.332.236	R\$ 23.818.651	R\$ 74.621.812

Fonte: Adaptado AbbVie (47)

Na reanálise de impacto orçamentário conduzida pelo NATS, utilizando abordagem epidemiológica para estimativa da população elegível, a incorporação da toxina botulínica A (TBA) para migrânea crônica resultou em impacto orçamentário incremental acumulado de R\$ 4.648.030.336 no horizonte de cinco anos (2027–2031). No cenário de referência sem TBA, os custos acumulados foram estimados em R\$ 39.090.661.480, enquanto no cenário proposto com incorporação da tecnologia os custos totais alcançariam R\$ 43.738.691.816. O impacto orçamentário incremental anual variou de R\$ 303.617.399 no primeiro ano para R\$ 1.564.556.543 no quinto ano. Em comparação à estimativa apresentada pelo demandante, o NATS identificou impacto orçamentário substancialmente superior, principalmente em decorrência das diferenças metodológicas adotadas para a estimativa da população elegível. Enquanto o demandante utilizou abordagem baseada em demanda aferida no DATASUS, limitada aos registros assistenciais disponíveis, o NATS empregou abordagem epidemiológica *top-down*, utilizando parâmetros de prevalência de migrânea, proporção de migrânea crônica e histórico de falha a ≥ 3 tratamentos profiláticos previamente publicados na literatura científica. Dessa forma, a reanálise do NATS resultou em estimativa significativamente maior da população potencialmente elegível à tecnologia avaliada (Tabela 13).

Tabela 13 Resultado AIO elaborado pelo NATS – demanda epidemiológica.

	2027	2028	2029	2030	2031	Total acumulado
Cenário referência sem TBA						
Total	R\$ 7.698.920.845	R\$ 7.759.755.205	R\$ 7.819.410.980	R\$ 7.877.985.040	R\$ 7.934.589.410	R\$ 39.090.661.480
Novo cenário com TBA						
Total	R\$ 8.002.538.244	R\$ 8.371.788.174	R\$ 8.744.518.252	R\$ 9.120.701.194	R\$ 9.499.145.953	R\$ 43.738.691.816
Impacto Orçamentário						
Total	R\$ 303.617.399	R\$ 612.032.969	R\$ 925.107.272	R\$ 1.242.716.154	R\$ 1.564.556.543	R\$ 4.648.030.336

Fonte: Elaborado pelo NATS

8.2.1. Limitações da análise de impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário (AIO) apresentada pelo demandante apresenta limitações metodológicas relacionadas, principalmente, à estimativa da população elegível, à rastreabilidade dos cálculos realizados e à utilização de parâmetros de custos derivados da avaliação econômica. Tais limitações introduzem incerteza nas estimativas de impacto financeiro projetadas para o Sistema Único de Saúde (SUS).

A principal fragilidade da análise do demandante refere-se à estimativa da população elegível baseada em demanda aferida obtida a partir de bases administrativas do DATASUS. Embora a utilização de dados de uso do sistema possa representar uma estratégia metodologicamente pertinente em análises de impacto orçamentário, os algoritmos empregados pelo proponente não permitem identificar adequadamente a população-alvo definida no dossiê, composta por pacientes com migrânea crônica refratária ou intolerantes a ≥ 3 tratamentos profiláticos prévios. Os códigos utilizados nas bases administrativas não possuem especificidade suficiente para discriminar pacientes com migrânea crônica refratária, tampouco permitem identificar histórico terapêutico prévio ou falha em múltiplas linhas de profilaxia. Dessa forma, a demanda estimada pelo demandante provavelmente representa uma população ampla e heterogênea, sem refinamento clínico compatível com a indicação submetida, sendo, assim, subestimada.

Adicionalmente, observou-se limitação relacionada à transparência e rastreabilidade dos cálculos apresentados pelo demandante em sua planilha econômica. O arquivo disponibilizado não apresenta estrutura de fórmulas encadeadas ou lógica programática rastreável, sendo diversos valores inseridos diretamente como números fixos. Essa limitação impede a adequada validação metodológica da análise, dificultando a reprodutibilidade dos resultados, a identificação dos cálculos intermediários e a verificação da origem dos parâmetros utilizados. Da mesma forma, não foi possível compreender integralmente a metodologia empregada para a estimativa dos novos casos incidentes ao longo do horizonte temporal, uma vez que os algoritmos utilizados para projeção da população tratada não foram explicitados de forma clara e transparente.

Outra limitação relevante refere-se à estimativa de custos utilizada na AIO. O demandante incorporou custos derivados diretamente da avaliação econômica, incluindo custos associados aos estados de saúde e à utilização de

recursos médicos modelados no estudo de custo-utilidade. Embora essa abordagem não seja metodologicamente incorreta, idealmente as análises de impacto orçamentário deveriam priorizar estimativas de impacto financeiro incremental relacionadas principalmente à aquisição e implementação da tecnologia no sistema de saúde, refletindo de maneira mais próxima o fluxo orçamentário real do SUS. Entretanto, a ausência de protocolos terapêuticos bem estabelecidos para pacientes com migrânea crônica refratária a ≥ 3 terapias profiláticas limita a possibilidade de estimar adequadamente os custos do cenário de referência.

Atualmente, não existem bases nacionais estruturadas capazes de identificar de forma específica quais medicamentos profiláticos são efetivamente utilizados por pacientes refratários à profilaxia da migrânea no SUS, tampouco é possível estimar, por meio das bases de dispensação disponíveis, o padrão real de utilização terapêutica desses pacientes em acompanhamento especializado. Consequentemente, tanto a análise do demandante quanto a reanálise conduzida pelo NATS acabaram utilizando parâmetros derivados da avaliação econômica para imputação dos custos associados aos cenários comparativos da AIO, o que pode introduzir vies estrutural nas estimativas.

Apesar da reanálise realizada pelo NATS ter buscado maior transparência metodológica e refinamento clínico da população elegível por meio de abordagem epidemiológica *top-down*, essa estratégia também apresenta limitações. A ausência de estimativas nacionais robustas de prevalência e incidência específicas para migrânea crônica refratária no Brasil representa importante fonte de incerteza, sendo utilizado um estudo do Estado de São Paulo que verificou a prevalência em uma comunidade local. Adicionalmente, não foram identificados dados nacionais capazes de estimar o contingente de pacientes refratários a múltiplas terapias profiláticas que efetivamente realizam acompanhamento com neurologistas ou centros especializados em cefaleia no SUS.

Outro fator limitante refere-se à ausência de códigos específicos no SIGTAP e nas bases administrativas do SUS para identificação de pacientes com migrânea crônica refratária. Os códigos atualmente utilizados contemplam grupos amplos relacionados a cefaleias, migrêneas e síndromes dolorosas complexas, dificultando a identificação precisa da população potencialmente elegível à toxina botulínica A. Dessa forma, tanto as estimativas baseadas em demanda aferida quanto aquelas derivadas de abordagem epidemiológica permanecem sujeitas a incertezas.

Por fim, destaca-se que a ausência de informações específicas sobre pacientes refratários acompanhados em serviços especializados pode resultar tanto em superestimação quanto em subestimação da população elegível e, consequentemente, do impacto orçamentário projetado. Embora a abordagem epidemiológica adotada pelo NATS tenha buscado maior alinhamento com os critérios clínicos da indicação proposta, os resultados obtidos ainda devem ser interpretados com cautela, diante das importantes lacunas de dados epidemiológicos e assistenciais atualmente existentes no contexto brasileiro.

8.2.2. Custo de aquisição da toxina botulínica A

Os custos de aquisição da toxina botulínica A no SUS podem variar conforme estratégias de compra pública, volume de aquisição, disponibilidade de fornecedores e dinâmica de incorporação da tecnologia no âmbito da assistência farmacêutica. Para a estimativa do custo anual de aquisição da tecnologia, foi considerado o preço

proposto pelo demandante para fins de incorporação, associado ao esquema posológico recomendado em bula para profilaxia da migrânea crônica. Com base nessas premissas, estimou-se custo anual de R\$ 4.162,73 por paciente/ano.

Para o cálculo do desembolso global, foram considerados dois cenários distintos de população elegível, associados às proporções de *market share* adotadas na análise de impacto orçamentário. No cenário 1, correspondente à demanda epidemiológica elaborada pelo NATS, foi considerada difusão progressiva da tecnologia variando de 10% em 2027 a 50% em 2031. Nesse cenário, a população efetiva elegível variou de 47.686 pacientes no primeiro ano para 245.729 pacientes no quinto ano, resultando em desembolso estimado de aproximadamente R\$ 198,5 milhões em 2027, alcançando cerca de R\$ 1,02 bilhão em 2031 (Tabela 14).

Já no cenário 2, correspondente à demanda aferida apresentada pelo demandante, também foi considerada incorporação progressiva da tecnologia com *market share* variando de 10% a 50% ao longo de cinco anos. Nesse cenário, a população efetiva elegível estimada variou de 2.028 pacientes em 2027 para 13.257 pacientes em 2031, resultando em impacto financeiro projetado de aproximadamente R\$ 8,4 milhões no primeiro ano, alcançando cerca de R\$ 55,2 milhões no quinto ano de incorporação (Tabela 14).

Os resultados demonstram diferença entre os cenários de custo de aquisição, especialmente em função da metodologia empregada para estimativa da população elegível.

Tabela 14 Custo de aquisição da tecnologia ano a ano elaborado pelo NATS

	2027	2028	2029	2030	2031
Cenário 1 – demanda epidemiológica elaborada pelo NATS					
Custo pessoa/ano ^a	R\$ 4.162,73	R\$ 4.162,73	R\$ 4.162,73	R\$ 4.162,73	R\$ 4.162,73
População efetiva	47.686	96.126	145.297	195.181	245.729
Desembolso	R\$ 198.503.942,78	R\$ 400.146.583,98	R\$ 604.832.180,81	R\$ 812.485.804,13	R\$ 1.022.903.480,17
Cenário 2 – demanda aferida elaborada pelo demandante					
Custo pessoa/ano ^a	R\$ 4.162,73	R\$ 4.162,73	R\$ 4.162,73	R\$ 4.162,73	R\$ 4.162,73
População efetiva	2.028	4.368	7.019	9.982	13.257
Desembolso	R\$ 8.442.016,44	R\$ 18.182.804,64	R\$ 29.218.201,87	R\$ 41.552.370,86	R\$ 55.185.311,61

Fonte: Elaborado pelo NATS. Legenda: a- Custo proposto pelo demandante para fins de incorporação

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação econômica indica que a toxina botulínica tipo A (TBA), associada aos melhores cuidados de suporte, apresenta maior efetividade em comparação aos melhores cuidados de suporte isoladamente, porém com incremento

adicional de custos. Na reanálise conduzida pelo NATS, o cenário base com aplicação do fator de correção resultou em RCEI de R\$ 37.352/AVAQ, valor inferior aos limiares de disposição a pagar usualmente discutidos no contexto do SUS (R\$ 40.000 a R\$ 120.000/AVAQ). Entretanto, os resultados demonstraram sensibilidade relevante às premissas estruturais do modelo, especialmente relacionadas ao horizonte temporal, às regras de interrupção terapêutica e à estimativa dos custos assistenciais associados ao manejo das crises agudas de migrânea, com RCEI variando entre R\$ 17.589/AVAQ e R\$ 53.100/AVAQ nas análises de cenário. As análises de sensibilidade demonstraram maior impacto dos parâmetros de utilidade sobre os resultados do modelo e predominância de simulações no quadrante de maior custo e maior efetividade. Contudo, permanecem limitações metodológicas relevantes, incluindo incertezas relacionadas à extrapolação de benefícios clínicos de curto prazo, limitações na transparência e rastreabilidade das probabilidades de transição derivadas dos estudos PREEMPT e simplificação do manejo agudo da migrânea no SUS.

No que se refere ao impacto orçamentário, a reanálise conduzida pelo NATS demonstrou aumento substancial dos gastos associados à incorporação da TBA para tratamento da migrânea crônica, com impacto incremental acumulado estimado em R\$ 4.648.030.336 ao longo de cinco anos. Observou-se crescimento progressivo do dispêndio ao longo do horizonte temporal, alcançando R\$ 1.564.556.543 no quinto ano da análise. Os resultados encontrados pelo NATS foram superiores aos estimados pelo demandante, principalmente em decorrência das diferenças metodológicas adotadas para a estimativa da população elegível, especialmente pela utilização de abordagem epidemiológica baseada em parâmetros de prevalência de migrânea crônica e histórico de falha a ≥ 3 tratamentos profiláticos prévios.

A incorporação da TBA para profilaxia da migrânea crônica pode representar impacto orçamentário relevante para o SUS, especialmente quando consideradas estimativas epidemiológicas amplas de população elegível. Verificou-se sensibilidade das estimativas de impacto relacionado aos custos de aquisição em relação à metodologia utilizada para definição da população-alvo, evidenciando incerteza quanto ao real quantitativo de pacientes elegíveis para tratamento.

Em conjunto, os resultados indicam que a TBA apresenta benefício clínico incremental e razão de custo-efetividade abaixo dos limiares usualmente discutidos no contexto do SUS; entretanto, sua incorporação está associada a um impacto orçamentário elevado e incertezas metodológicas relacionadas às estimativas populacionais, extrapolação dos benefícios clínicos e parâmetros estruturais do modelo, devendo sua adoção ser interpretada com cautela.

10. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

As principais agências e comitês internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), incluindo o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido, o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália e a *Canada's Drug Agency* (CDA), emitiram recomendações favoráveis ao uso da toxina botulínica tipo A (TBA) para profilaxia da migrânea crônica em adultos previamente tratados com múltiplas terapias profiláticas.

Em 2012, o NICE recomendou a TBA como opção para profilaxia de cefaleias em adultos com migrânea crônica, definida como cefaleias em pelo menos 15 dias por mês, dos quais pelo menos 8 dias compatíveis com migrânea. A recomendação foi direcionada a pacientes que apresentaram falha terapêutica, intolerância ou contraindicação a pelo menos três medicamentos profiláticos prévios, desde que o uso excessivo de medicação estivesse adequadamente manejado. O NICE também estabeleceu critérios objetivos para interrupção do tratamento, recomendando sua suspensão em pacientes que não apresentassem redução mínima de 30% nos dias de cefaleia após dois ciclos terapêuticos ou que evoluíssem para migrânea episódica por três meses consecutivos.

Em 2013, o PBAC emitiu recomendação positiva para incorporação da TBA em pacientes com migrânea crônica refratária, reconhecendo a existência de necessidade clínica não atendida para indivíduos com falha a múltiplos medicamentos profiláticos orais. A recomendação contemplou pacientes adultos com migrânea crônica persistente por pelo menos seis meses, caracterizada por média de 15 ou mais dias de cefaleia por mês, incluindo ao menos 8 dias de migrânea, e com resposta inadequada, intolerância ou contraindicação a pelo menos três terapias profiláticas prévias.

Posteriormente, em 2019, a *Canada's Drug Agency* (CDA), por meio do *Canadian Drug Expert Committee* (CDEC), também recomendou o uso da onabotulinumtoxina A para profilaxia da migrânea crônica em adultos. O comitê destacou a necessidade de opções profiláticas eficazes e bem toleradas para pacientes com falha prévia a múltiplas terapias orais. Os critérios estabelecidos incluíram diagnóstico confirmado de migrânea crônica segundo a *International Headache Society*, presença de cefaleia em pelo menos 15 dias por mês, sendo ao menos 8 dias compatíveis com migrânea, além de falha, intolerância ou contraindicação a pelo menos três medicamentos profiláticos orais. Para manutenção do tratamento, foi exigida demonstração de benefício clínico, incluindo redução mínima de 50% nos dias de cefaleia ou melhora clínica relevante associada a instrumentos como o HIT-6.

11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas pesquisas estruturadas nas bases de dados da *ClinicalTrials.gov* e *Cortellis™*, a fim de identificar medicamentos potenciais para o tratamento profilático de adultos com migrânea crônica que apresentaram resposta inadequada, intolerância ou contraindicação a pelo menos 3 medicamentos profiláticos (52-54). As buscas ocorreram de abril de 2026, utilizando-se as seguintes estratégias:

- (1) *ClinicalTrials: Chronic Migraine | Not yet recruiting; recruiting; active, not recruiting; completed; enrolling by invitation studies | Adult (18 - 64), Older adult (65+) | Phase: 3, 4 | Interventional studies | Primary completion on or after 01/01/2021* (52).
- (2) *Cortellis: Current development status (Indication (Migraine) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical))* (53).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4, nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada; e tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (54–56). Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no NICE (*National Institute for health and care excellence*), CDA (*Canada’s Drug Agency*) e BRISA da Redetsa (57–59).

Assim, abaixo estão descritas as tecnologias identificadas no horizonte considerado nesta análise para tratamento de adultos com migrânea crônica (Quadro 6).

Quadro 6 Medicamentos no horizonte para tratamento de adultos com migrânea crônica

Princípio ativo	Aprovação para a população em análise (agência, ano)	Fases dos estudos de eficácia	Recomendação de agência de ATS (agência, ano)	Via de administração	Mecanismo de ação
Atogepanto ^(60,61)	FDA, 2021 EMA, 2023	4	Favorável (Nice, 2024); (CDA, 2023) ^(62,63)	Oral	Antagonista do receptor CGRP
Cetamina ⁽⁶⁴⁾	-	3	-	Venosa	Antagonista dos RNMDA

ATS – Avaliação de tecnologias em Saúde; CDA – *Canada’s drug agency*; FDA - *Food and Drug Administration*; EMA - *European Medicines Agency*; CGRP - *Calcitonin Gene-Related Peptide* (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina); RNMDA – receptores N-metil-D-aspartato

A recomendação do NICE para atogepanto é para a prevenção da enxaqueca em adultos quando ao menos 3 medicamentos preventivos forem inefetivos, intoleráveis ou inseguros para o paciente (62). Atogepanto está em conclusão da análise de registro pela Anvisa (65).

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 46/2026 esteve aberta durante o período de 14/04/2026 a 23/04/2026 e recebeu uma inscrição.

A participante relatou conviver com a condição de saúde desde a adolescência, com início das crises por volta da menarca, aos 14 anos. Na época, as dores eram consideradas comuns e não eram percebidas como uma condição de saúde que exigisse cuidado especializado, embora já limitassem a realização de algumas atividades. Por esse motivo, recorria frequentemente a analgésicos comuns, especialmente medicamentos que continham cafeína, que lhe causavam efeitos adversos.

Inicialmente, as crises eram episódicas, mas, ao longo do tempo, tornaram-se mais frequentes e intensas, mantendo-se associadas às oscilações hormonais e a situações de estresse. A participante relatou agravamento durante a perimenopausa, chegando a apresentar crises em cerca de 15 a 18 dias por mês. As crises são caracterizadas

por dor de cabeça intensa e persistente, sensibilidade à luz, dores no couro cabeludo, no pescoço e no trapézio, além de alterações de humor e prejuízos na capacidade cognitiva, impedindo-a de realizar suas atividades cotidianas.

Em relação aos impactos da condição de saúde, a participante discorreu sobre as repercussões das crises na realização de suas atividades habituais. Relatou prejuízos importantes na capacidade funcional para o trabalho, na vida social e na esfera emocional, além de comprometimento da capacidade cognitiva, com dificuldades de compreensão e de memória durante as crises.

Quanto ao diagnóstico, a participante relatou ter realizado, ao longo dos anos, diversas consultas com profissionais de diferentes especialidades, como ginecologia, oftalmologia e neurologia, sem receber diagnóstico ou tratamento adequados. Aos 38 anos, consultou-se com um especialista em cefaleia, que identificou a condição de saúde e iniciou o tratamento específico.

Em relação aos tratamentos, a participante relatou que, inicialmente, utilizava analgésicos sem orientação especializada, o que resultou em problemas gástricos associados ao uso prolongado. Ao longo da vida, fez uso de diferentes medicamentos, incluindo anti-inflamatórios, anticonvulsivantes, triptanos, hormônios, antidepressivos e anticorpo monoclonal. Também realizou aplicação de toxina botulínica e bloqueio anestésico.

A participante distinguiu o manejo das crises agudas do tratamento preventivo. Durante as crises, relatou utilizar triptano associado a anti-inflamatório e, nos quadros mais intensos, medicamento injetável, com efeitos adversos como formigamento nas mãos e nos pés, lentidão e sonolência. Como parte do tratamento preventivo, relatou associar o uso de medicamentos ao consumo de suplementos, à prática regular de atividade física, à terapia e à realização de massagens.

Especificamente sobre a toxina botulínica, a participante relatou ter recebido indicação médica e realizado duas aplicações, custeadas com recursos próprios, sem reembolso pelo plano de saúde. Após as aplicações, percebeu melhora importante na frequência e na intensidade das crises, com redução de cerca de 15 a 18 dias de dor por mês para aproximadamente oito ou nove dias, além de menor intensidade dos sintomas. A participante informou ter interrompido o tratamento há cerca de um ano e meio devido ao alto custo das aplicações. Relatou gasto mensal estimado em aproximadamente R\$ 2 mil apenas com medicamentos. Esse valor aumenta nos períodos em que utiliza anticorpo monoclonal ou realiza bloqueio anestésico, alternativas que têm sido necessárias diante da impossibilidade de manter o tratamento com toxina botulínica.

Relatou, ainda, perceber pouca compreensão sobre a gravidade da condição e descredibilização de seu relato de dor, inclusive por parte de profissionais de saúde, especialmente por ser uma condição de saúde que não apresenta sinais visíveis. Segundo a participante, essa situação dificultou o diagnóstico e o manejo adequado da enxaqueca. Também afirmou que, em serviços de urgência e emergência, as condutas adotadas nem sempre são efetivas e podem causar efeitos adversos. Caracterizou a convivência com a doença como crônica, persistente e de difícil manejo, destacando a boa resposta obtida com a aplicação de toxina botulínica.

O vídeo da 153ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#)

Na 153ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 1º de julho de 2026, o Comitê de Medicamentos apreciou inicialmente a incorporação da toxina botulínica para o tratamento profilático da migrânea crônica em adultos que apresentaram resposta inadequada, intolerância ou contraindicação a pelo menos três medicamentos profiláticos.

Durante a discussão, os membros do Comitê de Medicamentos destacaram a ausência de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para migrânea no SUS, ressaltando que essa lacuna dificulta a organização da linha de cuidado, a definição dos critérios de indicação da tecnologia e a identificação da população elegível. Também foi enfatizado que a migrânea é uma condição frequentemente subdiagnosticada e subtratada, o que limita a identificação dos pacientes nos sistemas de informação e aumenta a incerteza quanto ao real tamanho da população-alvo.

Os membros observaram que as estimativas apresentadas para definição da população elegível se basearam em algoritmos indiretos, considerados insuficientes para representar com segurança a demanda potencial pela tecnologia. Essa limitação foi considerada relevante por repercutir diretamente nas estimativas de impacto orçamentário.

Além disso, foram levantadas preocupações relacionadas à implementação da tecnologia no SUS, considerando que sua incorporação envolve não apenas o fornecimento do medicamento, mas também a realização de procedimento especializado de aplicação. Nesse sentido, foi destacada a necessidade de definição de fluxos assistenciais, critérios de acesso, capacitação da rede e organização dos serviços responsáveis pela administração da tecnologia.

Os membros também discutiram as incertezas relacionadas às diferentes apresentações comerciais da toxina botulínica, aos respectivos custos e às condições de oferta no SUS, ressaltando a necessidade de maior clareza quanto ao produto a ser incorporado, ao regime de utilização e ao preço proposto.

Diante dessas questões, os membros ressaltaram que a consulta pública poderá aportar contribuições relevantes de pacientes, profissionais de saúde, especialistas, sociedades médicas e fabricante, especialmente quanto à definição da população elegível, à organização da linha de cuidado, às estratégias de implementação e às condições de oferta da tecnologia. Também foi enfatizada a importância de apresentação, pela empresa demandante, de proposta que contribua para reduzir as incertezas relacionadas ao preço e à viabilidade de incorporação no SUS.

14. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 153ª Reunião Ordinária, realizada no dia 1º de julho de 2026, deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da toxina botulínica para o tratamento profilático da migrânea crônica em adultos que apresentaram resposta inadequada, intolerância ou contraindicação a pelo menos três medicamentos profiláticos.

Para essa recomendação, o Comitê de Medicamentos considerou as incertezas relacionadas à ausência de linha de cuidado estabelecida para migrânea no SUS, à definição da população elegível, à identificação dos pacientes nos sistemas de informação, à implementação do procedimento de aplicação da tecnologia na rede assistencial, às diferentes apresentações comerciais disponíveis e ao impacto orçamentário estimado.

A recomendação fundamentou-se, principalmente, na ausência de uma linha de cuidado estruturada para migrânea no SUS e na incerteza quanto ao tamanho da população-alvo, fatores que comprometem a confiabilidade das estimativas de impacto orçamentário. Adicionalmente, foram considerados os desafios para a implementação do procedimento na rede pública, incluindo a necessidade de capacitação dos serviços, bem como as incertezas relacionadas às apresentações comerciais e aos preços da tecnologia.

15. REFERÊNCIAS

1. Ferrari MD, Goadsby PJ, Burstein R, Kurth T, Ayata C, Charles A, et al. Migraine. Nat Rev Dis Primers. 2022;8(1):2. DOI: 10.1038/s41572-021-00328-4
2. Weatherall MW. The diagnosis and treatment of chronic migraine. Therapeutic Advances in Chronic Disease. 2015;6(3):115–23. DOI: 10.1177/2040622315579627
3. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, et al. Premonitory symptoms in migraine: An electronic diary study. Neurology. 2003;60(6):935–40. DOI: 10.1212/01.WNL.0000052998.58526.A9
4. Speciali JG. Classificação das cefaléias. Medicina (Ribeirão Preto). 1997;30(4):421–7. DOI: 10.11606/issn.2176-7262.v30i4p421-427
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202
6. Organização Mundial da Saúde (OMS). [Internet]. Migraine and other headache disorders [cited 2026 May 9]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>
7. Steiner TJ, Stovner LJ. Global epidemiology of migraine and its implications for public health and health policy. Nat Rev Neurol. 2023;19(2):109–17. DOI: 10.1038/s41582-022-00763-1
8. Queiroz LP, Silva Junior AA. The Prevalence and Impact of Headache in Brazil. Headache. 2015;55(S1):32–8. DOI: 10.1111/head.12511
9. Lucchetti G, Peres MFP. The Prevalence of Migraine and Probable Migraine in a Brazilian Favela: Results of a Community Survey. Headache. 2011;51(6):971–9. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2011.01899.x
10. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. Nat Rev Neurol. 2016;12(8):455–64. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.93

11. Blumenfeld A, Varon S, Wilcox T, Buse D, Kawata A, Manack A, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*. 2011;31(3):301–15. DOI: 10.1177/0333102410381145
12. AbbVie Farmacêutica LTDA. Bula. Toxina botulínica A.
13. U.S. Food and Drug Administration. BOTOX (onabotulinumtoxinA). BLA STN 103000/5215 - FDA APPROVED LABELING TEXT. [Internet]. 2010.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. toxina botulínica A [cited 2026 Mar 8]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/3641819?nomeProduto=botox>
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. 2025 Jan 7. Listas de preços [cited 2025 Jan 7]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos/capa-listas-de-precos>
16. Aurora S, Dodick D, Turkel C, DeGryse R, Silberstein S, Lipton R, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):793–803. DOI: 10.1177/0333102410364676
17. Diener H, Dodick D, Aurora S, Turkel C, DeGryse R, Lipton R, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):804–14. DOI: 10.1177/0333102410364677
18. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Results From the Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phases of the PREEMPT Clinical Program. *Headache*. 2010;50(6):921–36. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x
19. Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Spierings EL, Heiring JO, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Analyses of the 56-Week PREEMPT Clinical Program. *Headache*. 2011;51(9):1358–73. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2011.01990.x
20. Lipton RB, Varon SF, Grosberg B, McAllister PJ, Freitag F, Aurora SK, et al. OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine. *Neurology*. 2011;77(15):1465–72. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318232ab65
21. Aurora SK, Dodick DW, Diener H -C., DeGryse RE, Turkel CC, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol Scand*. 2014;129(1):61–70. DOI: 10.1111/ane.12171
22. Diener H -C., Dodick DW, Turkel CC, Demos G, DeGryse RE, Earl NL, et al. Pooled analysis of the safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine. *Euro J of Neurology*. 2014;21(6):851–9. DOI: 10.1111/ene.12393
23. Lipton RB, Rosen NL, Ailani J, DeGryse RE, Gillard PJ, Varon SF. OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine over one year of treatment: Pooled results from the PREEMPT randomized clinical trial program. *Cephalalgia*. 2016;36(9):899–908. DOI: 10.1177/0333102416652092
24. Matharu M, Halker R, Pozo-Rosich P, DeGryse R, Manack Adams A, Aurora SK. The impact of onabotulinumtoxinA on severe headache days: PREEMPT 56-week pooled analysis. *J Headache Pain*. 2017;18(1):78. DOI: 10.1186/s10194-017-0784-4
25. Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, DeGryse RE, Adams AM, Diener H-C. Early onset of effect of onabotulinumtoxinA for chronic migraine treatment: Analysis of PREEMPT data. *Cephalalgia*. 2019;39(8):945–56. DOI: 10.1177/0333102418825382
26. Diener H-C, Dodick DW, Lipton RB, Manack Adams A, DeGryse RE, Silberstein SD. Benefits Beyond Headache Days With OnabotulinumtoxinA Treatment: A Pooled PREEMPT Analysis. *Pain Ther*. 2020;9(2):683–94. DOI: 10.1007/s40122-020-00198-w
27. Silberstein SD, Diener H-C, Dodick DW, Manack Adams A, DeGryse RE, Lipton RB. The Impact of OnabotulinumtoxinA vs. Placebo on Efficacy Outcomes in Headache Day Responder and Nonresponder Patients with Chronic Migraine. *Pain Ther*. 2020;9(2):695–707. DOI: 10.1007/s40122-020-00199-9

28. Silberstein SD, Diener H, Dodick DW, Sommer K, Lipton RB. Sustained benefits of onabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine: An analysis of the pooled Phase 3 REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy (PREEMPT) randomized controlled trials. *Headache*. 2024;64(7):838–48. DOI: 10.1111/head.14743
29. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210. DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4
30. Diener H, Dodick D, Aurora S, Turkel C, DeGryse R, Lipton R, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):804–14. DOI: 10.1177/0333102410364677
31. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. DOI: 10.1136/bmj.l4898
32. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490. DOI: 10.1136/bmj.328.7454.1490
33. Khalil M, Zafar HW, Quarshie V, Ahmed F. Prospective analysis of the use of OnabotulinumtoxinA (BOTOX) in the treatment of chronic migraine; real-life data in 254 patients from Hull, UK. *J Headache Pain*. 2014;15(1):54.
34. Andreou AP, Trimboli M, Al-Kaisy A, Murphy M, Palmisani S, Fenech C, et al. Prospective real-world analysis of OnabotulinumtoxinA in chronic migraine post-National Institute for Health and Care Excellence UK technology appraisal. *Eur J Neurol*. 2018 Aug;25(8):1069–e83.
35. Stark C, Stark R, Limberg N, Rodrigues J, Cordato D, Schwartz R, et al. Real-world effectiveness of onabotulinumtoxinA treatment for the prevention of headaches in adults with chronic migraine in Australia: a retrospective study. *J Headache Pain*. 2019 Jul 15;20(1):81.
36. Ministério da Saúde. DATASUS. Transferência de Arquivos [Internet]. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/transferencia-de-arquivos/>.
37. Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência T e IE. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Ms; 2014. (ECOS: Economia da Saúde para Gestão do SUS).
38. Santoro A, Fontana A, Copetti M, Miscio AM, d’Orsi G. Real-World Insights into the Effectiveness and Tolerability of OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: A Long-Term Evaluation of up to 11 Years. *Toxins*. 2025;17(4):208. DOI: 10.3390/toxins17040208
39. Hollier-Hann G, Curry A, Onishchenko K, Akehurst R, Ahmed F, Davies B, et al. Updated cost-effectiveness analysis of onabotulinumtoxinA for the prevention of headache in adults with chronic migraine who have previously received three or more preventive treatments in the UK. *Journal of Medical Economics*. 2020;23(1):113–23. DOI: 10.1080/13696998.2019.1675417
40. Canadian Drug Expert Committee Recommendation (CADTH). [Internet]. 2019. OnabotulinumtoxinA (Botox) — Recommendation for Chronic Migraine Available from: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0584%20Botox%20Resubmission%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20October%2022%2C%202019_for%20posting.pdf
41. Souza MNP, Cohen JM, Piha T, et al. Burden of migraine in Brazil: A cross-sectional real-world study. *Headache*. 2022;62:1302–1311. doi: 10.1111/head.14413.
42. 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. São Paulo: Associação Médica Brasileira; Conselho Federal de Medicina; 2009. (Projeto Diretrizes).
43. Spohr RS, Halmenschlager LHA, Piffero BM, Marrone LCP. CEFALÉIAS: MANEJO CLÍNICO.
44. Speciali JG. Classificação das cefaléias. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 1997;30(4):421–7. DOI: 10.11606/issn.2176-7262.v30i4p421-427
45. Bordini CA, Roesler C, Carvalho DDS, Macedo DDP, Piovesan É, Melhado EM, et al. Recommendations for the treatment of migraine attacks - a Brazilian consensus. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2016;74(3):262–71. DOI: 10.1590/0004-282X2015021

46. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). [Internet]. Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta260/chapter/1-Recommendations>
47. AbbVie Farmacêutica Ltda. Toxina botulínica A para tratamento profilático de migrânea crônica em adultos que apresentaram resposta inadequada, intolerância ou são contra-indicados a pelo menos 3 medicamentos profiláticos: dossiê de avaliação de tecnologias em saúde. São Paulo: AbbVie Farmacêutica Ltda.; 2026.
48. Batty AJ, Hansen RN, Bloudek LM, Varon SF, Hayward EJ, Pennington BW, et al. The cost-effectiveness of onabotulinumtoxinA for the prophylaxis of headache in adults with chronic migraine in the UK. *Journal of Medical Economics*. 2013;16(7):877–87. DOI: 10.3111/13696998.2013.802694
49. Vikelis M, Argyriou AA, Dermitzakis EV, Spingos KC, Makris N, Kararizou E. Sustained onabotulinumtoxinA therapeutic benefits in patients with chronic migraine over 3 years of treatment. *J Headache Pain*. 2018;19(1):87. DOI: 10.1186/s10194-018-0918-3
50. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade | IBGE [Internet]. 2025 Mar 2. Tábuas Completas de Mortalidade | IBGE [cited 2025 Mar 2]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=downloads>
51. Ahmed F, Gaul C, García-Moncó JC, Sommer K, Martelletti P; REPOSE Principal Investigators. An open-label prospective study of the real-life use of onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: the REPOSE study. *J Headache Pain*. 2019 Mar 7;20(1):26. doi: 10.1186/s10194-019-0976-1. PMID: 30845917; PMCID: PMC6734221.
52. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1):162. DOI: 10.1186/s12955-021-01671-6
53. Huerta C, Lopes N, Quintana R, Carboni V, Vo P. PND105 HEALTHCARE RESOURCE UTILIZATION OF MIGRAINE IN BRAZIL: RESULTS FROM THE MY MIGRAINE VOICE SURVEY. *Value in Health*. 2019 Nov;22:S757.
54. Instituto Brasileiro de Estatística e Geografia (IBGE). [Internet]. Projeções da População | IBGE [cited 2025 Mar 6]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>
55. Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *J Headache Pain*. 2022;23(1):34. DOI: 10.1186/s10194-022-01402-2
56. Oliveira AB, Nogueira EAG, Peres MFP. Migraine Preventive Treatment Failure: A Cross-Sectional Study in a Tertiary Center in Brazil. *Headache Med*. 2023;14(4):221–9. DOI: 10.48208/HeadacheMed.2023.39

APÊNDICE 1 - Evidência clínica enviada pelo demandante

O demandante elaborou um dossiê com o objetivo de analisar as evidências científicas sobre a eficácia e segurança da Toxina Botulínica A (TBA), estando a pergunta de pesquisa estruturada na Figura 15 a seguir:

População	Pacientes adultos com migrânea crônica que foram previamente tratados com pelo menos 3 terapias profiláticas prévias
Intervenção	TBA
Comparador	Cuidado de suporte
Desfechos (Outcomes)	Desfechos primários - Frequência de dias com migrânea - Frequência de dias com dor de cabeça - Incidência de eventos adversos Desfechos secundários Eficácia - Frequência de episódios de migrânea - Frequência de episódios de dor de cabeça - Taxa de resposta (redução de $\geq 50\%$ nos dias de migrânea por mês) - Horas cumulativas de dor de cabeça - Dor de cabeça moderada/severa - Uso geral de medicamentos para dor de cabeça aguda - Frequência de uso de triptanos - Escala <i>Headache Impact Score (HIS)</i> - Escala <i>Headache Impact Test (HIT)-6</i> - Escala <i>Migraine Disability Assessment Score (MIDAS)</i> - Questionário <i>Migraine Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ)</i> Segurança - Tolerabilidade
Design dos estudos (Study design)	Ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase 3

Nota: TBA, toxina botulínica do tipo A; ECR, ensaios clínicos randomizados; RSL, revisão sistemática da literatura.

Figura 15 Pergunta de pesquisa estruturada do demandante
Fonte: Extraído do dossiê do demandante

O demandante realizou busca nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* - CENTRAL (via *Cochrane Library*) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde – LILACS (via BVS), em 20 de agosto de 2025 (Figura 16).

Tabela 28. Estratégias de busca nas bases de dados

Base de dados	#1	Componente	Estratégia de busca	N [estudos]
MEDLINE (via PubMed)	#1	Doença	((((((((((((((((((((((Disorder, Migraine[Title/Abstract])) OR (Disorders, Migraine[Title/Abstract])) OR (Migraine Disorder[Title/Abstract])) OR (Headache, Migraine[Title/Abstract])) OR (Headaches, Migraine[Title/Abstract])) OR (Migraine Headaches[Title/Abstract])) OR (Migraine[Title/Abstract])) OR (Migraines[Title/Abstract])) OR (Migraine Headache[Title/Abstract])) OR (Status Migrainosus[Title/Abstract])) OR (Cervical Migraine Syndrome[Title/Abstract])) OR (Cervical Migraine Syndromes[Title/Abstract])) OR (Migraine Syndrome, Cervical[Title/Abstract])) OR (Migraine Syndromes, Cervical[Title/Abstract])) OR (Hemicrania Migraine[Title/Abstract])) OR (Hemicrania Migraines[Title/Abstract])) OR (Migraine, Hemicrania[Title/Abstract])) OR (Migraines, Hemicrania[Title/Abstract])) OR (Migraine Variant[Title/Abstract])) OR (Migraine Variants[Title/Abstract])) OR (Variant, Migraine[Title/Abstract])) OR (Variants, Migraine[Title/Abstract])) OR (Sick Headache[Title/Abstract])) OR (Headache, Sick[Title/Abstract])) OR (Headaches, Sick[Title/Abstract])) OR (Sick Headaches[Title/Abstract]))	47,981
	#2	Intervenção	((((((((((((((((((((((Botulinum Neurotoxin Type A[Title/Abstract]) OR (Clostridium botulinum A Toxin[Title/Abstract])) OR (Clostridium Botulinum Toxin Type A[Title/Abstract])) OR (Botulinum Neurotoxin A[Title/Abstract])) OR (Neurotoxin A, Botulinum[Title/Abstract])) OR (Botulinum Toxin Type A[Title/Abstract])) OR (Botulinum A Toxin[Title/Abstract])) OR (Toxin, Botulinum A[Title/Abstract])) OR (Botulinum Toxin A[Title/Abstract])) OR (Toxin A, Botulinum[Title/Abstract])) OR (Oculinum[Title/Abstract])) OR (Botox[Title/Abstract])) OR (Toxina botulínica A[Title/Abstract])) OR (Onabotulinumtoxin A[Title/Abstract])) OR (Meditoxin[Title/Abstract])) OR (Vistabel[Title/Abstract])) OR (Neuronox[Title/Abstract])) OR (Vistabex[Title/Abstract]))	11,995
	#3	Combinação	#1 AND #2	838
LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde)	#1	Doença	((((((((((((((((((((((Disorder, Migraine) OR (Disorders, Migraine)) OR (Migraine Disorder)) OR (Headache, Migraine)) OR (Headaches, Migraine)) OR (Migraine Headaches)) OR (Migraine)) OR (Migraines)) OR (Migraine Headache)) OR (Status Migrainosus)) OR (Cervical Migraine Syndrome)) OR (Cervical Migraine Syndromes)) OR (Migraine Syndrome, Cervical)) OR (Migraine Syndromes, Cervical)) OR (Hemicrania Migraine)) OR (Hemicrania Migraines)) OR (Migraine, Hemicrania)) OR (Migraines,	1,147

CENTRAL (via Cochrane Library)			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)	
	#2	Intervenção	(((((Botulinum Neurotoxin Type A) OR (Clostridium botulinum A Toxin)) OR (Clostridium Botulinum Toxin Type A)) OR (Botulinum Neurotoxin A)) OR (Neurotoxin A, Botulinum)) OR (Botulinum Toxin Type A)) OR (Botulinum A Toxin)) OR (Toxin, Botulinum A)) OR (Botulinum Toxin A)) OR (Toxin A, Botulinum)) OR (Oculinum)) OR (Botox)) OR (Toxina botulínica A)) OR (Onabotulinumtoxin A)) OR (Meditoxin)) OR (Vistabel)) OR (Neuronox)) OR (Vistabex)	732
	#3	Combinação	#1 AND #2	24
	#1	Doença	(((((Disorder, Migraine) OR (Disorders, Migraine)) OR (Migraine Disorder)) OR (Headache, Migraine)) OR (Headaches, Migraine)) OR (Migraine Headaches)) OR (Migraine)) OR (Migraines)) OR (Migraine Headache)) OR (Status Migrainosus)) OR (Cervical Migraine Syndrome)) OR (Cervical Migraine Syndromes)) OR (Migraine Syndrome, Cervical)) OR (Migraine Syndromes, Cervical)) 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)	92
	#2	Intervenção	(((((Botulinum Neurotoxin Type A) OR (Clostridium botulinum A Toxin)) OR (Clostridium Botulinum Toxin Type A)) OR (Botulinum Neurotoxin A)) OR (Neurotoxin A, Botulinum)) OR (Botulinum Toxin Type A)) OR (Botulinum A Toxin)) OR (Toxin, Botulinum A)) OR (Botulinum Toxin A)) OR (Toxin A, Botulinum)) OR (Oculinum)) OR (Botox)) OR (Toxina botulínica A)) OR (Onabotulinumtoxin A)) OR (Meditoxin)) OR (Vistabel)) OR (Neuronox)) OR (Vistabex)	55
	#3	Combinação	#1 AND #2	3

Figura 16 Estratégia de busca do demandante
Fonte: Extraído do dossiê do demandante

Após a remoção de duplicatas, os estudos foram inicialmente avaliados por meio da leitura de títulos e resumos utilizando a plataforma Rayyan. Em seguida, os artigos potencialmente elegíveis foram avaliados em texto completo com base nos critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. Todo o processo de seleção foi realizado por dois revisores independentes, sendo as discordâncias resolvidas por consenso.

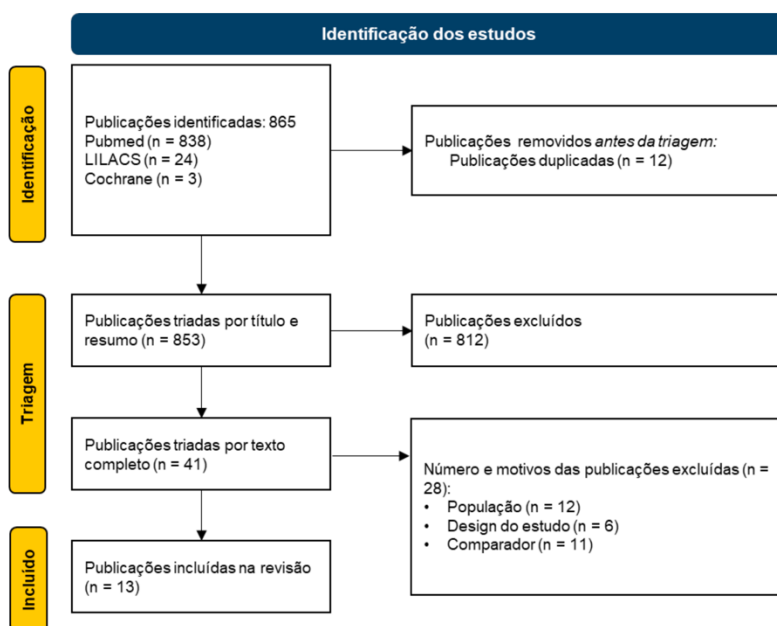


Figura 17 Fluxograma dos estudos realizados pelo demandante

Fonte: Extraído do dossiê do demandante

A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos foi realizada com base na ferramenta *Risk of Bias 2* (RoB 2), considerando alguns desfechos primários e secundários da análise agrupada dos estudos PREEMPT (população geral) e análise realizada com esses dados para população alvo (Figura 18).



Figura 18 Risco de viés do demandante

Fonte: Extraído do dossiê do demandante

A avaliação da qualidade da evidência foi realizada por meio da metodologia GRADE, considerando os desfechos primários da revisão sistemática, sendo conduzida por dois revisores independentes, com resolução de discordâncias por consenso ou por um terceiro revisor (Figuras 19 e 20).

Avaliação da qualidade da evidência (GRADE)							Resumo dos achados				
							Número de participantes		Efeito absoluto (± DP) ¹	Certeza da evidência	Importância
Estudos	Delineament o	Risco de viés	Inconsistênci a	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Grupo controle	Grupo intervenção			
Mudança média na frequência de dias com dor de cabeça em 24 semanas vs linha de base											
2 (PREEMPT 1 e 2)	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	696	688	-1.8 (-2.52, -1.13), p<0.001	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Crítico
Mudança média na frequência de dias com migrânea em 24 semanas vs linha de base											
2 (PREEMPT 1 e 2)	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	696	688	-2.0 (-2.67, -1.27), p<0.001	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Crítico
Mudança média na frequência de dias com dor moderada/grave em 24 semanas vs linha de base											
2 (PREEMPT 1 e 2)	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	696	688	-1.9 (-2.62, -1.26), p<0.001	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Importante
Mudança média nas horas acumuladas de dor em dias com dor de cabeça em 24 semanas vs linha de base											
2 (PREEMPT 1 e 2)	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	696	688	-39.2 (-48.40, -21.04), p<0.001	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Importante
Mudança média na proporção de pacientes com escore ≥60 no HIT-6 em 24 semanas vs linha de base											
2 (PREEMPT 1 e 2)	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	696	688	-10.6% (-15.2%, -5.9%), p<0,001	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Importante
Incidência de eventos adversos											
2 (PREEMPT 1 e 2)	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	692	687	TBA: 62,4% Placebo: 51,7%	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Crítico

Nota: TBA, toxina botulínica A; ECR, ensaio clínico randomizado; DP, desvio padrão.

¹O efeito reportado aqui representa a diferença entre o resultado observado no grupo TBA e no grupo placebo. Estes resultados foram obtidos da análise agrupada dos estudos PREEMPT 1 e 2.

Figura 19 Avaliação da certeza da evidência realizada pelo demandante
Fonte: Extraído do dossiê do demandante

Avaliação da qualidade da evidência (GRADE)							Resumo dos achados				
							Número de participantes		Efeito absoluto (± DP) ¹	Certeza da evidência	Importância
Estudos	Delineamento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Grupo controle	Grupo intervenção			
Mudança média na frequência de dias com dor de cabeça em 24 semanas vs linha de base											
2 (PREEMPT 1 e 2)	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	248	231	TBA: -7,4 (6,60) Placebo: -4,7 (6,40) p<0,001	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Crítico
Mudança média na frequência de dias com migrânea em 24 semanas vs linha de base											
2 (PREEMPT 1 e 2)	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	248	231	TBA: -7,1 (6,59) Placebo: -4,4 (6,49) p<0,001	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Crítico
Mudança média na frequência de dias com dor moderada/grave em 24 semanas vs linha de base											
2 (PREEMPT 1 e 2)	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	248	231	TBA: -6,8 (6,46) Placebo: -4,0 (6,29) P<0,001	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Importante
Mudança média nas horas acumuladas de dor em dias com dor de cabeça em 24 semanas vs linha de base											
2 (PREEMPT 1 e 2)	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	248	231	TBA: -96,91 (121,67) Placebo: -41,65 (127,28) P<0,001	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Importante
Mudança média na proporção de pacientes com escore ≥60 no HIT-6 em 24 semanas vs linha de base											
2 (PREEMPT 1 e 2)	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	248	231	Na linha de base: - TBA: 94,8% - Placebo: 92,3% Em 24 semanas: - TBA: 75,3% - Placebo: 81,5% p=0,103	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Importante
Incidência de eventos adversos											
2 (PREEMPT 1 e 2)	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	246	233	TBA: 64,4% Placebo: 56,5%	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Crítico

Nota: TBA, toxina botulínica A; ECR, ensaio clínico randomizado; DP, desvio padrão.
¹Reporta-se o efeito observado para cada grupo separadamente. Estes resultados foram obtidos da análise agrupada dos estudos PREEMPT 1 e 2.

Figura 20 Avaliação da certeza da evidência realizada pelo demandante

Fonte: Extraído do dossiê do demandante

APÊNDICE 2 - Evidência clínica atualizada pelo parecerista

Quadro 7 Estratégia de busca

Data	Base de dados	Estratégia	Resultados
04/05/2026	Medline via PubMed	#1 "Migraine Disorders"[Mesh] OR "Disorder, Migraine"[tiab] OR "Disorders, Migraine"[tiab] OR "Migraine Disorder"[tiab] OR "Headache, Migraine"[tiab] OR "Headaches, Migraine"[tiab] OR "Migraine Headaches"[tiab] OR Migraine[tiab] OR Migraines[tiab] OR "Migraine Headache"[tiab] OR "Acute Confusional Migraine"[tiab] OR "Acute Confusional Migraines"[tiab] OR "Migraine, Acute Confusional"[tiab] OR "Migraines, Acute Confusional"[tiab] OR "Status Migrainosus"[tiab] OR "Abdominal Migraine"[tiab] OR "Abdominal Migraines"[tiab] OR "Migraine, Abdominal"[tiab] OR "Migraines, Abdominal"[tiab] OR "Cervical Migraine Syndrome"[tiab] OR "Cervical Migraine Syndromes"[tiab] OR "Migraine Syndrome, Cervical"[tiab] OR "Migraine Syndromes, Cervical"[tiab] OR "Hemicrania Migraine"[tiab] OR "Hemicrania Migraines"[tiab] OR "Migraine, Hemicrania"[tiab] OR "Migraines, Hemicrania"[tiab] OR "Migraine Variant"[tiab] OR "Migraine Variants"[tiab] OR "Variant, Migraine"[tiab] OR "Variants, Migraine"[tiab] OR "Sick Headache"[tiab] OR "Headache, Sick"[tiab] OR "Headaches, Sick"[tiab] OR "Sick Headaches"[tiab] #2 "Botulinum Toxins, Type A"[Mesh] OR "Botulinum A Toxin"[tiab] OR "Toxin, Botulinum A"[tiab] OR "Botulinum Neurotoxin A"[tiab] OR "Neurotoxin A, Botulinum"[tiab] OR "Botulinum Neurotoxin Type A"[tiab] OR "Botulinum Neurotoxin Type A"[tiab] OR "Botulinum Toxin A"[tiab] OR "Toxin A, Botulinum"[tiab] OR "Botulinum Toxin Type A"[tiab] OR "Clostridium botulinum A Toxin"[tiab] OR "Clostridium Botulinum Toxin Type A"[tiab] OR Oculinum[tiab] OR Botox[tiab] OR Meditoxin[tiab] OR Vistabel[tiab] OR Neuronox[tiab] OR Vistabex[tiab] #3 #1 AND #2 #4 ("clinical"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "random*"[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading] #5 #3 AND #4	679
04/05/2026	EMBASE via Elsevier	#1 'migraine'/exp OR 'disorder, migraine':ti,ab,kw OR 'disorders, migraine':ti,ab,kw OR 'migraine disorder':ti,ab,kw OR 'headache, migraine':ti,ab,kw OR 'headaches, migraine':ti,ab,kw OR 'migraine headaches':ti,ab,kw OR 'migraine':ti,ab,kw OR 'migraines':ti,ab,kw OR 'migraine headache':ti,ab,kw OR 'acute confusional migraine':ti,ab,kw OR 'acute confusional migraines':ti,ab,kw OR 'migraine, acute confusional':ti,ab,kw OR 'migraines, acute confusional':ti,ab,kw OR 'status migrainosus':ti,ab,kw OR 'abdominal migraine':ti,ab,kw OR 'abdominal migraines':ti,ab,kw OR 'migraine, abdominal':ti,ab,kw OR 'migraines, abdominal':ti,ab,kw OR 'cervical migraine syndrome':ti,ab,kw OR 'cervical migraine syndromes':ti,ab,kw OR 'migraine syndrome, cervical':ti,ab,kw OR 'migraine syndromes, cervical':ti,ab,kw OR 'hemicrania migraine':ti,ab,kw OR 'hemicrania migraines':ti,ab,kw OR 'migraine, hemicrania':ti,ab,kw OR 'migraines, hemicrania':ti,ab,kw OR 'migraine variant':ti,ab,kw OR 'migraine variants':ti,ab,kw OR 'variant, migraine':ti,ab,kw OR 'variants, migraine':ti,ab,kw OR 'sick headache':ti,ab,kw OR 'headache, sick':ti,ab,kw OR 'headaches, sick':ti,ab,kw OR 'sick headaches':ti,ab,kw #2 'botulinum toxin A'/exp OR 'botulinum a toxin':ti,ab,kw OR 'toxin, botulinum a':ti,ab,kw OR 'botulinum neurotoxin a':ti,ab,kw OR 'neurotoxin a, botulinum':ti,ab,kw OR 'botulinum neurotoxin type a':ti,ab,kw OR 'botulinum neurotoxin type a':ti,ab,kw OR 'botulinum toxin a':ti,ab,kw OR	437

		'toxin a, botulinum':ti,ab,kw OR 'botulinum toxin type a':ti,ab,kw OR 'clostridium botulinum a toxin':ti,ab,kw OR 'clostridium botulinum toxin type a':ti,ab,kw OR 'oculinum':ti,ab,kw OR 'botox':ti,ab,kw OR 'meditoxin':ti,ab,kw OR 'vistabel':ti,ab,kw OR 'neuronox':ti,ab,kw OR 'vistabex':ti,ab,kw #3 #1 AND #2 #4 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti #5 # 3 AND #4 Filter: EMBASE	
04/05/2026	Cochrane Library	#1 [mh "Migraine Disorders"] OR "Disorder, Migraine":ti,ab OR "Disorders, Migraine":ti,ab OR "Migraine Disorder":ti,ab OR "Headache, Migraine":ti,ab OR "Headache, Migraine":ti,ab OR "Headaches, Migraine":ti,ab OR "Migraine Headaches":ti,ab OR Migraine:ti,ab OR Migraines:ti,ab OR "Migraine Headache":ti,ab OR "Acute Confusional Migraine":ti,ab OR "Acute Confusional Migraines":ti,ab OR "Migraine, Acute Confusional":ti,ab OR "Migraines, Acute Confusional":ti,ab OR "Status Migrainosus":ti,ab OR "Abdominal Migraine":ti,ab OR "Abdominal Migraines":ti,ab OR "Migraine, Abdominal":ti,ab OR "Migraines, Abdominal":ti,ab OR "Cervical Migraine Syndrome":ti,ab OR "Cervical Migraine Syndromes":ti,ab OR "Migraine Syndrome, Cervical":ti,ab OR "Migraine Syndromes, Cervical":ti,ab OR "Hemicrania Migraine":ti,ab OR "Hemicrania Migraines":ti,ab OR "Migraine, Hemicrania":ti,ab OR "Migraines, Hemicrania":ti,ab OR "Migraine Variant":ti,ab OR "Migraine Variants":ti,ab OR "Variant, Migraine":ti,ab OR "Variants, Migraine":ti,ab OR "Sick Headache":ti,ab OR "Headache, Sick":ti,ab OR "Headaches, Sick":ti,ab OR "Sick Headaches":ti,ab #2 [mh "Botulinum Toxins, Type A"] OR "Botulinum A Toxin":ti,ab OR "Toxin, Botulinum A":ti,ab OR "Botulinum Neurotoxin A":ti,ab OR "Neurotoxin A, Botulinum":ti,ab OR "Botulinum Neurotoxin Type A":ti,ab OR "Botulinum Neurotoxin Type A":ti,ab OR "Botulinum Toxin A":ti,ab OR "Toxin A, Botulinum":ti,ab OR "Botulinum Toxin Type A":ti,ab OR "Clostridium botulinum A Toxin":ti,ab OR "Clostridium Botulinum Toxin Type A":ti,ab OR Oculinum:ti,ab OR Botox:ti,ab OR Meditoxin:ti,ab OR Vistabel:ti,ab OR Neuronox:ti,ab OR Vistabex:ti,ab	1 – cochrane review 236 - Trials
04/05/2026	Lilacs via BVS	#1 MH:"Migraine Disorders" OR TW:"Migraine Disorders" #2 MH: "Botulinum Toxins, Type A" OR TW:"Botulinum Toxins, Type A" #3 1 AND #2	19

Fonte: Elaborado pelo NATS

Quadro 8 Estudos excluídos

Autor, ano	Título	Razão para exclusão
Blumenfeld et al., 2018	<i>Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study.</i>	Comparador: Estudo sem comparador.

Winner et al., 2019	<i>Long-Term Safety and Tolerability of OnabotulinumtoxinA Treatment in Patients with Chronic Migraine: Results of the COMPEL Study.</i>	Comparador: Estudo sem comparador.
Young et al., 2019	<i>Effects of onabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine patients with and without daily headache at baseline: results from the COMPEL Study.</i>	Comparador: Estudo sem comparador.
Bono et al., 2023	<i>Regional Targeted Subcutaneous Injection of Botulinum Neurotoxin Type A in Refractory Chronic Migraine.</i>	Tipo de estudo: Estudo exploratório.
Herd et al., 2018	<i>Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults.</i>	Tipo de estudo: Revisão sistemática Cochrane.
Herd et al., 2019	<i>Cochrane systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for the prevention of migraine.</i>	Tipo de estudo: Revisão sistemática com metanálise.

Fonte: Elaborado pelo NATS

APÊNDICE 3 - Patentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics¹, Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³, INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)⁴ e *Orange Book* (da *Food and Drug Administration* – FDA)⁵, com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 21 de maio de 2026, utilizando as seguintes estratégias:

- (1) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave: ["\"botulinum toxin a\""]
- (2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado, no campo de busca, o número de depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: foi utilizado, no campo “Contenha o Número do Pedido”, o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram considerados os documentos patentários concedidos e vigentes no Brasil relacionados à tecnologia avaliada, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas.

Os prazos de vigência apresentados foram calculados com base nas informações disponíveis no INPI na data da busca e podem sofrer alterações em decorrência de decisões administrativas ou judiciais.

Para a tecnologia toxina botulínica A foram identificados 12 documentos patentários potencialmente relacionados à toxina botulínica tipo A nas bases consultadas. Entretanto, após análise do escopo das reivindicações e da aderência à demanda avaliada, observou-se que apenas 2 documentos apresentam relação mais direta com a tecnologia em análise e sua aplicação terapêutica, conforme demonstrado na Tabela 15.

Tabela 15 Patentes vigentes para a tecnologia toxina botulínica A depositadas no INPI

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
PI0813948	Composição líquida farmacêutica de toxina botulínica com estabilidade melhorada	Medy-Tox, Inc. (KR)	28/05/2028	Formulação ^(a)
BR112012024920	Uso de toxina botulínica para profilaxia de enxaqueca crônica e composição para tratar profilaticamente pacientes com enxaqueca crônica	ALLERGAN, INC. (US)	29/03/2031	Novo uso ^(b) e Processo ^(c)
BR112013011448	Composto, composição farmacêutica, e, uso do composto	MERCK SHARP & DOHME LLC (US)	10/11/2031	Combinação de medicamentos ^(d)
BR112013025256	Preparação liofilizada farmacêutica	MEDY-TOX INC. (KR)	30/03/2032	Formulação ^(a)

BR112015003591	Usos de lys-c e métodos para fabricação de um polipeptídeo proteoliticamente processado	IPSEN BIOINNOVATION LIMITED (GB)	21/11/2032	Novo uso ^(b)
BR112015029973	Método para produção de toxina botulínica	DAEWOONG Co., LTD. (KR)	07/05/2034	Formulação ^(a)
BR112016001730	Processo para a preparação de um componente neurotóxico altamente puro de uma toxina clostridium botulinum, composição farmacêutica e uso de um componente neurotóxico altamente puro de uma toxina clostridium botulinum	MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA (DE)	30/07/2034	Processo ^(c)
BR112016022025	Método para produção de proteína solúvel de bont/a de cadeia dupla, composição, composição farmacêutica líquida e uso	IPSEN BIOINNOVATION LIMITED (GB)	29/04/2035	Processo ^(c)
BR112018007679	Método para produzir uma toxina botulínica	DAEWOONG CO., LTD. (KR)	23/11/2036	Formulação ^(a)
BR112018014445	Composição que compreende toxina botulínica	MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA (DE)	28/02/2037	Formulação ^(a)
BR112018074311	Composição líquida, e, uso de composição líquida	IPSEN BIOPHARM LIMITED (GB)	26/05/2037	Formulação ^(a)
BR112019003770	Formulação líquida que contém toxina botulínica e agente de estabilização, e método de preparação para a mesma	HUGEL INC. (KR)	28/08/2037	Formulação ^(a)

Formulação^(a): formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulações, etapas de processamento desde o composto "bruto" até a formulação final, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética e estabilidade/toxicidade do medicamento. Novo uso^(b): Uso de um composto existente para tratar uma doença. Processo^(c): Produção de um composto conhecido, incluindo patentes que reivindicam novos intermediários para preparar compostos existentes. Combinação de medicamentos^(d): Uso de uma combinação de medicamentos para tratamento. **FONTE:** Cortellis Inteligente¹ e INPI⁴

Entre os documentos identificados, o documento BR 112012024920 apresentou maior aderência à indicação clínica avaliada, depositada pela Allergan, com vigência estimada até 29/03/2031, cujas reivindicações estão relacionadas ao uso profilático da toxina botulínica tipo A em migrânea crônica, incluindo protocolos específicos de administração e aplicação clínica associados à tecnologia avaliada.

Também foi identificada a patente PI 0813948-2, depositada pela Medy-Tox em 28/05/2008, com vigência até 28/05/2028, relacionada a formulações líquidas estabilizadas de toxina botulínica contendo agentes estabilizantes, incluindo polissorbato 20 e metionina.

Os demais documentos identificados concentram-se predominantemente em processos de produção e purificação, formulações farmacêuticas específicas, estabilização da toxina e tecnologias recombinantes, não apresentando relação direta com a indicação clínica avaliada, segundo os critérios adotados nesta análise.

Os documentos analisados indicam a existência de barreira patentária vigente relacionada a aspectos específicos do uso terapêutico, formulação farmacêutica e desenvolvimento tecnológico associados à toxina botulínica tipo A. As informações apresentadas possuem caráter descritivo e foram obtidas a partir de bases públicas e comerciais consultadas na data da busca. Ressalta-se que a presente análise não constitui parecer jurídico, manifestação sobre validade patentária ou avaliação conclusiva acerca de liberdade de exploração comercial, eventual infração de direitos de propriedade industrial ou impactos regulatórios decorrentes da incorporação da tecnologia no âmbito do SUS.

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 21 de mai. 2026.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 21 de mai. 2026.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 21 de mai. 2026.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 21 de mai. 2026.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 21 de mai. 2026.