

RADICAVA® (edaravona) para o tratamento de pacientes adultos com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), grau 1 ou 2, e duração da doença \leq 2 anos (*early stage*).

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

Autores: Carlos A. S. Magliano

Revisores: Carolina Guilhon¹, Leandro dos Santos²

Setembro de 2025

¹ Farmacêutica, Coordenadora de Estratégia de Valor na Daiichi Sankyo Brasil. Email: carolina.guilhon@daiichisankyo.com

² Engenheiro Biomédico, Gerente de Estratégia de Valor e Geração de Evidências na Daiichi Sankyo Brasil. Email: leandro.santos@daiichisankyo.com

Parecer Técnico-Científico

RADICAVA® (edaravona) para o tratamento de pacientes adultos com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), grau 1 ou 2, e duração da doença ≤ 2 anos (*early stage*)

São Paulo, 12 de setembro de 2025

SUMÁRIO

1. Visão Geral da Doença.....	15
1.1 Aspectos Clínicos e Epidemiológicos	15
1.2 Etiologia da esclerose lateral amiotrófica.....	17
1.3 Morbimortalidade associada à esclerose lateral amiotrófica.....	18
1.4 Impactos da doença na qualidade de vida	19
2. Diagnóstico e tratamento	22
3. Necessidades médicas não atendidas	27
4. Descrição da tecnologia.....	28
4.1 Mecanismo de ação.....	29
4.2 Aprovações regulatórias	29
4.3 Preço proposto para incorporação	29
5. Descrição de tecnologias alternativas	30
6. Evidências científicas	31
6.1 Questão do estudo	31
6.2 Estratégia de busca.....	31
6.2.1 Fontes de dados.....	31
6.2.2 Vocabulário controlado	32
6.3 Critérios de inclusão e exclusão.....	33
6.4 Seleção e extração	34
6.4.1 Avaliação do risco de viés	34
6.4.2 Qualidade da evidência.....	34
6.5 Resultados da busca	35
6.6 Descrição dos estudos selecionados	37
6.7 Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência	50
6.8 Interpretação das evidências sobre eficácia, efetividade e segurança.....	53
7. Recomendações de Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde.....	54
7.1. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).....	54
7.2. The <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC).....	55
7.3. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE).....	56
7.4. Outras Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde	56
8. Análises econômicas.....	57
8.1 Análise de custo-utilidade	57

8.1.1 Características do modelo	57
8.1.2 Custos	61
8.1.3 Utilidades.....	63
8.1.4 Cenário Alternativo (Makam <i>et al.</i>)	64
8.1.5 Pressupostos do modelo	65
8.1.6. Análise de sensibilidade	65
8.1.7 Resultados	66
8.2 Análise de impacto orçamentário.....	69
8.2.1 População elegível e <i>market share</i>	69
8.2.2 Custos e eventos.....	69
8.2.3 Resultados	70
8.3. Cenários Alternativos.....	71
9. Considerações Finais.....	73
Referências	74
Apêndice 1 – Lista das referências excluídas na etapa de leitura completa dos manuscritos	81

Apresentação

Elaborado por Carlos A. S. Magliano em suporte ao formulário de pedido de incorporação de RADICAVA® (edaravona), conforme solicitação da Daiichi Sankyo Brasil, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – Setembro de 2025.

Objetivos do parecer técnico-científico:

RADICAVA® (edaravona) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Tratamento de pacientes adultos com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), grau 1 ou 2, e duração da doença ≤ 2 anos (*early stage*).

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-utilidade de RADICAVA® (edaravona), em monoterapia ou combinado ao tratamento padrão (riluzol), para o manejo de pacientes com ELA, grau 1 ou 2, e duração da doença ≤ 2 anos (*early stage*).

Declaração de potenciais conflitos de interesse

Carlos A. S. Magliano é sócio da consultoria Asas Avaliações Econômicas em Saúde Ltda e informa ter recebido financiamento para a elaboração do presente dossiê.

RESUMO EXECUTIVO

Título/Pergunta: RADICAVA® (edaravona), em monoterapia ou combinado ao tratamento padrão (riluzol), é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de pacientes adultos com ELA, grau 1 ou 2, e duração da doença ≤ 2 anos (*early stage*), comparado com o placebo com ou sem tratamento padrão (riluzol)?

População-alvo: Pacientes adultos com ELA, grau 1 ou 2, e duração da doença ≤ 2 anos (*early stage*).

Tecnologia: Edaravona (RADICAVA®).

Comparador: Placebo com ou sem tratamento padrão (riluzol).

Delineamento de estudos elegíveis: Foram buscados ensaios clínicos randomizados de fase 3 e revisões sistemáticas, com ou sem metanálise, envolvendo a população de interesse. Adicionalmente, foram considerados estudos observacionais, desde que apresentassem número amostral superior a 100 pacientes em cada um dos braços (intervenção e controle).

Processo de busca e análise de evidências científicas: A revisão sistemática foi conduzida até junho de 2025 nas bases The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, LILACS e Embase. Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Em um ensaio clínico randomizado de fase 3 (MCI186-19), o edaravona intravenoso, em monoterapia ou em combinação com tratamento padrão (riluzol), foi comparado ao placebo, com ou sem tratamento padrão (riluzol) em pacientes com ELA, grau 1 ou 2 e duração da doença ≤ 2 anos (*early stage*). De acordo com o MCI186-19, a administração de edaravona demonstrou desaceleração significativa do declínio funcional, medida pela escala ALSFRS-R. Além disso, o perfil de segurança foi satisfatório e manejável. Foi ainda observado em dois estudos observacionais que a sobrevivência global dos pacientes com ELA, em uso de edaravona, foi maior do que naqueles pacientes que faziam uso de placebo com ou sem tratamento padrão (riluzol).

Qualidade da evidência

Desfecho	Classificação
Escore funcional (Escala ALSFRS-R)	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Varição na capacidade vital forçada (CVF)	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Qualidade de vida (Escala ALSAQ-40)	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Avaliação econômica: A análise de custo-utilidade do edaravona em associação ao tratamento padrão (riluzol) foi conduzida sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), considerando como população-alvo pacientes adultos com esclerose lateral amiotrófica (ELA) em estágio inicial (grau 1 ou 2) e com até dois anos de evolução da doença. Utilizando como comparador o tratamento padrão com riluzol isolado, a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foi estimada em R\$ 58.121,93 por QALY adicional. A análise probabilística indicou que 96,90% das simulações situam-se abaixo do limiar de custo-efetividade de R\$ 120.000,00 por QALY, evidenciando a viabilidade econômica da tecnologia no cenário em questão.

Análise de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário foi realizada considerando um horizonte temporal de cinco anos e uma taxa de adoção progressiva da tecnologia, com participação de mercado inicial de 30%, atingindo 70% no quinto ano. O impacto incremental estimado para o Sistema Único de Saúde (SUS) foi de aproximadamente R\$ 68 milhões ao longo do período, com variação anual entre R\$ 5 milhões no primeiro ano e R\$ 21 milhões no quinto ano. Os resultados indicam que a incorporação do edaravona apresentaria impacto financeiro previsível e relativamente baixo em comparação aos valores observados em outras tecnologias destinadas ao tratamento de doenças raras previamente incorporadas ao SUS.

FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Tecnologia: Edaravona

Nome comercial: RADICAVA®

Apresentação: Solução injetável, 30 mg/20 mL.

Detentor do registro: Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.

Fabricante: Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.

Indicação aprovada na Anvisa: Inibição da progressão do distúrbio funcional em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA).

Indicação proposta: Tratamento de pacientes adultos com ELA, grau 1 ou 2, e duração da doença \leq 2 anos (*early stage*).

Posologia e forma de administração: A posologia recomendada de RADICAVA® (edaravona) para adultos é de 60 mg de edaravona, administrados por infusão intravenosa durante 60 minutos, conforme descrito a seguir:

- Ciclo inicial de tratamento: administração diária por 14 dias, seguido de período de 14 dias sem administração do medicamento.
- Ciclos subsequentes de tratamento: administração diária por 10 dias em período de duas semanas (14 dias), seguido de período de 14 dias sem administração do medicamento.

Patente: Este produto não é objeto de patente no país.

Contraindicações: RADICAVA® (edaravona) é contraindicado para pacientes com histórico de hipersensibilidade a qualquer dos componentes da formulação.

Precauções:

Reação anafilática: os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente pois pode ocorrer reação anafilática (por exemplo, urticária, redução da pressão arterial e dispneia); caso ocorra uma reação anafilática, RADICAVA® (edaravona) deve ser descontinuado e devem ser tomadas as medidas terapêuticas adequadas.

Reações alérgicas ao sulfito: RADICAVA® (edaravona) contém bissulfito de sódio, um sulfito que pode causar reações do tipo alérgico, incluindo sintomas anafiláticos e episódios asmáticos com risco de vida ou menos graves em pessoas suscetíveis. A prevalência geral da sensibilidade ao sulfito na população em geral é desconhecida. A sensibilidade ao sulfito ocorre com mais frequência em pessoas asmáticas.

Gravidez: O uso de RADICAVA® (edaravona) durante a gravidez não é recomendado. A segurança da edaravona em mulheres grávidas não foi estabelecida.

Lactação: A lactação durante a administração de RADICAVA® (edaravona) não deve ser permitida. Não existe informação disponível sobre a excreção do edaravona no leite materno humano. Estudos em ratos mostraram que o edaravona foi excretado no leite materno.

Riscos associados: Não há.

Eventos adversos: Os eventos adversos observados nos estudos clínicos com edaravona foram classificados conforme as categorias de frequência padronizadas: muito comum ($\geq 10\%$), comum ($\geq 1\%$ a $< 10\%$) e incomum ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$). Entre os eventos comuns, foram registrados contusão, distúrbios da marcha, cefaleia, insuficiência respiratória, distúrbios respiratórios, hipóxia, infecção por *Tinea* e erupção cutânea. Os eventos adversos classificados como incomuns foram eczema e glicosúria.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AFO	<i>Ankle foot orthesis</i> (Órtese tornozelo-pé)
AIH	Autorização de Internação Hospitalar
ALS/HSS	<i>Amyotrophic Lateral Sclerosis/Health State Scale</i> (Escala de Estado de Saúde na Esclerose Lateral Amiotrófica)
ALSAQ-40	<i>Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire – 40</i> (Questionário de Avaliação da Esclerose Lateral Amiotrófica com 40 itens)
ALSFRS-R	<i>Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rate Scale</i> (Escala funcional revisada para a esclerose lateral amiotrófica)
AMSTAR 2	<i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2</i> (Uma ferramenta de medição para avaliar revisões sistemáticas – versão 2)
ANCOVA	Análise de covariância
C9orf72	Gene humano que, quando mutado, pode causar demência frontotemporal e/ou esclerose lateral amiotrófica
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (Agência Canadense de Medicamentos e Tecnologias em Saúde)
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CVF	Capacidade Vital Forçada
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DFT	Demência frontotemporal
EA	Eventos adversos
EAG	Eventos adversos graves
ECR	Ensaio clínico randomizado
ELA	Esclerose lateral amiotrófica
ENMG	Eletroneuromiografia
EQ-5D	<i>EuroQol 5 Dimension</i> (questionário europeu de qualidade de vida – 5 dimensões)
FUS	<i>Fused in Sarcoma</i> (proteína “fundida” em sarcoma – proteína de ligação ao RNA com função no processamento e transporte do RNA)
ERO	Espécies reativas de oxigênio
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> (Sistema de Classificação da Avaliação, Desenvolvimento e Validação de Recomendações)
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
MD	<i>Mean difference</i> (diferença média)
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (Dicionário Médico para Atividades Regulatórias)
MMT	<i>Manual muscle testing</i> (teste muscular manual)
NMI	Neurônio motor inferior
NMS	Neurônio motor superior
OPM	Órteses, próteses e materiais especiais
OR	<i>Odds ratio</i>
PCDT	Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas
PMVG	Preço máximo de venda ao governo
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses</i> (Itens preferenciais para relatórios de revisões sistemáticas e meta-análises)
QALY	<i>Quality Adjusted Life Years</i> (Anos de vida ajustados pela qualidade)
RCUI	Razão de custo-utilidade incremental
RM	Ressonância magnética

RMTL	<i>Restricted Mean Time Lost</i> (tempo médio perdido restrito)
RoB2	<i>Risk of Bias 2</i> (Risco de Viés – versão 2)
SAS	<i>Self-rating Anxiety Scale</i> (Escala de autoavaliação da ansiedade)
SDS	<i>Self-rating Depression Scale</i> (Escala de autoavaliação da depressão)
SF-36	<i>36-Item Short-Form Health Survey</i> (Questionário de saúde resumido com 36 itens)
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SOD-1	Superóxido dismutase 1
SUS	Sistema Único de Saúde
TARDBP	<i>TAR DNA-binding protein gene</i> (Gene da proteína de ligação ao DNA TAR)
TDP-43	<i>Transactive DNA-binding protein 43</i> (proteína transativa de ligação ao DNA 43)

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Achados clínicos relacionados à perda de neurônios motores superiores e inferiores.....	22
Quadro 2. Classificação diagnóstica da ELA segundo os critérios revisados de <i>El Escorial</i>	23
Quadro 3. Diagnóstico diferencial da ELA.....	24
Quadro 4. Escala de estadiamento <i>King's College</i>	24
Quadro 5. Escala funcional ALSFRS-R.....	25
Quadro 6. Descrição técnica do edaravona.....	28
Quadro 7. Preço PMVG de acordo com tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), proposto pelo demandante.....	29
Quadro 8. Pergunta estruturada e acordo com a estratégia PICO.....	31
Quadro 9. Termos utilizados nas estratégias de buscas.....	32
Quadro 10. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.....	33
Quadro 11. Estudos incluídos para a análise.....	36
Quadro 12. Resumo dos resultados.....	37
Quadro 13. Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes do estudo MCI186-19.....	41
Tabela 2. Desfechos primários e secundários de eficácia do estudo MCI186-19.....	43
Tabela 3. Eventos adversos observados no estudo MCI186-19.....	44
Tabela 4. Características demográficas e clínicas dos pacientes do estudo de Brooks et al., 2020.....	46
Tabela 5. Probabilidade de sobrevida estimada em um momento específico (meses) pelo método de escore de propensão.....	47
Tabela 6. Ausência de marcos e mortes de (a) 0 a 12 meses e 12 a 24 meses após a data inicial de observação e (b) 0 a 24 meses após a data inicial de observação.....	49
Tabela 7. Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais incluídos, segundo a ferramenta ROBINS-I.....	50
Tabela 8. Probabilidade de transição entre estágios para o grupo comparador segundo Thakore <i>et al.</i> (Material Suplementar).....	59
Tabela 9. Probabilidade de transição entre estágios para o grupo edaravona após aplicação do HR (0,665) segundo Thakore et al.....	60
Tabela 10. Probabilidade de transição entre estágios para o grupo edaravona após aplicação do HR de mortalidade (0,730) segundo Brooks <i>et al.</i>	60
Tabela 11. Custos mensais estimados de seguimento de pacientes com ELA no SUS.....	62
Tabela 12. Utilidades dos estágios da doença.....	63
Tabela 13. Probabilidade de transição entre estágios para o grupo comparador segundo Makam <i>et al.</i>	64
Tabela 14. Probabilidade de transição entre estágios para o grupo edaravona após aplicação do HR (0,665) segundo Makam <i>et al.</i>	64
Tabela 15. Probabilidade de transição entre estágios para o grupo edaravona após aplicação do HR de mortalidade (0,730) segundo Brooks <i>et al.</i>	64
Tabela 16. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade probabilística.....	65
Tabela 17. Resultados da análise de custo-utilidade.....	66
Tabela 18. Total de pacientes com ELA elegíveis entre os anos 2026 e 2030 e a distribuição de pacientes em tratamento com edaravona a partir do market share.....	70

Tabela 19. Estimativa do impacto orçamentário do edaravona no SUS comparando o cenário atual, com tratamento com riluzol, versus o cenário proposto (edaravona adicionado ao tratamento com riluzol).....	70
Tabela 20. Resultados da análise de custo-utilidade para o cenário base e cenários alternativos.....	71
Tabela 21. Estimativa do impacto orçamentário da incorporação do edaravona no SUS para o cenário base e os cenários alternativos.....	72

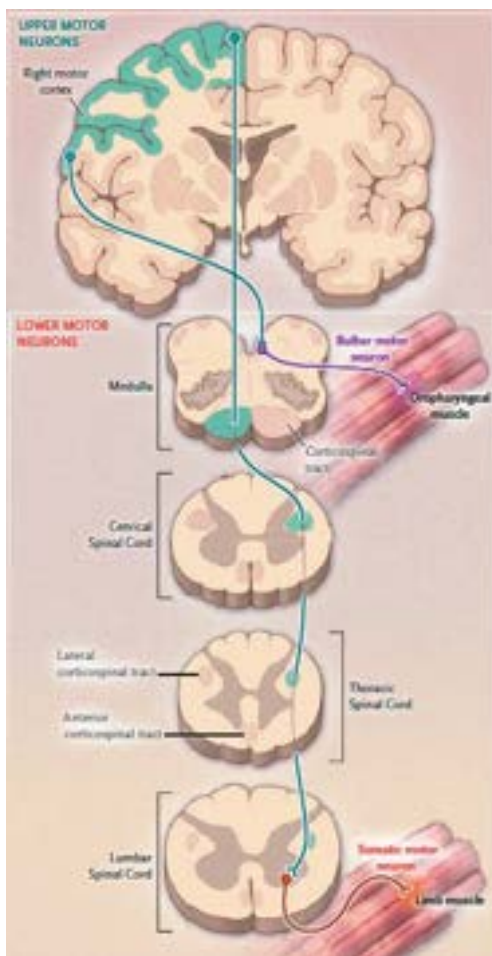
LISTA DE FIGURAS

Figura 1. O sistema motor.....	15
Figura 2. Prevalência, incidência e sobrevida da ELA por idade.....	16
Figura 3. Curvas de sobrevida na esclerose lateral amiotrófica.....	19
Figura 4. Custo anual da ELA, em euros, nos diferentes estágios da <i>King's College</i>	21
Figura 5. Fluxograma PRISMA dos resultados da busca na literatura.....	35
Figura 6. Valores médios do ALSFRS-R durante o tratamento no estudo MCI186-19.....	42
Figura 7. Distribuição dos pacientes no estudo de Brooks <i>et al.</i> , 2022.....	45
Figura 8. Análise de sobrevida global no estudo de Brooks <i>et al.</i> , 2022.....	47
Figura 9. Avaliação do risco de viés dos estudos selecionados segundo a ferramenta RoB2.0.....	50
Figura 10. Estrutura do modelo de Markov com cinco estados de saúde.....	58
Figura 11. Análise de Sensibilidade Determinística: Diagrama de Tornado no Cenário Base: Thakore & Brooks.....	67
Figura 12. Análise de Sensibilidade Probabilística: Plano de Razão de Custo-Efetividade Incremental no Cenário Base: Thakore & Brooks.....	68
Figura 13. Curva de Aceitabilidade de Custo-Efetividade do Cenário Base: Thakore & Brooks.....	68

1. Visão Geral da Doença

1.1 Aspectos Clínicos e Epidemiológicos

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa rara e progressiva, caracterizada pela morte de neurônios motores no cérebro e na medula espinhal (1) (Figura 1). A ELA geralmente se inicia com fraqueza muscular localizada que progride gradualmente até comprometer a maioria dos músculos voluntários. A evolução da doença leva, na maior parcela dos casos, à insuficiência respiratória decorrente da paralisia dos músculos respiratórios, sendo essa a principal causa de óbito entre três e cinco anos após o início dos sintomas (1). No Brasil, os custos não medicamentosos, relacionados a órteses, próteses, fisioterapia, dentre outros, chegaram a R\$ 1,74 milhões de reais no ano de 2022 (2). No entanto, essas estimativas tendem a subestimar o verdadeiro impacto econômico da doença, ao desconsiderarem custos indiretos relevantes, como a perda de produtividade e o trabalho de cuidado não remunerado desempenhado por familiares (3,4).



Legenda: O sistema motor é composto por neurônios motores corticoespinhais (superiores) no córtex motor e neurônios motores bulbares e espinhais (inferiores), que inervam os músculos esqueléticos. **Fonte:** Brown e Al-Chalabi, 2017 (1).

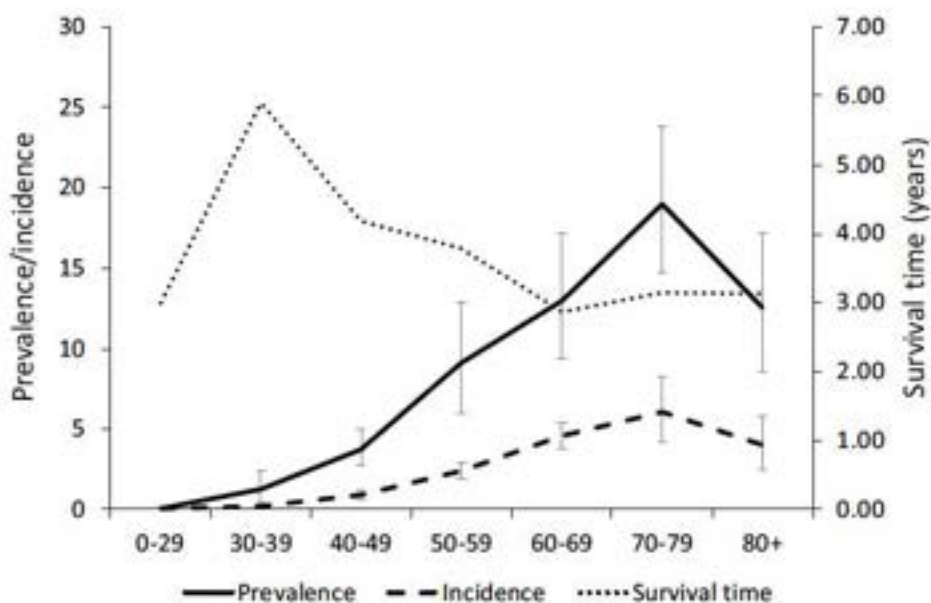
Figura 1. O sistema motor.

A apresentação clínica da ELA é heterogênea e depende da localização dos neurônios motores afetados. A degeneração dos neurônios motores corticoespinhais (superiores) no cérebro provoca rigidez muscular, hiperreflexia tendinosa e espasticidade, enquanto a disfunção de neurônios motores inferiores no tronco encefálico e na medula espinhal leva a contrações musculares involuntárias (fasciculações) e, eventualmente, à fraqueza, paralisia e atrofia muscular (5).

O início espinal da ELA, caracterizado pelo acometimento dos membros, é o mais frequente e corresponde a cerca de 70% dos casos. Já a forma bulbar responde por aproximadamente 25% dos diagnósticos, enquanto os 5% restantes apresentam manifestação inicial no tronco ou no sistema respiratório (6,7). O comprometimento dos neurônios motores frontopontinos, relacionados à função bulbar, pode resultar em labilidade emocional (paralisia pseudobulbar), caracterizada por espasticidade facial e episódios de riso ou choro desproporcionais (1). Além do comprometimento muscular, aproximadamente 50% dos pacientes com ELA apresentam algum grau de disfunção cognitiva identificada através de avaliações neuropsicológicas, e aproximadamente 15% desenvolvem demência frontotemporal (DFT) (8,9), caracterizada por deterioração cognitiva progressiva e alterações comportamentais (10–12).

A prevalência global da ELA é estimada em 4,42 por 100.000 habitantes e a incidência é de 1,59 por 100.000 pessoas-ano (13) (Figura 2). Na América do Sul esses valores são mais baixos, com prevalência de 3,06 a cada 100.000 e incidência de 0,87 por 100.000 pessoas-ano (13). No Brasil, a prevalência estimada é de 1,2 por 100.000 habitantes, enquanto a incidência é de 0,4 por 100.000 pessoas-ano (14).

Em estudo conduzido em entre 2013 e 2014, em diferentes estados do Brasil, pode-se observar que o início típico da doença ocorre aproximadamente aos 52 anos de idade (14). Ainda, os homens são mais suscetíveis, com uma prevalência aproximadamente 1,5 vezes maior (15–17), variando de 1,4 a 1,9 em diferentes regiões do país (14). O tempo médio do início dos sintomas até o diagnóstico é de 17,6 meses (18).



Legenda: Linhas verticais em cada ponto mostram intervalo de confiança de 95%. A unidade da prevalência é dada por 100.000 pessoas. A unidade da incidência é dada por 100.000 pessoas-ano. **Fonte:** Xu et al., 2020 (13).

Figura 2. Prevalência, incidência e sobrevida da ELA por idade.

A raça branca está associada a um maior risco ajustado por idade para a ELA, mas essas disparidades podem estar superestimadas devido à subnotificação da doença entre minorias raciais e étnicas (15,19–24).

1.2 Etiologia da esclerose lateral amiotrófica

A ELA é classificada em duas formas principais: familiar e esporádica. A forma familiar corresponde a cerca de 10 a 15% dos casos e caracteriza-se pela ocorrência da doença, ou de síndromes associadas, em mais de um membro da mesma família. Aproximadamente 70% desses casos apresentam mutações em genes já identificados, transmitidas por herança autossômica dominante, autossômica recessiva ou ligada ao cromossomo X. Já a forma esporádica, responsável por cerca de 85% dos casos, ocorre na ausência de histórico familiar da doença. Ainda assim, cerca de 15% dos pacientes com ELA esporádica apresentam mutações patogênicas conhecidas, restritas ao indivíduo, sem recorrência familiar (25,26). Dito isso, para essa maioria de casos esporádicos, a etiologia permanece desconhecida (5).

Pelo menos 40 genes foram implicados na patogênese da ELA, no geral, esses genes se relacionam a vias de degradação proteica, metabolismo de RNA, função axonal e reparo de DNA (27). Um estudo conduzido de 2015 a 2019, envolvendo 107 pacientes brasileiros com ELA familiar (93 famílias) demonstrou que os genes mais frequentemente associados à ELA familiar nesse grupo são o *VAPB* e *C9orf72* (30% e 22%, respectivamente), seguidos por *SOD1*, *TARDBP*, *ANXA11* e *FUS*. Foram encontradas ainda cinco novas variantes em genes conhecidos da ELA, incluindo o *SOD1* Val120Leu e o *ANXA11* Asp40Tyr, que foram observados em duas famílias não relacionadas (28).

Apesar da etiologia da condição ainda não estar completamente elucidada, evidências científicas indicam que o estresse oxidativo figura como um mecanismo central na gênese e progressão da ELA (29,30). Esse processo ocorre quando há um desequilíbrio entre a produção de substâncias reativas ao oxigênio, conhecidas como espécies reativas de oxigênio (EROs), e a capacidade natural dos neurônios motores de neutralizá-las (31).

A inflamação e o estresse oxidativo são processos interdependentes e intimamente relacionados na patogênese das doenças neurodegenerativas (32). Enquanto níveis leves de estresse oxidativo podem exercer efeito protetor, auxiliando na defesa celular contra infecções e lesões, níveis elevados desencadeiam inflamação crônica, estabelecendo um ciclo vicioso de dano progressivo. No sistema nervoso central, esse processo é particularmente relevante, sendo impulsionado pela ativação das células gliais (astrócitos e micróglia) e pela infiltração de células do sistema imune periféricas, que figuram como importantes indutores de estresse oxidativo na patogênese cerebral (31).

Uma revisão narrativa abrangente conduzida por Jagaraj *et al.*, 2021 (33) reporta que, em estudos realizados em humanos, em modelos celulares e animais, o desequilíbrio redox (perda da homeostase entre a produção de EROs e a capacidade dos sistemas antioxidantes celulares de neutralizá-las) está associado a

níveis elevados de marcadores de peroxidação lipídica e de oxidação de DNA e proteínas, bem como disfunção mitocondrial e ativação de vias inflamatórias. Esses achados reforçam a hipótese de que o estresse oxidativo desempenha um papel central no processo de degeneração dos neurônios motores.

Ainda, a enzima superóxido dismutase 1 (SOD1), produzida a partir do gene *SOD1*, que está frequentemente mutada em formas familiares da doença, desempenha papel duplo: em condições fisiológicas atua como antioxidante, e, em contrapartida, quando mutada, causa a degeneração dos neurônios motores através de um ganho de função patogênico que promove o acúmulo de espécies reativas, amplificando o estresse oxidativo, e a consequente morte de neurônios motores. Além disso, estudos comprovam que pacientes com ELA esporádica também apresentam alterações redox semelhantes, reforçando a universalidade desse mecanismo patológico (31,34).

É importante ainda ressaltar que nos casos em que a ELA está associada à DFT³, observa-se não apenas o comprometimento motor característico, mas também alterações cognitivas e comportamentais decorrentes da degeneração dos lobos frontal e temporal. A destruição dos axônios corticoespinais causa o afinamento e o enrijecimento das áreas laterais da medula espinhal, processo conhecido como esclerose. Além disso, a morte dos neurônios motores no tronco cerebral e na medula resulta no enfraquecimento das raízes nervosas e na atrofia dos músculos da língua, da orofaringe e dos membros. Apesar disso, até estágios avançados, os neurônios responsáveis pelos movimentos oculares e pelo controle da bexiga geralmente permanecem preservados (35–37).

1.3 Morbimortalidade associada à esclerose lateral amiotrófica

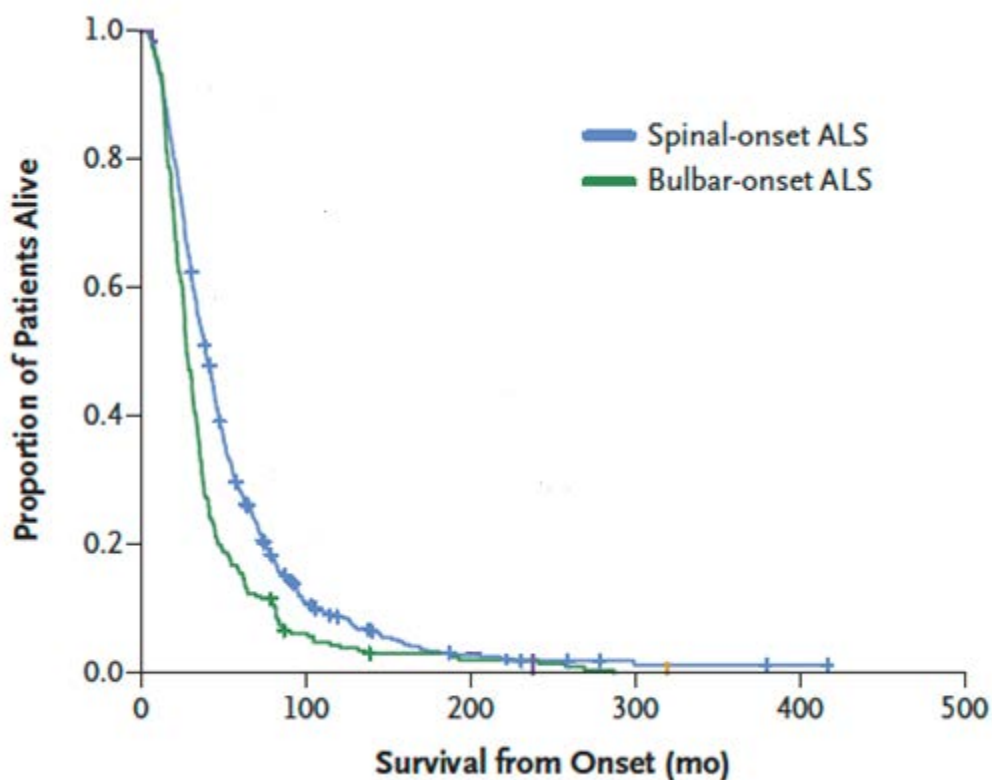
Por ser um distúrbio neurodegenerativo heterogêneo com uma ampla variedade de níveis de gravidade dos sintomas clínicos (38,39), alguns pacientes com ELA desenvolvem fraqueza muscular focal e atrofia nos membros superiores ou inferiores, enquanto outros apresentam dificuldade na fala (disartria) e na deglutição (disfagia) na fase inicial da doença, conhecidas como início espinhal ou dos membros e início bulbar, respectivamente. A ELA de início nos membros/espinhal é o tipo predominante, com 70% dos casos entre os pacientes. A ELA de início bulbar representa 25% dos casos, e há ainda 5% dos pacientes que apresentam envolvimento inicial do tronco ou respiratório (6,7). Os sintomas nos membros podem começar distalmente ou proximalmente nos membros superiores e inferiores, e podem surgir simultaneamente com o início bulbar (40).

A ELA é uma doença multissistêmica com um impacto significativo no sistema motor. Aproximadamente 15% dos pacientes desenvolvem características relacionadas à DFT, que são neuropatologicamente caracterizadas pela perda neuronal nos lobos frontal e temporal, além de alterações

³ distúrbio neurodegenerativo caracterizado por alterações cognitivas e comportamentais progressivas, resultantes de degeneração nos lobos frontal e temporal. Quando ocorre em pacientes com ELA, forma o chamado espectro ELA–DFT (*ALS–FTD spectrum disorder*). Cerca de 15% dos pacientes com ELA desenvolvem DFT clínica evidente (8,9).

no comportamento e na capacidade de julgamento (35,41). Além disso, distúrbios autonômicos e anormalidades sensoriais periféricas foram relatados em um grupo substancial de pacientes. Esses sintomas não motores progridem paralelamente aos sintomas motores e podem servir como biomarcadores prognósticos (42,43).

A causa mais frequente de morte é a insuficiência respiratória devido à paralisia muscular progressiva, com um tempo médio de sobrevida de dois a três anos para casos de início bulbar e de três a cinco anos para casos de início espinal (40), embora os desfechos da doença variem amplamente. Apenas cerca de 10% dos pacientes sobrevivem por mais de 10 anos após o aparecimento do primeiro sintoma clínico (Figura 3) (1).



Legenda: Curvas de sobrevivência para dois tipos de ELA (espinal e bulbar). Meses desde o início dos sintomas. **Fonte:** Adaptado de Brown e Al-Chalabi, 2017 (1).

Figura 3. Curvas de sobrevivência na esclerose lateral amiotrófica.

1.4 Impactos da doença na qualidade de vida

À medida que a ELA progride, o bem-estar e a qualidade de vida dos pacientes diminuem (44). A natureza dos sintomas depende de quais neurônios motores são afetados e da taxa de progressão. Embora o impacto da ELA nos pacientes varie, a fraqueza progressiva é uma característica central da doença (45). Após o início da insuficiência respiratória, os pacientes relatam dificuldade respiratória considerável (44).

Pessoas com ELA também sofrem com uma variedade de outros sintomas não motores debilitantes, incluindo sintomas psiquiátricos, como depressão, e comprometimento cognitivo, especialmente se houver desenvolvimento de DFT (46).

A incapacidade de realizar atividades rotineiras e as limitações na mobilidade estão entre os déficits mais comuns da doença e foram classificadas como tendo o maior impacto no bem-estar tanto por pacientes, quanto por cuidadores, que participaram da pesquisa *ALS Focus What Matters Most Survey* - pesquisa desenvolvida pela *ALS Association*, realizada de forma contínua, para capturar as prioridades, experiências e necessidades mais relevantes no convívio com a ELA (47).

Os cuidadores dos pacientes com ELA também têm um grande impacto associado à doença. Em um estudo conduzido por Tang *et al.*, 2021 (48) foi investigada a sobrecarga dos cuidadores de pacientes com ELA em cuidado domiciliar na China, incluindo 120 pares de pacientes e cuidadores. Utilizando instrumentos como o Zarit Burden Interview⁴, *36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)*⁵ e escalas de ansiedade (do inglês, *Self-rating Anxiety Scale [SAS]*⁶) e depressão (do inglês *Self-rating Depression Scale [SDS]*⁷), os autores observaram que a maioria dos cuidadores apresentava níveis moderados a graves de sobrecarga. A análise multivariada demonstrou que maior ansiedade dos cuidadores e maior conhecimento sobre a doença foram fatores fortemente associados ao aumento da sobrecarga. Os autores concluíram ainda que intervenções voltadas à redução da ansiedade, fortalecimento do suporte social e melhor organização de políticas de saúde são fundamentais para aliviar a carga física, emocional e financeira enfrentada pelos cuidadores de pacientes com ELA (48).

Além disso, a rotina de trabalho tanto de pacientes, quanto cuidadores de pacientes com ELA, é frequentemente prejudicada. Cerca de 46% dos pacientes relataram alterações em sua rotina de trabalho, seja redução na carga horária ou afastamento completo, dado reportado em uma pesquisa realizada em países como França, Alemanha, Itália, Espanha, Reino Unido e Estados Unidos, entre julho de 2020 e março de 2021. Nesta mesma pesquisa, 37% dos cuidadores relataram que mudaram seus acordos de trabalho por

⁴ Questionário validado para avaliar a sobrecarga de cuidadores de pacientes com doenças crônicas e neurodegenerativas, incluindo ELA. Ele considera cinco dimensões principais: saúde física, estado mental, situação financeira, vida social e percepção global da sobrecarga. A versão padrão contém 22 itens, distribuídos em quatro domínios: tensão relacionada a si (12 itens), tensão relacionada ao papel social (6 itens), itens independentes (3 itens) e avaliação global do cuidador (1 item). Cada pergunta é pontuada em uma escala de 0 a 4 (de “nunca” a “quase sempre”), com escore total variando de 0 a 88 pontos. Escores mais altos indicam maior sobrecarga e são classificados em: 0 a 20 (nenhuma ou pouca sobrecarga), 21 a 40 (leve a moderada), 41 a 60 (moderada a grave) e 61 a 88 (grave).

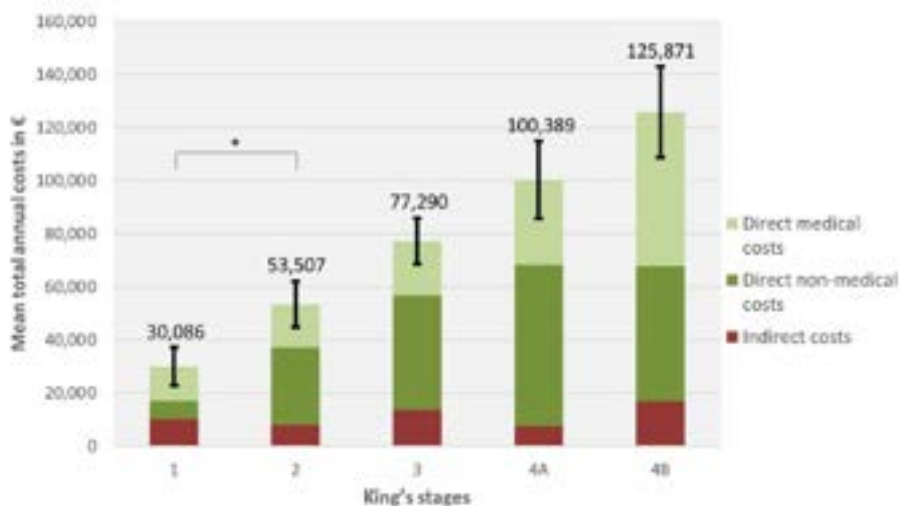
⁵ Instrumento genérico amplamente utilizado para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde. Contém 36 itens, que abrangem oito domínios: função física, limitação por aspectos físicos, dor corporal, estado geral de saúde, vitalidade (energia/fadiga), aspectos sociais, limitação por aspectos emocionais, saúde mental. Cada domínio recebe uma pontuação transformada em uma escala de 0 a 100, na qual escores mais altos refletem melhor estado de saúde. Os resultados podem ser resumidos em dois componentes principais: componente físico e componente mental.

⁶ Questionário de 20 itens que avalia sintomas de ansiedade (somáticos e psicológicos). Cada item é pontuado de 1 a 4 (de “nunca” a “quase sempre”). O escore total bruto varia de 20 a 80 e, após padronização, valores ≥ 50 indicam presença de ansiedade clínica (50 a 59 leve, 60 a 69 moderada, ≥ 70 grave).

⁷ Questionário de 20 itens que mede sintomas de depressão (afetivos, psicológicos e somáticos). Cada item é pontuado de 1 a 4 (de “nunca” a “quase sempre”). O escore total bruto varia de 20 a 80 e, após padronização, valores ≥ 50 indicam presença de depressão clínica (50 a 59 leve, 60 a 69 moderada, ≥ 70 grave).

se tornarem cuidadores, por vezes reduzindo suas horas de trabalho ou se adaptando para trabalhar em casa (49).

No âmbito do impacto econômico associado à doença, um estudo conduzido na Alemanha, de 2018 a 2019, relatou que os custos médicos e não médicos aumentam de acordo com a gravidade da doença (Figura 4). Utilizando uma escala de estadiamento conhecida como *King's College*⁸, os autores mapearam os custos anuais diretos (médicos e não médicos) e indiretos, e chegaram à conclusão de que eles superam os de outras doenças neuromusculares e são fortemente determinados pela perda de autonomia do paciente, a qual também reduz significativamente a qualidade de vida (50).



Legenda: * indica $p < 0,05$. Os erros-padrão apresentados referem-se aos custos anuais totais. **Fonte:** Schönfelder et al., 2020 (50). **Figura 4.** Custo anual da ELA, em euros, nos diferentes estágios da *King's College*.

A ELA figura, portanto, entre as doenças neurológicas de maior custo e, apesar de rara, impõe elevado ônus socioeconômico. Nesse contexto, terapias capazes de retardar a progressão desde os estágios iniciais poderiam não apenas melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes, mas também reduzir custos para a sociedade (50).

Ainda, por se tratar de uma doença cuja perda rápida de autonomia impõe um impacto profundo na vida dos pacientes e seus cuidadores, além de demandar a articulação precoce e contínua de múltiplos recursos de reabilitação, acompanhamento especializado e suporte domiciliar, a ELA está atrelada à dependência funcional e ao uso de cadeira de rodas em poucos meses após o início dos sintomas (37,51). Nesse contexto, podemos citar a Política Nacional de Saúde da Pessoa com Deficiência, a qual reconhece a necessidade de garantir acesso integral e equitativo a cuidados que promovam a funcionalidade e a qualidade de vida, reforçando a importância de estratégias que previnam a progressão acelerada da deficiência (52). Dessa forma, a incorporação de tecnologias que possam retardar a perda de função em pacientes com ELA deve ser analisada não apenas sob a ótica clínica e econômica, mas também como uma ação estratégica para mitigar desigualdades e garantir o exercício pleno de direitos fundamentais, conforme

⁸ Estadiamento melhor descrito no tópico de diagnóstico e tratamento.

previsto na Convenção sobre os Direitos das Pessoas com Deficiência (Decreto nº 6.949/2009) e nos princípios constitucionais da equidade, universalidade e integralidade do Sistema Único de Saúde (SUS) (53).

2. Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico da ELA é essencialmente clínico, sendo complementado por exames como eletroneuromiografia, neuroimagem e estudos de condução nervosa, que auxiliam na confirmação da doença e na exclusão de outras condições. Apesar da avaliação dos níveis de neurofilamentos ter potencial valor prognóstico, até o momento não há biomarcadores validados ou achados radiográficos específicos para a doença (54). Devido à heterogeneidade da ELA e a necessidade de avaliação especializada, o diagnóstico costuma ser feito com um atraso médio de aproximadamente um ano após o surgimento dos primeiros sintomas (55,56). A demora no diagnóstico é associada a um desfecho clínico menos favorável, junto com outros fatores como idade avançada, início bulbar, velocidade de progressão, redução da função pulmonar, e presença de DFT (57,58).

No Brasil, o diagnóstico da ELA segue as orientações do Protocolo de Diretrizes Clínicas e Terapêuticas (PCDT) de ELA, publicado pelo Ministério da Saúde em 2021 (59). O diagnóstico precoce, quando o paciente apresenta sintomas focais em uma ou duas regiões (bulbar, membro superior, tronco ou membro inferior) pode ser difícil e dependerá da presença de sinais em outras regiões e investigações seriadas. O diagnóstico é mais evidente nos pacientes com longa evolução da doença e sinais e sintomas generalizados (59). Os achados clínicos relacionados à perda de neurônios motores estão apresentados no Quadro 1.

Quadro 1. Achados clínicos relacionados à perda de neurônios motores superiores e inferiores.

	Neurônio motor superior	Neurônio motor inferior
Bulbar	Incontinência emocional (choro e riso incontroláveis) Disartria espástica Disfagia (especialmente fase oral) Hiperreflexia (masseter, orbicular da boca, refluxo nauseoso exacerbado)	Disartria flácida Disfagia Atrofia e fasciculações da língua
Espinal	Hiperreflexia tendinosa Espasticidade Sinal de Babinsky Redução da agilidade	Fraqueza Atrofia muscular Fasciculações caimbras

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, 2021 (59).

O diagnóstico da ELA é estabelecido com base na identificação simultânea de sinais de comprometimento do neurônio motor inferior (NMI) e do neurônio motor superior (NMS) em diferentes regiões do corpo. Os critérios revisados de *El Escorial* categorizam o diagnóstico em diferentes níveis (60), conforme apresentado no Quadro 2.

Quadro 2. Classificação diagnóstica da ELA segundo os critérios revisados de *El Escorial*.

Classificação	Sinais
ELA clinicamente definida	Sinais de acometimento dos NMS e NMI em pelo menos três regiões anatômicas (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral).
ELA clinicamente provável	Sinais de acometimento dos NMS e NMI em pelo menos duas regiões (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral) com sinais de acometimento dos NMS rostral aos sinais de NMI.
ELA clinicamente provável com suporte laboratorial	Sinais de acometimentos dos NMS e NMS em uma região ou sinais de NMS, em uma ou mais regiões, associados à evidência de denervação aguda na eletroneuromiografia (ENMG) em dois ou mais segmentos.
ELA clinicamente possível	Sinais de NMS e NMI em uma região somente.
ELA clinicamente suspeita	Sinais de acometimento dos NMI em uma ou mais regiões (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral). Sinais de acometimento dos NMS em uma ou mais regiões (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral). Em todas as modalidades deve haver evidência de progressão da doença e ausência de sinais sensitivos (a não ser que faça parte de um distúrbio subjacente).

Legenda: ELA: esclerose lateral amiotrófica. NMS: neurônios motores superiores. NMI: neurônios motores inferiores.

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, 2021 (59), Brooks et al, 2000 (60).

Exames complementares devem ser realizados para auxiliar no diagnóstico da ELA e descartar outras doenças sistêmicas que possam apresentar sintomas semelhantes. O PCDT (59) estabelece que, para um diagnóstico preciso, todo paciente com suspeita de ELA deve contar com a realização de exames complementares cujos resultados sejam compatíveis com essa condição:

- i) Eletroneuromiografia (ENMG) de quatro membros com presença de desnervação em mais de um segmento e neurocondução motora e sensitiva normais (exceto quando houver uma polineuropatia associada);
- ii) Hemograma completo, ureia, creatinina, aminotransferases/transaminases séricas e tempo de protrombina devem estar dentro da normalidade.

A critério médico, em casos especiais podem ser solicitados ainda:

- iii) Ressonância magnética (RM) de encéfalo e junção crânio-cervical, que não deve mostrar lesão estrutural que expliquem os sintomas;
- iv) Proteína C-reativa e eletroforese de proteínas séricas, cujo resultado deve estar dentro da normalidade.

Nos estágios iniciais da doença, quando os sinais de disfunção dos NMS e NMI ainda são discretos, a ELA pode ser equivocadamente associada a diversas outras doenças ou condições, tornando necessária a realização de diagnósticos diferenciais (Quadro 3).

Quadro 3. Diagnóstico diferencial da ELA.

	Bulbar	Espinal
NMS	Doença cerebrovascular Esclerose múltipla Irradiação do sistema nervoso central	Adrenomieloneuropatia Ataxia espino-cerebelar Deficiência de hexosaminidase A Deficiência de vitamina B12 ou cobre Doença cerebrovascular Esclerose múltipla Hipertireoidismo Infecção por HIV, HTLV, Sífilis Irradiação do sistema nervoso central Latirismo Malformação de Arnold-Chiari Mielopatia (compressiva, pós-irradiação, inflamatória, tumoral) Paraparesia espástica hereditária
NMI	Miastenia gravis Seringobulbia Distrofia óculo-faríngea	Hipertireoidismo Hipertaratiroidismo Intoxicação por metais pesados Deficiência de hexosaminidase A Fasciculações benignas Atrofia monomélica Atrofia muscular espinal Neuropatia motora multifocal com bloqueio de condução Polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica Miopatia inflamatória Doença de Pompe

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, 2021 (59). NMS: neurônio motor superior; NMI: neurônio motor inferior.

O estadiamento clínico desempenha um papel fundamental nas decisões terapêuticas. Uma abordagem prática para essa avaliação é o estadiamento do *King's College* (61). Como a doença tem início focal em uma região específica e posteriormente se dissemina, o estadiamento pode ser determinado com base nas áreas acometidas (Quadro 4). Há uma correlação entre a progressão da doença e essa escala, permitindo estimar o tempo desde o início dos sintomas até cada estágio (62). Além disso, a escala possibilita avaliar o declínio da qualidade de vida dos pacientes conforme a doença avança, bem como estimar os custos reais do tratamento, que aumentam com a progressão da condição.

Quadro 4. Escala de estadiamento *King's College*.

Estágio	Definição
Estágio 1	Uma região funcionalmente acometida (sintoma inicial)
Estágio 2	Dois regiões funcionalmente acometidas
Estágio 3	Três regiões funcionalmente acometidas
Estágio 4	Qualquer dos estágios acima mais: necessidade de gastrostomia (4ª); ventilação não invasiva (4B)
Estágio 5	Morte

Fonte: Roche et al., 2012 (61).

Ainda, a Escala de Avaliação Funcional da Esclerose Lateral Amiotrófica Revisada (ALSFERS-R) é um instrumento utilizado para avaliar a progressão e o grau de comprometimento funcional em pessoas com ELA, incluindo a avaliação da função respiratória (63). A ALSFRS-R é um questionário que avalia a função em

12 atividades da vida diária. Cada atividade é pontuada em uma escala de 0 a 4, onde 0 representa a perda total da função e 4 representa a função normal. A pontuação total varia de 0 a 48 (Quadro 5).

Quadro 5. Escala funcional ALSFRS-R.

	Domínio	4 pontos	3 pontos	2 pontos	1 ponto	0 ponto
1	Fala	Fala normal	Distúrbio de fala perceptível	Inteligível com repetição	Fala combinada com comunicação não verbal	Perda da fala
2	Salivação	Normal	Leve excesso de saliva na boca, sialorréia noturna,	Excesso moderado de saliva; pode haver uma mínima sialorréia	Marcante excesso de saliva com sialorréia	Sialorréia marcante, requer constante limpeza com guardanapo/tecido
3	Deglutição	Normal	Distúrbios na alimentação precoces, eventual engasgo	Mudanças na consistência da comida	Necessidade de tubo de alimentação suplementar	Ausência de alimentação oral (exclusivamente alimentação parenteral ou enteral)
4	Escrita manual	Normal	Lenta ou sinuosa; todas as palavras são legíveis	Nem todas as palavras são legíveis	Capaz de preender a caneta, mas incapaz de escrever	Incapaz de preender a caneta
5.a	Cortar alimentos e manusear utensílios (pacientes sem gastrostomia)	Normal	Algo lento e desajeitado, mas não necessita ajuda	Pode cortar muita comida, apesar de lento e desajeitado, precisando de ajuda às vezes	A comida é cortada por alguém, mas pode comer vagarosamente	Necessita ser Alimentado
5.b	Cortar alimentos e manusear utensílios (pacientes com gastrostomia)	Normal	Desajeitado, mas é capaz de realizar manipulação independentemente	Necessita alguma ajuda com botões	Ajuda mínima do cuidador	Incapaz de realizar qualquer tarefa
6	Vestir e higiene	Normal	Independente e auto-cuidado completo com esforço ou redução da eficiência	Assistência intermitente ou métodos substitutos	Necessita assistência no auto-cuidado	Total dependência
7	Transferência na cama e ajuste dos lençóis	Normal	Algo lento e desajeitado, mas não necessita ajuda	Pode ser transferir sozinho ou ajustar o lençol, porém com grande dificuldade	Consegue iniciar, porém não se transfere ou ajusta o lençol	Necessita ajuda
8	Andar	Normal	Dificuldade de deambulação precoce	Anda com assistência	Ausência de movimento ambulatorio	Sem movimento intencional de membro inferior
9	Subindo escadas	Normal	Lento	Leve instabilidade ou fadiga	Necessita assistência	Não pode realizar
10	Dispneia	Nenhuma	Ocorre durante o andar	Ocorre em uma ou mais da sequência: comendo, tomando banho, vestindo-se	Ocorre no repouso, dispneia tanto sentado quanto deitado	Dificuldade importante, em uso de suporte ventilatório mecânico
11	Ortopneia	Nenhuma	Alguma dificuldade durante o sono a noite devido a incursões curtas, rotineiramente não se utiliza mais que dois travesseiros	Necessita travesseiros extras para dormir (mais de dois)	Somente dorme sentado	Incapaz de dormir
12	Insuficiência respiratória	Nenhuma	Uso intermitente do BiPAP	Uso contínuo do BiPAP durante a noite	Uso contínuo do BiPAP durante a noite e o dia	Ventilação mecânica invasiva por intubação ou traqueostomia

Fonte: Cedarbaum *et al.* (1999) (63).

De forma relevante para a leitura de dados clínicos, há ainda uma escala japonesa de gravidade da doença (*The Japanese ALS severity classification*), que pode ser usada para classificação desses pacientes e cujo escore varia de 1 a 5, sendo 5 o pior estado possível. Sendo assim, a classificação da gravidade se dá como a seguir: 1) capaz de trabalhar ou realizar tarefas domésticas; 2) vida independente, mas incapaz de trabalhar; 3) necessita de assistência para alimentação, evacuação ou deambulação; 4) presença de

insuficiência respiratória, dificuldade para tossir e expectorar ou disfagia; e 5) uso de tubo de traqueostomia, alimentação por sonda ou ventilação com pressão positiva por traqueostomia (64). Nessa classificação, os graus 1 e 2 representam os estágios iniciais da ELA, nos quais o paciente tem autonomia funcional preservada, esta é a população para a qual pleiteamos a incorporação de edaravona (64).

Atualmente, não há tratamento curativo para a ELA. O manejo é predominantemente de suporte, e inclui terapias sintomáticas, suporte nutricional por meio de gastrostomia e suporte ventilatório (65). Cada vez mais, o cuidado tem sido direcionado a centros especializados multidisciplinares (66). Essa abordagem integrada, ao reunir diferentes especialidades clínicas, favorece a utilização de terapias baseadas em evidências, melhora a qualidade de vida e pode contribuir para a ampliação da sobrevida (65).

Internacionalmente, de acordo com a diretriz clínica japonesa para ELA, publicada em 2023, o riluzol permanece como terapia padrão, recomendado por sua capacidade de prolongar modestamente a sobrevida dos pacientes. Já o edaravona é indicado para casos com progressão funcional rápida, com base em evidências que sugerem benefício na desaceleração do declínio motor em subgrupos específicos. A diretriz destaca que a seleção entre essas terapias deve considerar o perfil clínico individual e a elegibilidade com base nos critérios dos estudos (68).

No Brasil, o tratamento de pacientes com ELA é preconizado pelo PCDT, publicado pelo Ministério da Saúde em 2021, que preconiza tratamento não medicamentoso (suporte ventilatório, nutricional, de mobilidade e acessibilidade, de comunicação, multidisciplinar e atendimento domiciliar), tratamento específico (riluzol) e tratamento medicamentoso sintomático (59). No ano de 2025, o PCDT de ELA foi incluído na lista de priorização do Ministério da Saúde (67).

Quanto ao tratamento medicamentoso específico, o PCDT da ELA preconiza o uso do riluzol (59) um comprimido de 50 mg, por via oral, a cada 12 horas, uma hora antes ou duas horas após as refeições. O PCDT contraindica o uso do riluzol nos casos de insuficiência renal ou hepática; outra doença grave ou incapacitante, incurável ou potencialmente fatal; outras formas de doenças do corno anterior medular; demência, distúrbios visuais, autonômicos ou esfinterianos; gravidez ou amamentação; ventilação assistida ou hipersensibilidade ao medicamento (59).

Deve ser feito ainda um monitoramento em longo prazo realizado por neurologista (59), sendo realizados os exames de hemograma, plaquetas e enzimas hepáticas antes de se iniciar o tratamento, no primeiro, no segundo, no terceiro e a cada três meses ou conforme orientação médica. O riluzol deve ser administrado até que o paciente não o tolere ou quando necessitar de ventilação mecânica (59). Como critérios para interrupção, considera-se a dosagem de aminotransferase/transaminase (cinco vezes acima do limite superior da normalidade) e a ocorrência de citopenia (leucócitos totais abaixo de $3.000/\text{mm}^3$, neutrófilos abaixo de $1.500/\text{mm}^3$, plaquetas abaixo de $100.000/\text{mm}^3$ ou hemoglobina inferior a 10 g/dL) (59).

Diante da ausência de terapias curativas, as estratégias clínicas permanecem centradas no controle sintomático e nos cuidados de suporte, os quais constituem a base do manejo do paciente. Torna-se essencial direcionar esforços para a promoção da qualidade de vida e para a preservação da autonomia funcional pelo

maior tempo possível.

Nos estágios iniciais, a prioridade é otimizar a funcionalidade, promovendo a independência e controlando os sintomas à medida que surgem. Com o avanço da doença, é essencial também oferecer suporte ao cuidador. A participação de uma equipe multidisciplinar e a introdução precoce dos cuidados paliativos são fundamentais para atingir esses objetivos, aprimorando a assistência global e contribuindo para a ampliação da sobrevida do paciente (59).

O atendimento multidisciplinar especializado pode prolongar a sobrevida em 7 a 24 meses (69–71). Esse modelo de cuidado, centrado no paciente e sua família, integra diferentes profissionais de saúde, como neurologistas, pneumologistas, gastroenterologistas, enfermeiros, nutricionistas, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, psicólogos, fonoaudiólogos e assistentes sociais. A atuação proativa e antecipatória dessa equipe é essencial para garantir um tratamento de excelência.

3. Necessidades médicas não atendidas

A ELA configura-se como uma doença rara do sistema nervoso, caracterizada por degeneração progressiva dos neurônios motores, que resulta em incapacidade funcional crescente e elevada mortalidade. Estima-se que aproximadamente 50% dos pacientes evoluam a óbito de três a cinco anos após o início dos sintomas, enquanto apenas cerca de 10% sobrevivem por mais de 10 anos, geralmente com severas limitações funcionais (1,36). O diagnóstico, baseado em critérios clínicos e na exclusão de outras condições, costuma ser tardio, contribuindo para um maior atraso na intervenção terapêutica e início do tratamento (54).

No Brasil, o tratamento farmacológico disponível no SUS restringe-se ao uso do riluzol, que atua como neuroprotetor com eficácia demonstrada principalmente em pacientes com ELA bulbar, nos quais traz um ganho de sobrevida de aproximadamente dois a três meses. Além disso, os pacientes recebem cuidados complementares de suporte multidisciplinar — como ventilação não invasiva, gastrostomia, fisioterapia e fonoaudiologia — que, embora fundamentais, não alteram de forma significativa a progressão da doença (36,59).

Em contrapartida, em outros países, como Japão, Canadá e Austrália, o edaravona, um sequestrante de radicais livres, já é recomendado e incorporado como parte do cuidado de pacientes com ELA, especialmente aqueles em fases iniciais e com progressão rápida da doença (68,72,73). As evidências disponíveis indicam que o edaravona, associado ao riluzol, tem como principal função desacelerar a progressão funcional da ELA, o que, por consequência, permite com que os pacientes mantenham por mais tempo a capacidade de realizar atividades da vida diária e preservar sua independência, preenchendo uma lacuna terapêutica crítica (74).

Reitera-se, portanto, a urgência de aprofundar o debate nacional sobre a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), especialmente diante da inclusão de seu respectivo Protocolo Clínico e Diretrizes

Terapêuticas (PCDT) na lista de priorização do Ministério da Saúde, atualmente em processo de atualização. Esse cenário configura uma oportunidade estratégica para revisar e expandir os cuidados ofertados no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), assegurando aos pacientes o acesso a terapias mais eficazes e a abordagens que minimizem a sobrecarga assistencial. Simultaneamente, destaca-se a relevância de alinhar o país às diretrizes e práticas internacionais, promovendo maior equidade no acesso às tecnologias em saúde. Trata-se, portanto, de um momento propício para o avanço na formulação de políticas públicas fundamentadas em evidências científicas atualizadas, capazes de influenciar positivamente o curso da doença, aprimorar a qualidade de vida dos pacientes e otimizar a alocação de recursos no sistema de saúde (67,68,72,73).

Nesse contexto, evidencia-se no Brasil uma necessidade médica não atendida significativa, caracterizada pela limitação de alternativas terapêuticas capazes de modificar o curso da ELA, além do uso do riluzol. A incorporação do edaravona ao SUS configura uma oportunidade para ampliar o arsenal terapêutico disponível, aproximando o cuidado nacional das diretrizes internacionais e contribuindo para melhores desfechos clínicos e maior qualidade de vida aos pacientes.

4. Descrição da tecnologia

Um resumo da descrição da tecnologia pode ser observado no Quadro 6.

Quadro 6. Descrição técnica do edaravona.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Edaravona
Nome Comercial	RADICAVA®.
Apresentação	Solução para diluição para infusão intravenosa com 1,5 mg/ml. Duas ampolas com 30 ml de edaravona em 20 mL de solução injetável.
Fabricante	Mitsubishi Tanabe Pharma/DAIICHI SANKYO BRASIL FARMACÊUTICA LTDA.
Indicação aprovada na Anvisa	RADICAVA® (edaravona) é indicado para inibição da progressão do distúrbio funcional em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA).
Indicação proposta	Tratamento de pacientes adultos com ELA, grau 1 ou 2, e duração da doença ≤ 2 anos (<i>early stage</i>).
Posologia e forma de administração	<p>A posologia recomendada de RADICAVA® (edaravona) para adultos é de 60 mg administrados por infusão intravenosa durante 60 minutos, conforme descrito a seguir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciclo inicial de tratamento: administração diária por 14 dias, seguido de período de 14 dias sem administração do medicamento. • Ciclos subsequentes de tratamento: administração diária por 10 dias em período de duas semanas (14 dias), seguido de período de 14 dias sem administração do medicamento.

Fonte: Bula do medicamento (75).

4.1 Mecanismo de ação

O mecanismo de ação do edaravona baseia-se no sequestro de radicais livres, tendo como alvo especialmente os radicais peroxila e peroxinitrito, atenuando o dano oxidativo às células neuronais (76–78). Estudos em animais sugerem que o edaravona pode inibir a morte de neurônios motores ao evitar danos relacionados ao estresse oxidativo (76–78).

Em um estudo de fase 2, o edaravona foi associado à redução nos biomarcadores de estresse oxidativo, como a 3-nitrotirosina, sugerindo efeito neuroprotetor pela redução do estresse oxidativo (79).

4.2 Aprovações regulatórias

No Brasil, o edaravona possui registro vigente concedido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde fevereiro de 2024, sob o número 104540192 (80).

Nos Estados Unidos a aprovação da comercialização do edaravona intravenoso para tratamento de pacientes com ELA ocorreu em 2017 (81). No Canadá, a partir de outubro de 2018, o edaravona foi aprovado para comercialização e tratamento de pacientes com ELA por meio de processo de revisão prioritária, o qual acelera o acesso a medicamentos e dispositivos médicos no país (82). Já na Austrália, o produto foi aprovado em janeiro de 2023 pela *Therapeutic Goods Administration*, sob o número 375455 (83).

4.3 Preço proposto para incorporação

No Quadro 7 abaixo está exposto o preço máximo de venda ao governo (PMVG) 18%.

Quadro 7. Preço PMVG de acordo com tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), proposto pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante	PMVG 18%
Edaravona, concentração: 1,5 mg/mL, forma farmacêutica: solução diluída para infusão IV, cartucho com 2 ampolas de vidro transparente x 20 mL	R\$ 223,19	R\$ 223,19

Fonte: CMED, tabela atualizada em 07/08/2025. PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (84).

5. Descrição de tecnologias alternativas

No cenário nacional, o riluzol representa a única tecnologia atualmente disponibilizada pelo SUS para o tratamento da ELA, conforme estabelecido no PCDT publicado pelo Ministério da Saúde em 2021 (59). Apesar de sua adoção, a evidência disponível demonstra que sua eficácia clínica é limitada (85).

A tecnologia em avaliação consiste, portanto, na utilização do edaravona, em monoterapia ou em associação ao riluzol, configurando-se como uma intervenção complementar ao tratamento padrão vigente. O edaravona tem como principal benefício clínico a desaceleração do declínio funcional, medida por escalas validadas como a ALSFRS-R, contribuindo para a manutenção da autonomia e das atividades da vida diária dos pacientes (68).

6. Evidências científicas

6.1 Questão do estudo

Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida a fim de identificar as evidências científicas sobre a eficácia clínica e segurança do edaravona no tratamento da ELA. Para tal, a seguinte pergunta estruturada foi definida:

Pergunta: Edaravona, em monoterapia ou em combinação com tratamento padrão (riluzol), é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de pacientes adultos com ELA, grau 1 ou 2⁹, e duração da doença ≤ 2 anos (*early stage*), comparado com o placebo com ou sem tratamento padrão (riluzol)?

A estratégia PICO correspondente é apresentada no Quadro 8.

Quadro 8. Pergunta estruturada e acordo com a estratégia PICO.

P – População	Pacientes com ELA, grau 1 ou 2, e com duração da doença ≤ 2 anos (<i>early stage</i>)
I – Intervenção	RADICAVA® (edaravona) em monoterapia ou combinado com terapia padrão (riluzol)
C – Comparador	Placebo com ou sem tratamento padrão (riluzol)
O – Desfechos	Desfechos de eficácia (variação no escore funcional [escala ALSFRS-R], variação na CVF, sobrevida global), qualidade de vida (escala ALSAQ-40) e segurança.
Tipos de Estudo	Ensaio clínico randomizado de fase 3, revisões sistemáticas com ou sem metanálise e estudos observacionais com a população de interesse (pareados com escore de propensão), com número amostral superior a 100 pacientes nos braços intervenção e controle.

Fonte: elaboração própria. ELA: esclerose lateral amiotrófica; CVF: capacidade vital forçada

6.2 Estratégia de busca

6.2.1 Fontes de dados

Com base na pergunta estruturada e de acordo com a estratégia PICO, foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE via Pubmed, EMBASE, LILACS e *The Cochrane Library*, até 04 de junho de 2025. Foram buscados ensaios clínicos randomizados (ECRs) de fase 3 e revisões sistemáticas, com ou sem metanálise, envolvendo a população de interesse. Adicionalmente, foram considerados estudos

⁹ A Classificação Japonesa de Gravidade da ELA (*The Japanese ALS severity classification*) é uma escala de 5 pontos usada para avaliar o estado funcional de indivíduos com ELA, e varia de: comprometimento mínimo (capaz de trabalhar) a comprometimento grave (necessitando de traqueostomia e ventilação mecânica), conforme a seguir:

Grau 1: Capaz de trabalhar ou realizar tarefas domésticas.

Grau 2: Vida independente, mas incapaz de trabalhar.

Grau 3: Necessita de assistência para alimentação, evacuação ou deambulação.

Grau 4: Presença de insuficiência respiratória, dificuldade para expectorar ou disfagia.

Grau 5: Uso de traqueostomia, alimentação por sonda ou ventilação com pressão positiva para traqueostomia.

observacionais, desde que apresentassem número amostral superior a 100 pacientes em cada um dos braços (intervenção e controle), com população pareada por escore de propensão.

Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas.

6.2.2 Vocabulário controlado

As estratégias de busca foram elaboradas de acordo com o vocabulário controlado de cada uma das bases pesquisadas e incluíram apenas descritores relacionados à doença e à intervenção a fim de aumentar a sensibilidade da busca (Quadro 9). Não foram utilizados limites de idioma ou de data.

As estratégias de busca encontram-se descritas no Quadro 10.

Quadro 9. Termos utilizados nas estratégias de buscas

Base	Linha da patologia	Linha da intervenção
Medline via PUBMED	(("amyotrophic lateral sclerosis"[MeSH Terms] OR "Gehrig's Disease"[Text Word] OR "Gehrig Disease"[Text Word] OR "lou gehrig disease"[Text Word] OR "lou gehrig disease"[Text Word] OR "ALS"[Text Word] OR "motor neuron disease amyotrophic lateral sclerosis"[Text Word] OR "motor neuron disease"[Text Word])	("Edaravone"[MeSH Terms] OR "Edaravone"[Text Word] OR "Norantipyrine"[Text Word] OR "Norphenazone"[Text Word] OR "mci-186"[Text Word] OR "mci 186"[Text Word] OR "MCI186"[Text Word] OR "RADICAVA"[Text Word])
Embase	('amyotrophic lateral sclerosis'/exp OR 'gehrig's disease':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn OR 'gehrig disease':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn OR 'lou gehrig disease':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn OR 'lou gehrig disease':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn OR 'als':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn OR 'motor neuron disease amyotrophic lateral sclerosis':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn OR 'motor neuron disease':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn)	('edaravone'/exp OR 'edaravone':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn OR 'norantipyrine':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn OR 'norphenazone':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn OR 'mci-186':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn OR 'mci-186':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn OR 'mci186':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn OR 'radicava':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn)
LILACS	(mh:(amyotrophic lateral sclerosis)) OR ("Gehrig's Disease") OR ("Gehrig Disease") OR ("Lou Gehrig Disease") OR ("Lou-Gehrig Disease") OR ("motor neuron disease") OR (als)	("MCI-186") OR ("MCI186") OR ("MCI 186") OR (RADICAVA) AND mj:("Esclerose Lateral Amiotrófica")
Biblioteca Cochrane	[Amyotrophic Lateral Sclerosis] explode all trees	[Edaravone] explode all trees

Fonte: Elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Quadro 10. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Base	Estratégia	Localizados
Medline (via Pubmed)	((("amyotrophic lateral sclerosis"[MeSH Terms] OR "Gehrig's Disease"[Text Word] OR "Gehrig Disease"[Text Word] OR "lou gehrig disease"[Text Word] OR "lou gehrig disease"[Text Word] OR "ALS"[Text Word] OR "motor neuron disease amyotrophic lateral sclerosis"[Text Word] OR "motor neuron disease"[Text Word]) AND ("Edaravone"[MeSH Terms] OR "Edaravone"[Text Word] OR "Norantipyrine"[Text Word] OR "Norphenazone"[Text Word] OR "mci-186"[Text Word] OR "mci 186"[Text Word] OR "MCI186"[Text Word] OR "RADICAVA"[Text Word]))	272
Embase	('amyotrophic lateral sclerosis'/exp OR 'gehrig`s disease':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn OR 'gehrig disease':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn OR 'lou gehrig disease':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn OR 'lou gehrig disease':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn OR 'als':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn OR 'motor neuron disease amyotrophic lateral sclerosis':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn OR 'motor neuron disease':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn) AND ('edaravone'/exp OR 'edaravone':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn OR 'norantipyrine':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn OR 'norphenazone':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn OR 'mci-186':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn OR 'mci-186':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn OR 'mci186':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn OR 'radicava':ti,ab,kw,de,dn,df,mn,tn)	848
LILACS	mh:(("amyotrophic lateral sclerosis" OR "Gehrig's Disease" OR "Gehrig Disease" OR "Lou Gehrig Disease" OR "Lou-Gehrig Disease" OR "motor neuron disease" OR "als")) AND ("mci-186" OR "mci186" OR "MCI 186" OR "radicava") AND instance:"regional"	137
Cochrane Library (revisões completas)	#1 MeSH descriptor: [Amyotrophic Lateral Sclerosis] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Edaravone] explode all trees #3 #1 AND #2	0
Total de referências identificadas		1.257

Fonte: Elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

6.3 Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de Inclusão

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Ensaios clínicos randomizados (ECRs) de fase 3, revisões sistemáticas com ou sem metanálise e estudos observacionais com a população de interesse, com número amostral superior a 100 pacientes nos braços intervenção e controle.

- Incluindo pacientes adultos com ELA, grau 1 ou 2, e com duração da doença \leq 2 anos (*early stage*).

Critérios de Exclusão

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos:

- Estudos de delineamento de revisões narrativas,
- Relatos ou séries de casos,
- Ensaio pré-clínicos (com modelos animais),
- Pôsteres/abstracts de congressos;
- Ensaio clínicos de fase II,
- Estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica,
- Estudos com resultados agrupados da população com ELA sem a população específica da PICO,
- Estudos observacionais com número amostral inferior a 100 pacientes nos braços intervenção e controle;
- Análises *post-hoc*.

6.4 Seleção e extração

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Foram realizadas duas etapas de seleção, sendo em uma considerados títulos e resumos e na segunda o texto completo. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, as divergências seriam resolvidas por consenso, em duas etapas.

A triagem dos estudos foi realizada com o *software* Rayyan (86). Na primeira etapa, foi realizada a leitura dos títulos e resumos das referências identificadas, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada leitura do texto completo para confirmação da elegibilidade e seleção final. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

6.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (87), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo.

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois autores de maneira independente. As divergências foram solucionadas por consenso.

6.4.2 Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (87), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal, foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação da

qualidade ou “força” da evidência foi realizada por dois revisores de forma independente. As divergências foram solucionadas por consenso.

6.5 Resultados da busca

A busca resultou na identificação de um total de 1.257 publicações. Após a exclusão das duplicatas (n = 424) e leitura de título e resumo, a aplicação dos critérios de elegibilidade resultou na seleção de 12 estudos para leitura de texto completo. Destes, 03 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 5; Quadro 12), sendo um ECR e dois estudos observacionais.

O resumo dos principais resultados se encontra na Figura 5.

A lista dos artigos excluídos na fase de leitura de texto completo e os motivos da exclusão, é apresentada no Apêndice 1.

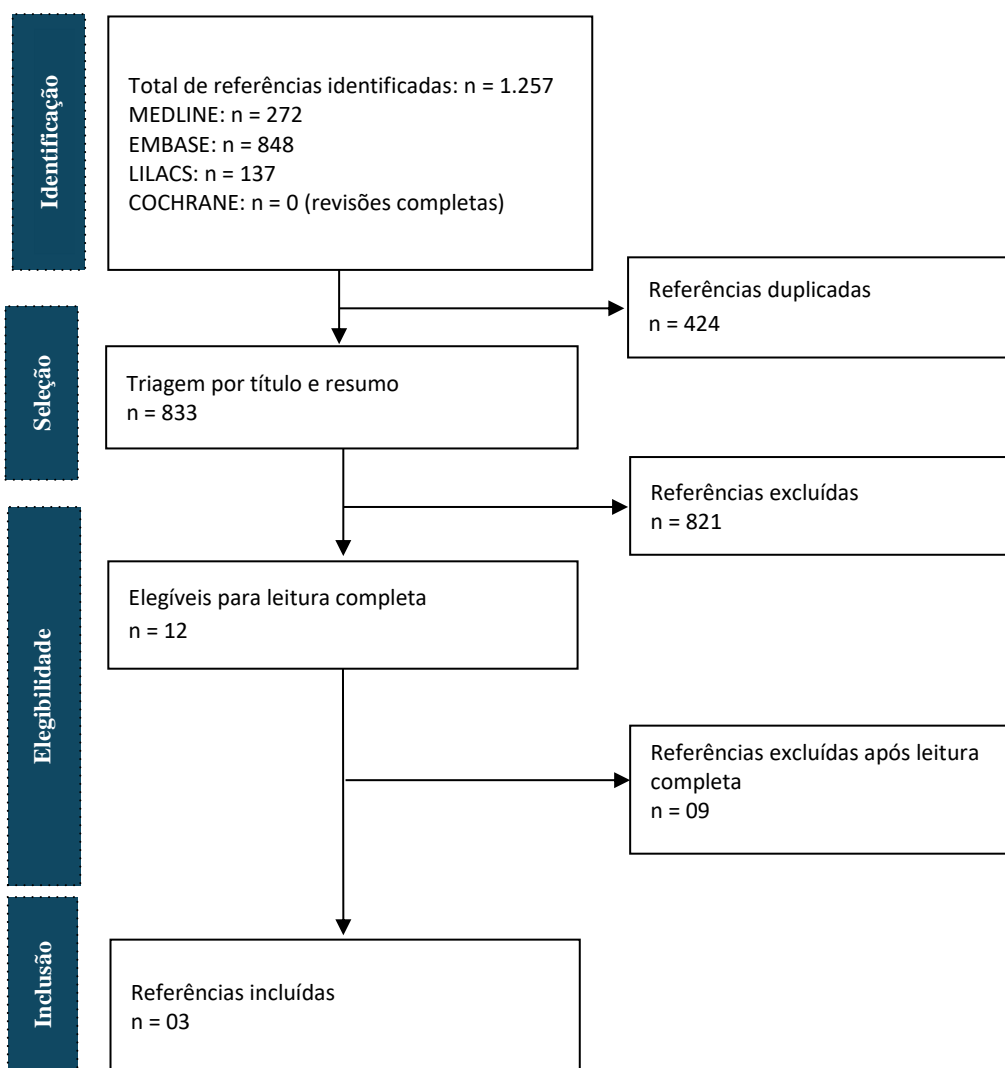


Figura 5. Fluxograma PRISMA dos resultados da busca na literatura.

Quadro 11. Estudos incluídos para a análise.

Autor	Publicação	Ano	Referência
Abe et al. (MCI186-19)	<i>The Lancet Neurology</i>	2017	(88)
Brooks et al.	<i>The Lancet</i>	2022	(89)
Berry et al.	<i>Journal of Comparative Effectiveness Research</i>	2025	(90)

Fonte: Elaboração própria.

6.6 Descrição dos estudos selecionados

Foi identificado um ECR: MCI186-19 (NCT01492686) (88) que investigou a eficácia do edaravona em pacientes com ELA, grau 1 ou 2, e duração da doença ≤ 2 anos (*early stage*). Além deste, dois estudos observacionais (89,90) com população pareada por escore de propensão estão apresentados nesta seção.

O principal ensaio clínico para esta submissão é o Estudo 19 (MCI186-19) (88), um ECR de fase 3, duplo-cego e controlado por placebo, que comparou o tratamento com edaravona, em monoterapia ou associado ao tratamento padrão (riluzol) *versus* placebo, associado ou não ao tratamento padrão (riluzol), em pacientes com ELA em estágio inicial, definidos por critérios clínicos específicos (diagnóstico de ELA, grau 1 ou 2, e duração de doença de até dois anos). Os estudos identificados estão descritos a seguir.

Quadro 12. Resumo dos resultados.

Autor, data	Abe, 2017 (88)	Brooks, 2022 (89)	Berry, 2025 (90)
Local do estudo	Japão	Estados Unidos	Estados Unidos
Desenho	ECR de fase 3 (MCI186-19)	Observacional retrospectivo	Observacional retrospectivo
População	Pacientes adultos com ELA, grau 1 ou 2 e duração de doença ≤ 2 anos	Pacientes adultos com ELA que foram inscritos em um banco de dados de agosto de 2017 de março de 2020	Pacientes adultos com ELA que iniciaram edaravona entre agosto de 2017 a setembro de 2021
Intervenção e Comparadores	Edaravona, em monoterapia ou combinado ao tratamento padrão (riluzol); n=69 Placebo com ou sem tratamento padrão (riluzol); n=68	Edaravona, em monoterapia ou combinado ao tratamento padrão (riluzol); n=318 Tratamento padrão (riluzol) ou nenhum tratamento farmacológico; n=318	Edaravona, em monoterapia ou combinado ao tratamento padrão (riluzol); n=395 Tratamento padrão (riluzol) ou nenhum tratamento farmacológico; n=395
Desfechos principais	Desfechos de eficácia (variação no escore funcional [escala ALSFRS-R], variação na CVF), qualidade de vida (escala ALSAQ-40) e segurança	Sobrevida global	Sobrevida livre de desfechos de progressão da doença (RMTL e porcentagem de óbitos em 24 meses)
Resultados	Varição na média dos mínimos quadrados para escala ALSFRS-R • Edaravona: -5,01, SE: 0,64 • Placebo: -7,50, SE: 0,66	Desfecho de sobrevida global HR: 0,73 (IC95%: 0,59 a 0,91), p=0,005 Redução de 27% no risco de morte no grupo edaravona comparado ao controle	Desfechos de progressão da doença: RMTL (IC 95%) Bengalas/andadores/cadeiras de rodas • Controle: 10,9 (8,73 a 13,07) • Edaravona: 5,68 (4,61 a 6,74) • Diferença: 5,22 (2,8 a 7,64)

Autor, data	Abe, 2017 (88)	Brooks, 2022 (89)	Berry, 2025 (90)
	<ul style="list-style-type: none"> Diferença: 2,49 SE: 0,76 (IC95%: 0,99 a 3,98); p=0,0013 		
	<p>Varição na média dos mínimos quadrados para CVF</p> <ul style="list-style-type: none"> Edaravona: -15,61, SE: 2,41 Placebo: -20,40, SE: 2,48 Diferença: 4,78 SE: 2,84 (IC95%: -0,83 a 10,40); p = 0,0942 		<p>Nutrição artificial</p> <ul style="list-style-type: none"> Controle: 8,2 (5,95 a 10,44) Edaravona: 4,6 (3,59 a 5,61) Diferença: 3,6 (1,13 a 6,06)
	<p>Varição na média dos mínimos quadrados para escala ALSAQ-40</p> <ul style="list-style-type: none"> Edaravona: 17,25, SE: 3,39 Placebo: 26,04, SE: 3,53 Diferença: -8,79 SE: 4,03 (IC95%: -16,76 a -0,82); p = 0,0309 		<p>Ventilação não invasiva</p> <ul style="list-style-type: none"> Controle: 3,52 (1,67 a 5,38) Edaravona: 0,75 (0,29 a 1,20) Diferença: 2,78 (0,87 a 4,69) <p>Ventilação invasiva</p> <ul style="list-style-type: none"> Controle: 4,02 (2,05 a 5,98) Edaravona: 1,94 (1,23 a 2,66) Diferença: 2,07 (-0,02 a 4,17)
	<p>Segurança</p> <p>Eventos adversos</p> <p>Qualquer</p> <ul style="list-style-type: none"> Edaravona: 84% Placebo: 84% <p>Contusão</p> <ul style="list-style-type: none"> Edaravona: 19% Placebo: 13% <p>Constipação</p> <ul style="list-style-type: none"> Edaravona: 12% Placebo: 12% <p>Dermatite de contato</p> <ul style="list-style-type: none"> Edaravona: 12% Placebo: 4% <p>Disfagia</p> <ul style="list-style-type: none"> Edaravona: 12% Placebo: 15% <p>Eczema</p> <ul style="list-style-type: none"> Edaravona: 7% Placebo: 3% <p>Insônia</p> <ul style="list-style-type: none"> Edaravona: 7% Placebo: 6% 		<p>Dispositivos geradores de fala</p> <ul style="list-style-type: none"> Controle: 9,78 (7,46 a 12,1) Edaravona: 5,27 (4,21 a 6,33) Diferença: 4,51 (1,95 a 7,07) <p>Cuidados paliativos</p> <ul style="list-style-type: none"> Controle: 4,16 (2,29 a 6,02) Edaravona: 2,32 (1,55 a 3,09) Diferença: 1,83 (-0,19 a 3,85) <p>Porcentagem de óbitos em 24 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> Controle: 75,9% Edaravona: 43,0%

Autor, data	Abe, 2017 (88)	Brooks, 2022 (89)	Berry, 2025 (90)
-------------	----------------	-------------------	------------------

Inflamação do trato

respiratório superior

- Edaravona: 7%
- Placebo: 3%

Cefaleia

- Edaravona: 6%
- Placebo: 7%

Nasofaringite

- Edaravona: 4%
- Placebo: 7%

Eventos adversos graves

Qualquer

- Edaravona: 16%
- Placebo: 24%

Contusão

- Edaravona: 0%
- Placebo: 2%

Disfagia

- Edaravona: 12%
- Placebo: 12%

Alterações respiratórias

- Edaravona: 3%
- Placebo: 3%

Alterações na fala

- Edaravona: 1%
- Placebo: 3%

Aspiração por pneumonia

- Edaravona: 0%
- Placebo: 3%

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado; ELA: esclerose lateral amiotrófica; ALSFRS: *Revised ALS Functional Rating Scale*; CVF = Capacidade vital forçada; ALSAQ-40 = *ALS Assessment Questionnaire* (questionário de qualidade de vida específico para ELA); SE: erro padrão; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; RMTL: *Restricted Mean Time Lost* (menor tempo médio de vida perdido).

Abe et al. (2017) (MCI186-19, NCT01492686) (88).

Abe et al., 2017 (88) conduziram um ECR de fase 3, duplo-cego e controlado por placebo. O objetivo principal foi avaliar a segurança e a eficácia do edaravona em pacientes com ELA em estágio inicial, definidos por critérios clínicos específicos (diagnóstico de ELA definitivo ou provável conforme El Escorial, grau 1 ou 2¹⁰ da classificação japonesa de gravidade e duração de doença de até dois anos).

O desfecho primário de eficácia foi a variação no escore funcional (ALSFERS-R) ao longo de 24 semanas. Os desfechos secundários de eficácia incluíram as variações na capacidade vital forçada (CVF), função bulbar e de membros (escala modificada de Norris), qualidade de vida (ALSAQ-40), força de preensão e de pinça, além do tempo até morte ou até a progressão para determinadas complicações clínicas (por exemplo, perda da deambulação independente ou necessidade de ventilação). Foram avaliados os desfechos de segurança: eventos adversos, eventos adversos graves e possíveis alterações laboratoriais ao longo de todo o período de estudo.

A população incluída englobou pacientes com ELA classificada como grau 1 ou 2 e duração de doença menor ou igual a dois anos, e que progrediam rapidamente, já que apresentavam declínio de 1 a 4 pontos no ALSFRS-R durante um período de observação de 12 semanas antes da randomização. Ao final da fase de observação, 137 pacientes foram randomizados: 69 para receber edaravona e 68 para placebo. O tempo total de acompanhamento no protocolo duplo-cego foi de 24 semanas (seis ciclos de quatro semanas cada). Foram excluídos pacientes com comprometimento respiratório grave, histórico de cirurgia na coluna após o início da doença e função renal reduzida (*clearance* de creatinina menor ou igual a 50 mL/min). As características dos pacientes em cada grupo estão descritas na Tabela 1. É importante destacar ainda que, no *baseline*, 91% dos pacientes do estudo, de ambos os braços, estavam em uso de tratamento padrão (riluzol), e este não foi descontinuado ao longo do estudo.

¹⁰ A Classificação Japonesa de Gravidade da ELA (*The Japanese ALS severity classification*) é uma escala de 5 pontos usada para avaliar o estado funcional de indivíduos com ELA, e varia de: comprometimento mínimo (capaz de trabalhar) a comprometimento grave (necessitando de traqueostomia e ventilação mecânica), conforme a seguir:

Grau 1: Capaz de trabalhar ou realizar tarefas domésticas.

Grau 2: Vida independente, mas incapaz de trabalhar.

Grau 3: Necessita de assistência para alimentação, evacuação ou deambulação.

Grau 4: Presença de insuficiência respiratória, dificuldade para expectorar ou disfagia.

Grau 5: Uso de traqueostomia, alimentação por sonda ou ventilação com pressão positiva para traqueostomia.

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes do estudo MCI186-19.

Característica	Edaravona (n=69)	Placebo (n=68)
Sexo		
Homens	38 (55%)	41 (60%)
Mulheres	31 (45%)	27 (40%)
Idade, anos	60,5 (10)	60,1 (10)
Idade < 65 anos	46 (67%)	46 (68%)
Idade ≥ 65 anos	23 (33%)	22 (32%)
Peso corporal, kg	57,9 (12,9)	57,8 (9,3)
Altura, cm	161,8 (9,5)	162,5 (8,4)
IMC, kg/m²	21,9 (3,6)	21,8 (2,7)
Diagnóstico de ELA		
Esporádica	68 (99%)	66 (97%)
Familiar	1 (1%)	2 (3%)
Critérios de diagnóstico de ELA		
Definida	28 (41%)	27 (40%)
Provável	41 (59%)	41 (60%)
Gravidade de ELA		
Grau 1	22 (32%)	16 (24%)
Grau 2	47 (68%)	52 (76%)
Duração da doença, anos	1,13 (0,5)	1,06 (0,5)
Sintoma inicial		
Início bulbar	16 (23%)	14 (21%)
Início de membros	53 (77%)	54 (79%)
Score ALSFRS-R		
Antes do período de observação	43,6 (2,2)	43,5 (2,2)
No baseline (ao final de 12 semanas de observação)	41,9 (2,4)	41,8 (2,2)
Varição durante o período de observação		
-4 ou -3	12 (17%)	11 (16%)
-2 ou -1	57 (83%)	57 (84%)
Uso de riluzol		
Sim	63 (91%)	62 (91%)
Não	6 (9%)	6 (9%)

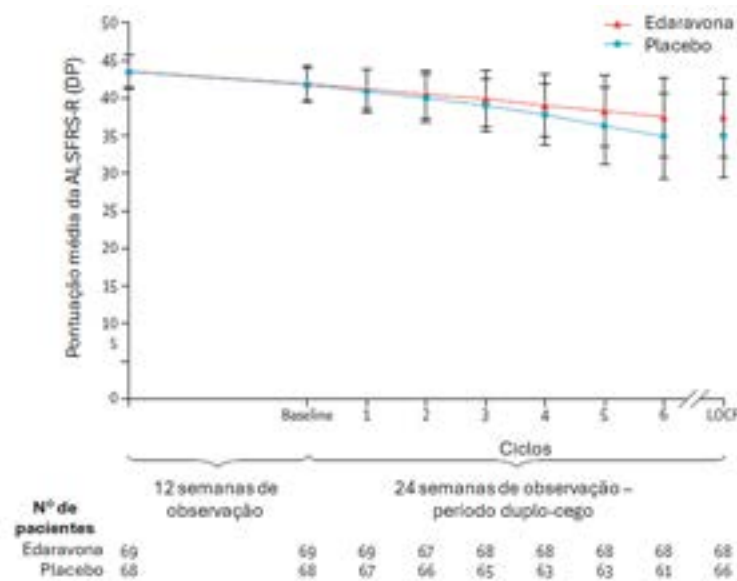
Legenda: ELA: Esclerose lateral amiotrófica; ALSFRS-R: *Revised ALS functional rating scale*.

Fonte: Abe *et al.* (2017) (88).

Resultados de eficácia

Em relação ao desfecho primário, mensurado pela variação no escore ALSFRS-R¹¹ ao longo de 24 semanas, o grupo tratado com edaravona apresentou declínio significativamente menor em comparação ao grupo placebo. A diferença ajustada entre os grupos foi de aproximadamente 2,49 pontos ($p = 0,0013$) em favor do edaravona, o que sugere um efeito positivo no retardo da progressão funcional em pacientes com ELA em fase inicial (Figura 6 e Tabela 2).

¹¹ No total dessa escala, há 12 itens, cada um avaliado de 0 a 4 pontos. A pontuação total varia de 0 a 48, onde entende-se que quanto maior a pontuação dessa escala, melhor a função preservada.



Legenda: ALSFRS-R = *Revised ALS Functional Rating Scale*, DP: desvio padrão. **Fonte:** Abe et al., 2017 (88).
Figura 6. Valores médios do ALSFRS-R durante o tratamento no estudo MCI186-19.

Nos desfechos secundários de eficácia, observou-se benefício adicional em algumas medidas de função e qualidade de vida, evidenciados pela diferença estatisticamente significativa entre os grupos no escore da Escala Modificada de Norris¹² (diferença média de 4,89 pontos, $p = 0,0393$) e um menor agravamento da qualidade de vida avaliada pelo ALSAQ-40¹³ (diferença média de -8,79, $p = 0,0309$) no grupo edaravona em comparação ao placebo. A CVF, embora tenha apresentado tendência a uma menor deterioração no grupo edaravona, não atingiu significância estatística (Tabela 2). Além disso, dois pacientes do grupo tratado e seis pacientes do grupo placebo atingiram o desfecho secundário de morte ou marco de progressão, porém a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa. Especificamente, um paciente do grupo tratado foi traqueostomizado, e um paciente perdeu a fala; no grupo placebo, três pacientes perderam a fala, dois perderam a deambulação independente e um passou a utilizar sonda para alimentação.

¹² Escala que avalia separadamente função bulbar e motora dos membros e cuja pontuação total é de 102 pontos, onde 102 é a função normal e 0 é a incapacidade máxima. Cada item é graduado em uma escala de 0 a 3 ou 0 a 5 pontos, dependendo da função avaliada.

¹³ Formulário para avaliar qualidade de vida com 40 questões. Cada questão é respondida em escala de frequência (Nunca / Raramente / Às vezes / Frequentemente / Sempre) e esta gera um escore de 0 a 100 para cada domínio, onde 100 é o pior impacto na qualidade de vida possível.

Tabela 2. Desfechos primários e secundários de eficácia do estudo MCI186-19.

Desfecho	Varição na média dos mínimos quadrados - Edaravona	Varição na média dos mínimos quadrados – Placebo	Diferença na média dos mínimos quadrados (IC 95%)	Valor p
ALSFRS-R	-5,01 (SE 0,64) [n=68]	-7,50 (SE 0,66) [n=66]	2,49 (SE 0,76; 0,99 a 3,98)	0,0013
CVF (%)	-15,61 (SE 2,41) [n=67]	-20,40 (SE 2,48) [n=66]	4,78 (SE 2,84; -0,83 a 10,40)	0,0942
Escala Modificada de Norris (Total)	-15,91 (SE 1,97) [n=68]	-20,80 (SE 2,06) [n=63]	4,89 (SE 2,35; 0,24 a 9,54)	0,0393
(Membros)	-11,47 (SE 1,61)	-14,91 (SE 1,68)	3,44 (SE 1,92; -0,36 a 7,24)	0,0757
(Bulbar)	-4,44 (SE 0,76)	-5,89 (SE 0,79)	1,46 (SE 0,90; -0,33 a 3,24)	0,1092
ALSAQ-40	17,25 (SE 3,39) [n=68]	26,04 (SE 3,53) [n=64]	-8,79 (SE 4,03; -16,76 a -0,82)	0,0309
Força de prensão (kg)	-4,08 (SE 0,54) [n=68]	-4,19 (SE 0,56) [n=66]	0,11 (SE 0,64; -1,15 a 1,38)	0,8583
Força de pinça (kg)	-0,78 (SE 0,14) [n=68]	-0,88 (SE 0,14) [n=66]	0,10 (SE 0,16; -0,23 a 0,42)	0,5478

Legenda: ALSFRS-R = *Revised ALS Functional Rating Scale*. CVF = *Capacidade vital forçada*. ALSAQ-40 = *ALS Assessment Questionnaire* (questionário de qualidade de vida específico para ELA). SE = erro padrão. IC 95% = intervalo de confiança de 95%. **Fonte:** Abe *et al.*, 2017 (88).

Perfil de segurança

Ao longo das 24 semanas de estudo, os eventos adversos mais frequentemente relatados em ambos os grupos incluíram contusões, constipação e disfagia, embora também tenham ocorrido dermatite de contato e algumas reações cutâneas. Entre os eventos graves, destacaram-se principalmente ocorrências ligadas à disfagia e complicações respiratórias. A taxa de abandono por eventos adversos ou outras razões foi de dois pacientes no grupo edaravona e oito pacientes no grupo placebo.

Ao longo do estudo, tanto no grupo edaravona quanto no grupo placebo, a incidência de eventos adversos foi semelhante (84% dos pacientes em cada grupo relataram ao menos um evento adverso). Os eventos adversos mais comuns ($\geq 5\%$ em qualquer grupo) incluíram contusões (19% no grupo edaravona vs. 13% no placebo), constipação (12% em ambos os grupos), disfagia (12% e 15%, respectivamente), dermatite de contato (12% no grupo edaravona vs. 4% no placebo), além de relatos de eczema, insônia, dor nas costas, cefaleia, mialgia, infecções de vias aéreas superiores e nasofaringite.

Em relação aos eventos adversos graves, cerca de 16% dos pacientes no grupo edaravona e 24% no grupo placebo apresentaram pelo menos um evento classificado dessa forma. Destacam-se eventos como disfagia e complicações respiratórias entre os mais frequentes. A taxa de descontinuação por eventos adversos foi de um paciente (1%) no grupo edaravona e quatro pacientes (6%) no grupo placebo.

No que se refere a parâmetros laboratoriais e testes sensoriais, não foram observadas alterações relevantes que diferenciassem de maneira marcante os dois grupos. Assim, o perfil de segurança do edaravona, dentro dos critérios estabelecidos pelo estudo para pacientes com ELA em fase inicial, não apresentou preocupações adicionais em relação ao placebo. A Tabela 3 apresenta os eventos adversos observados no estudo.

Tabela 3. Eventos adversos observados no estudo MCI186-19.

Tipo de Evento Adverso	Eventos Adversos - Edaravona (n=69)	Eventos Adversos - Placebo (n=68)	Eventos Adversos Graves - Edaravona (n=69)	Eventos Adversos Graves - Placebo (n=68)
Qualquer evento adverso	58 (84%)	57 (84%)	11 (16%)	16 (24%)
Contusão	13 (19%)	9 (13%)	0	1 (2%)
Constipação	8 (12%)	8 (12%)	0	0
Dermatite de contato	8 (12%)	3 (4%)	0	0
Disfagia	8 (12%)	10 (15%)	8 (12%)	8 (12%)
Eczema	5 (7%)	2 (3%)	0	0
Insônia	5 (7%)	4 (6%)	0	0
Infecção do trato respiratório superior	5 (7%)	2 (3%)	0	0
Dor nas costas	4 (6%)	1 (2%)	0	0
Cefaleia	4 (6%)	5 (7%)	0	0
Mialgia	4 (6%)	1 (2%)	0	0
Nasofaringite	3 (4%)	5 (7%)	0	0
Distúrbio respiratório	3 (4%)	2 (3%)	2 (3%)	2 (3%)
Diarreia	2 (3%)	4 (6%)	0	0
Distúrbio da fala	1 (1%)	2 (3%)	1 (1%)	2 (3%)
Pneumonia aspirativa	0	2 (3%)	0	2 (3%)

Fonte: Abe *et al.*, 2017 (88).

O estudo MCI186-19 (88) demonstrou que, em pacientes em estágios iniciais da ELA (grau 1 ou 2 da escala Japonesa), e duração da doença de até dois anos, a administração de edaravona por 24 semanas contribuiu significativamente para retardar a perda funcional e o declínio na qualidade de vida característicos da doença. Além disso, não foram observados problemas de segurança que exigissem cuidados adicionais nos pacientes tratados com o fármaco.

Estudos observacionais

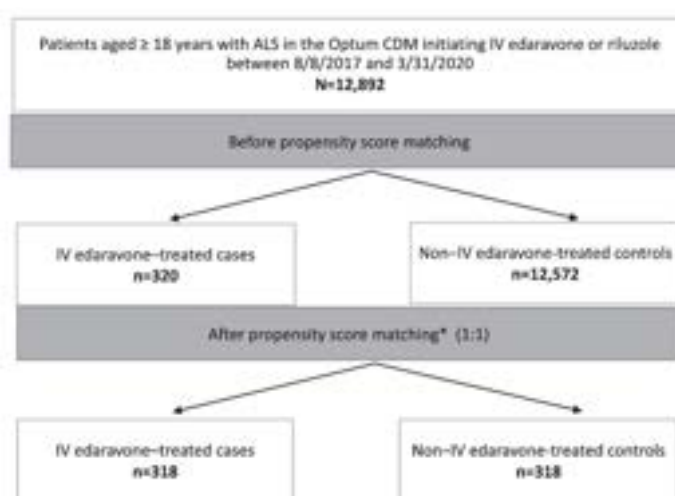
Considerando que a ELA é uma condição neurodegenerativa rara que impõe consideráveis desafios metodológicos à condução de ensaios clínicos randomizados, particularmente na avaliação de desfechos de sobrevivência, estudos utilizando dados do mundo real emergem como ferramentas complementares, capazes de gerar evidências adicionais que extrapolam as limitações dos ECRs tradicionais e subsidiam o processo de tomada de decisão regulatória. Desta forma, segue a apresentação de dois estudos observacionais retrospectivos (89,90), que aplicaram o escore de propensão para parear pacientes tratados com edaravona ou ausência de tratamento.

Brooks et al. (2022) (89)

Com o intuito de entender melhor os resultados de sobrevida a longo prazo em pacientes com ELA que receberam edaravona intravenoso foi realizado um estudo exploratório de coorte comparativa com escore de propensão, utilizando dados de mundo real de um grande banco de dados administrativos de prontuário (*Optum Clinformatics Data Mart*) dos Estados Unidos (89). O objetivo foi avaliar se o tratamento de pacientes adultos com ELA com edaravona intravenoso prolonga a sobrevida global em comparação com pacientes que não receberam edaravona no mesmo período. Para isso, 318 casos expostos ao edaravona intravenoso foram pareados 1:1 com 318 controles não expostos por meio de escore de propensão considerando idade, sexo, raça, região, tempo de doença pré-índice, cobertura de seguro, uso prévio de riluzol e marcadores de gravidade (ex.: gastrostomia, nutrição artificial, ventilação não invasiva, hospitalização). As características demográficas e clínicas dos pacientes do estudo estão apresentadas na Tabela 4.

A análise incluiu pacientes adultos que tinham um diagnóstico de ELA em qualquer período, internados ou ambulatoriais. Os casos incluíram pacientes com ELA tratados com edaravona intravenoso de 8 de agosto de 2017 a 31 de março de 2020. A data de índice (ou seja, a data de início da análise de sobrevida) foi a data da primeira solicitação de tratamento com edaravona intravenoso. Para pacientes não tratados com edaravona, a data de índice foi a data de disponibilidade do edaravona intravenoso no mercado dos Estados Unidos da América (8 de agosto de 2017). Os pacientes podem ou não ter recebido tratamento com riluzol. O desfecho de interesse foi a mortalidade por todas as causas, avaliada como tempo até o óbito desde a data-índice.

A Figura 7 demonstra os casos tratados com edaravona intravenoso que foram pareados (1:1) com os seus respectivos controles usando o escore de propensão, levando em conta as covariáveis previamente descritas.



Legenda: *Correspondência de idade, raça, região, sexo, duração da doença pré-indexada, seguro, pedidos de indenização pré-indexados por doença cardiovascular e prescrição de riluzol, colocação de tubo de gastrostomia, nutrição artificial, ventilação não invasiva e hospitalização por todas as causas. CDM, Conjunto de Dados Clinformáticos. IV, intravenoso.

Figura 7. Distribuição dos pacientes no estudo de Brooks et al., 2022.

Tabela 4. Características demográficas e clínicas dos pacientes do estudo de Brooks et al., 2020.

Característica	Edaravona IV (n = 318)	Controle (n = 318)	Diferença	IC95%
N	318	318		
Idade, média (DP)	62,9 (10,1)	62,7 (10,2)	-0,1981	-1,7815; 1,3853
Sexo, n (%)				
Feminino	134 (42,1)	134 (42,1)	0	-0,0543; 0,0543
Masculino	184 (57,9)	184 (57,9)		
Plano Medicare Advantage, n (%)	189 (59,4)	189 (59,4)	0	-0,0540; 0,0540
Raça, n (%)				
Branco	226 (71,1)	236 (74,2)	-0,0314	-0,0804; 0,0175
Negro	28 (8,8)	18 (5,7)	0,0314	-0,0030; 0,0599
Outro	35 (11,0)	33 (10,4)	0,0063	-0,0277; 0,0403
Desconhecido	29 (9,1)	31 (9,7)	-0,0063	-0,0384; 0,0258
Região, n (%)				
Meio-Oeste	64 (20,1)	86 (27,0)	-0,0692	-0,1157; 0,0227
Nordeste	51 (16,0)	59 (18,6)	-0,0252	-0,0667; 0,0164
Sul	131 (41,2)	101 (31,8)	0,0943	-0,0417; 0,1470
Oeste	72 (22,6)	71 (22,3)	0,0031	-0,0427; 0,0490
Desconhecido	0 (0,0)	1 (0,3)	-0,0031	-0,0075; 0,0012
Duração da doença pré-índice (dias), média (DP)	211,8 (187,6)	203,7 (285,5)	-8,0440	-45,6752; 29,5871
Prescrição de riluzol, n (%)	208 (65,4)	208 (65,4)	0	-0,0523; 0,0523
Doença cardiovascular pré-índice, n (%)	29 (9,1)	29 (9,1)	0	-0,0316; 0,0316
Gastrostomia pré-índice, n (%)	24 (7,5)	24 (7,5)	0	-0,0290; 0,0290
Nutrição artificial pré-índice, n (%)	43 (13,5)	38 (11,9)	0,0157	-0,0209; 0,0524
Ventilação não invasiva pré-índice, n (%)	48 (15,1)	54 (17,0)	-0,0189	-0,0592; 0,0215
Hospitalização pré-índice, n (%)	73 (23,0)	73 (23,0)	0	-0,0462; 0,0462

Legenda: Edaravona IV: edaravona intravenoso. IC95%: intervalo de confiança 95%. DP: desvio padrão. Pré-índice: Período entre a data da primeira solicitação de diagnóstico de ELA e a primeira solicitação de edaravona IV para pacientes tratados com edaravona ou a data em que o edaravona IV estava disponível no mercado (8 de agosto de 2017) para pacientes sem tratamento com edaravona IV (controle).

Fonte: Brooks *et al.*, 2022 (89).

A coorte final englobou adultos com ELA com média de 63 anos, predominância masculina (cerca de 58%) e majoritariamente assegurados por planos comerciais ou Medicare Advantage. O acompanhamento estendeu-se até 31 de março de 2021, permitindo aproximadamente 31 meses de observação máxima; o tempo mediano de tratamento com edaravona foi 8,6 meses. Entre os expostos, 197 de 318 pacientes (62%) interromperam o uso antes do término do estudo, enquanto 112 permaneceram ativos no banco após a interrupção; entre os que continuaram a terapia, 64 (20%) se desligaram da base de dados durante o período de observação. No grupo controle, 60 de 318 indivíduos (19%) também perderam seguimento, mas sem registro de interrupção de tratamento específico, dado que não recebiam a intervenção alvo.

A mortalidade por todas as causas apresentou redução estatisticamente significativa em favor do grupo tratado: ocorreram 155 óbitos (48,7%) entre os usuários de edaravona *versus* 196 óbitos (61,6%) nos controles. A mediana de sobrevida foi de 29,5 meses (IC 95 % 25,4–35,9) com edaravona e 23,5 meses (IC 95 % 20,0–28,0) sem a medicação, resultando em ganho absoluto de seis meses (Figura 8). A análise *Shared frailty Cox regression* indicou redução de 27% no risco de morte (HR 0,73; IC 95 % 0,59–0,91; p=0,005).

Ensaio de robustez corroboraram o efeito: imputação de censura manteve o resultado, e a ponderação por probabilidade inversa mostrou HR 0,65 (IC 95 % 0,53–0,79; $p < 0,0001$), reforçando a consistência do achado principal.

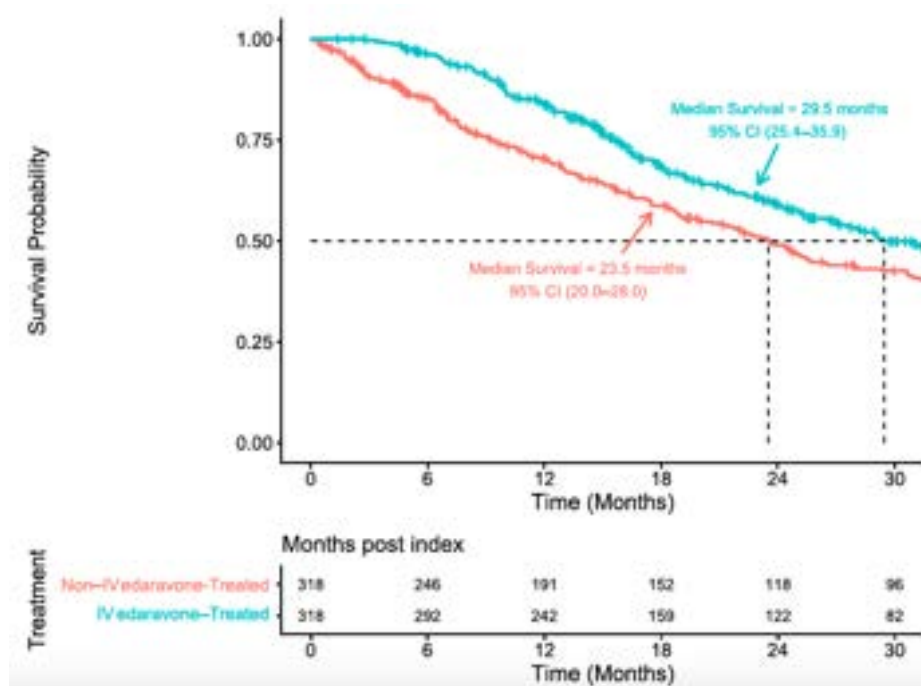


Figura 8. Análise de sobrevida global no estudo de Brooks *et al.*, 2022.

O estudo descreveu as probabilidades de sobrevida (Tabela 5). A magnitude do efeito manteve-se estável ao longo de todo o horizonte de acompanhamento, sugerindo benefício sustentado.

Tabela 5. Probabilidade de sobrevida estimada em um momento específico (meses) pelo método de escore de propensão.

	Edaravona IV	Controle
12 meses	0,837 (0,797–0,880)	0,704 (0,654–0,759)
18 meses	0,685 (0,632–0,743)	0,587 (0,532–0,648)
24 meses	0,591 (0,533–0,655)	0,490 (0,434–0,554)
30 meses	0,499 (0,438–0,569)	0,426 (0,370–0,491)

Fonte: Brooks *et al.*, 2022 (89).

Em conclusão, neste estudo observacional com dados de mundo real, pacientes com ELA que receberam edaravona intravenoso e mantiveram o tratamento por 30 meses apresentaram sobrevida superior à dos não expostos. Esse achado, somado ao ensaio pivotal de fase 3 (88), no qual o edaravona reduziu o declínio funcional medido pelo ALSFRS-R em 24 semanas, reforça o potencial do edaravona intravenoso em conferir benefícios tanto funcionais quanto de sobrevida.

Berry et al. (2025) (90)

Com o objetivo de estimar se o tratamento com edaravona poderia prolongar o tempo livre de progressão em um cenário de mundo real, foi conduzido um estudo observacional retrospectivo, baseado em dados do banco de dados administrativo Optum Clinformatics® Data Mart, com o intuito de avaliar o tempo até a ocorrência de marcos de progressão da doença em pacientes com ELA tratadas com edaravona intravenoso em comparação àqueles não tratadas com o medicamento.

Foram incluídos adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico de ELA, identificados pelos códigos da CID-9/10, que iniciaram o tratamento com edaravona entre agosto de 2017 e dezembro de 2021. Os pacientes poderiam ou não estar em uso concomitante de riluzol. Para o grupo controle, foram selecionados pacientes com ELA que nunca haviam recebido edaravona, mas que cumpriam os mesmos critérios de elegibilidade. O índice foi a data da primeira prescrição de edaravona ou uma data aleatória após a disponibilidade do medicamento no mercado (controles).

Durante o processo de pareamento por escore de propensão, sete pacientes foram excluídos por ausência de informação sobre sexo, e outros 21 não tiveram correspondência adequada com controles. Além disso, foram excluídos pacientes sem diagnóstico devidamente registrado de ELA ou não elegíveis pelo período de acompanhamento no banco de dados.

Após o pareamento 1:1, a população final incluiu 395 pacientes tratados com edaravona e 395 controles. Os grupos apresentaram características demográficas e clínicas balanceadas, e o tratamento concomitante com riluzol foi feito em 67,1% dos pacientes que receberam edaravona, e 58,2% dos pacientes que ficaram no grupo controle.

Os pacientes tratados com edaravona apresentaram menor *Restricted Mean Time Lost*¹⁴ (RMTL) em todos os seis marcos clínicos analisados (uso de dispositivos de locomoção [bengalas, andadores, cadeira de rodas], nutrição artificial, ventilação não invasiva, ventilação invasiva, dispositivos geradores de fala e ingresso em cuidados paliativos/*hospice*). Conforme exposto na Tabela 6, no período de 24 meses, mais pacientes do grupo tratado permaneceram sem marcos de progressão (129 *versus* 103), enquanto o grupo controle apresentou maior número de óbitos (232 *versus* 131).

¹⁴ métrica para análise de tempo até o evento que representa a perda média na capacidade associada a sobrevivida durante um período de acompanhamento específico.

Tabela 6. Ausência de marcos e mortes de (a) 0 a 12 meses e 12 a 24 meses após a data inicial de observação e (b) 0 a 24 meses após a data inicial de observação.

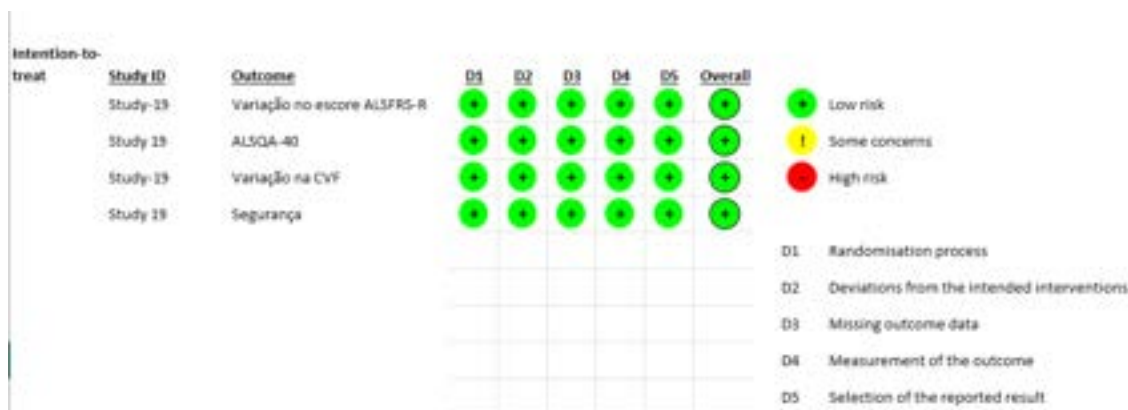
	Controles - Não tratados com edaravona		Tratados com edaravona	
	0 a 12 meses	12 a 24 meses	0 a 12 meses	12 a 24 meses
(a)				
Ausência de marcos, n (%)	47,6 (26,0%)	55,8 (45,7%)	67,0 (34,7%)	62,0 (55,4%)
Óbitos, n (%)	136,8 (74,9%)	94,7 (77,5%)	79,0 (40,9%)	52,0 (46,4%)
	Não tratados com edaravona		Tratados com edaravona	
(b)	0 a 24 meses		0 a 24 meses	
Ausência de marcos, n (%)	103 (33,9)		129 (42,3)	
Óbitos, n (%)	232 (75,9)		131 (43,0)	

Fonte: Berry *et al.*, 2025 (90).

O estudo demonstrou que, em um cenário de mundo real nos Estados Unidos, o tratamento com edaravona em pacientes com ELA esteve associado a maior tempo livre de marcos de progressão e menor mortalidade em comparação com pacientes não tratados. Esses achados reforçam os resultados de eficácia observados em ensaios clínicos randomizados, sugerindo que o edaravona pode proporcionar benefício clínico relevante na prática assistencial.

6.7 Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência

O risco de viés do ECR foi avaliado com a ferramenta *Risk of Bias 2* (RoB2) (98) da Cochrane. No ensaio clínico MCI186-19, o risco de viés foi considerado baixo (Figura 9).



Fonte: Shea *et al.*, 2017 (98)

Figura 9. Avaliação do risco de viés dos estudos selecionados segundo a ferramenta RoB2.0.

A avaliação crítica dos estudos observacionais foi realizada pela ferramenta ROBINS-1, na sua versão mais atualizada (novembro de 2024) (99). O risco de viés foi considerado moderado principalmente pelos fatores de confusão que não foram avaliados, no *baseline* e ao longo do estudo, tais como, *status* na escala ALSFRS-R e CVF dos pacientes, apesar de análises de sensibilidade terem sido conduzidas em ambos os estudos (Tabela 7).

Tabela 7. Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais incluídos, segundo a ferramenta ROBINS-I.

Domínio ROBINS-I Versão 2 (novembro 2024)	Berry <i>et al.</i> , 2025 (90)	Brooks <i>et al.</i> , 2022 (89)
Viés por fatores de confusão	Moderado	Moderado
Viés na classificação da intervenção	Baixo	Baixo
Viés na seleção dos pacientes	Baixo	Baixo
Viés por desvios das intervenções pretendidas (<i>per-protocol</i>)	Baixo	Baixo
Viés por dados faltantes	Baixo	Baixo
Viés na mensuração dos desfechos	Baixo	Baixo
Viés na seleção do resultado relatado	Baixo	Baixo
Julgamento global (ROBINS-I V2)	Moderado	Moderado

Fonte: Sterne, 2016 (99).

A avaliação da certeza do corpo de evidência foi realizada de acordo com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE (100) e foi aplicada apenas ao ensaio clínico randomizado com população composta por pacientes em estágio inicial da ELA, de acordo com a proposta de incorporação. A certeza de evidência geral pelo GRADE (menor grau de certeza para o desfecho mais crítico) foi considerada alta, e para os demais desfechos variou de alta a moderada (Quadro 13).

Quadro 13. Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE.

Certeza da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Escore funcional (Escala ALSFRS-R)									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Variação na média dos mínimos quadrados: 2,49 SE: 0,76 (IC95%: 0,99 a 3,98); p = 0,0013	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Variação na CVF									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	Variação na média dos mínimos quadrados: 4,78 SE: 2,84 (IC95%: -0,83 a 10,40); p = 0,0942	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Qualidade de vida (Escala ALSAQ-40)									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	Variação na média dos mínimos quadrados: -8,79 SE: 4,03 (IC95%: -16,76 a -0,82); p = 0,0309	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Segurança									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Eventos Adversos: Eventos intervenção: 58; Total: 69. Eventos controle: 57; Total: 68. RR: 1,00 (IC95%: 0,87 a 1,16). Eventos Adversos Graves: Eventos intervenção: 11; Total: 69. Eventos controle: 16; Total: 68. RR: 0,68 (IC95%: 0,34 a 1,35).	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confiança; **ALSFRS-R** = Revised ALS Functional Rating Scale; **SE**: erro padrão; **CVF** = Capacidade vital forçada; **ALSAQ-40** = ALS Assessment Questionnaire (questionário de qualidade de vida específico para ELA); **HR**: hazard ratio. a. Incerteza quanto à magnitude do efeito.

6.8 Interpretação das evidências sobre eficácia, efetividade e segurança

O ECR conduzido por Abe *et al.* (2017) (88) demonstrou, com baixo risco de viés, que o edaravona é eficaz e seguro em pacientes com ELA em estágio inicial. Esse estudo mostrou uma diferença significativa em favor do edaravona na progressão funcional medida pela escala ALSFRS-R (diferença na média dos mínimos quadrados de 2,49 pontos; $p=0,0013$). Esse resultado representa uma redução da progressão medida pela ALSFRS-R de 33%, sendo que uma redução de 20% ou mais já pode ser considerada clinicamente significativa.

Esses resultados consolidam o papel do edaravona como agente modificador da progressão em fases iniciais da doença, com um perfil de segurança favorável, uma vez que a incidência de eventos adversos foi semelhante ao observado no grupo que recebeu placebo (com ou sem o riluzol).

Complementarmente, estudos observacionais de mundo real ampliaram essa evidência para desfechos de sobrevida. Brooks *et al.* (2022) (89) identificaram que o uso de edaravona esteve associado a uma redução de 27% no risco de morte em até 2 anos de seguimento (HR 0,73; IC95% 0,59 a 0,91; $p=0,005$), enquanto Berry *et al.* (2025) (90) demonstraram que pacientes tratados apresentaram menor tempo médio de vida perdido (quantificado pelo RMTL), neste caso, o RMTL menor indicou que os pacientes tratados apresentaram menor tempo perdido por não terem atingido os marcos de progressão, traduzindo-se em porcentagem de morte menor no grupo que recebeu edaravona.

Em conjunto, os achados reforçam que o edaravona não apenas retarda o declínio funcional em pacientes em estágio inicial, como também pode prolongar a sobrevida e adiar eventos clínicos incapacitantes em cenários de prática clínica real.

7. Recomendações de Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde

7.1. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

Em março de 2019, a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomendou o reembolso de edaravona intravenoso para o tratamento de pacientes com ELA no Canadá com diagnóstico provável ou definitivo, grau 1 ou 2, com escores de pelo menos dois pontos em cada item da escala ALSFRS-R, que tenham a CVF maior ou igual a 80% da prevista, que apresentem sintomas há dois anos ou menos e que não necessitem no momento de ventilação invasiva ou não invasiva permanente (101).

A decisão foi fundamentada em uma análise multidimensional que considerou evidências clínicas, contribuições de especialistas, aspectos econômicos e, sobretudo, as necessidades e expectativas dos pacientes. O comitê reconheceu que, diante da gravidade da ELA e da ausência de terapias eficazes que modifiquem o curso da doença, o edaravona poderia oferecer benefícios clínicos significativos, especialmente para pacientes em estágio inicial (101).

O CADTH reconheceu que a ELA é uma condição neurodegenerativa rara, progressiva e fatal, cuja expectativa de vida após o diagnóstico varia entre dois e cinco anos, na qual, os pacientes enfrentam rápida deterioração da função motora, perda de autonomia e impacto profundo na qualidade de vida. Até o momento da avaliação, o único tratamento disponível era o riluzol, cuja eficácia é limitada. Nesse cenário, o CADTH identificou a necessidade urgente de novas opções terapêuticas que pudessem retardar a progressão da doença e preservar funções essenciais (101).

A decisão foi pautada no estudo MCI186-19 (NCT01492686) (88), um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que demonstrou melhora estatisticamente significativa na função motora dos pacientes tratados com edaravona, medida pela escala ALSFRS-R. Além disso, observou-se uma desaceleração na taxa de declínio funcional, sugerindo um possível efeito modificador da doença. Esses achados foram reforçados por melhorias em outras escalas, como a Escala Norris Modificada e o ALSAQ-40, voltadas à avaliação motora e à qualidade de vida (101).

Um dos elementos mais relevantes na recomendação foi a escuta ativa das associações de pacientes, especialmente da *ALS Society of Canada*, que reuniu relatos por meio de pesquisas e grupos focais com pacientes e cuidadores. Os depoimentos revelaram o impacto devastador da ELA na vida pessoal, emocional e financeira dos envolvidos, bem como o desejo por tratamentos que oferecessem esperança, prolongassem a vida e preservassem a capacidade de realizar atividades cotidianas (101).

Entre os pacientes que já haviam utilizado o medicamento, a maioria relatou que o edaravona foi mais eficaz no controle dos sintomas da ELA do que qualquer outro tratamento previamente experimentado, o sentimento predominante foi de que o medicamento ofereceu uma oportunidade concreta de enfrentamento da doença com mais dignidade e qualidade de vida (101).

Assim, a recomendação do CADTH reflete uma decisão técnica que considerou as evidências científicas e a perspectiva dos pacientes e de seus cuidadores, reconhecendo que o acesso ao edaravona representa um avanço significativo no cuidado às pessoas com ELA no Canadá (101).

7.2. The *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*

Em março de 2024, The *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, recomendou o uso do edaravona intravenoso para o tratamento de pacientes com ELA na Austrália, cujas características principais são: (i) serem independentes nas atividades diárias e (ii) que iniciem o tratamento dentro de dois anos após o início da doença (72).

A recomendação foi construída a partir de uma avaliação técnica que considerou dados clínicos relevantes, pareceres de especialistas e aspectos regulatórios, com atenção especial às implicações da doença na vida dos pacientes. Diante da natureza progressiva e incapacitante da ELA, e da limitação das opções terapêuticas disponíveis até então, o PBAC reconheceu que o edaravona poderia representar uma alternativa promissora para retardar a evolução da doença em pacientes elegíveis.

O PBAC entendeu que a ELA é uma condição rara e fatal, marcada por perda acelerada da função motora, comprometimento da autonomia e impacto severo na qualidade de vida e que até o momento da análise, o riluzol era o único medicamento disponível no sistema australiano, o qual apresenta eficácia restrita e aplicabilidade limitada. Nesse contexto, a introdução do edaravona foi considerada uma oportunidade relevante para ampliar o cuidado clínico e oferecer uma nova possibilidade terapêutica.

A decisão do PBAC teve como base os resultados do estudo MCI186-19 (NCT01492686) (88), um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo, que demonstrou melhora significativa na função motora dos pacientes tratados com edaravona, avaliada por meio da escala ALSFRS-R. Além disso, observou-se uma redução na velocidade de progressão da doença, o que reforça o potencial da terapia como modificadora do curso clínico da ELA. Esses achados foram complementados por melhorias em indicadores secundários de qualidade de vida e função motora. (72).

O PBAC reconheceu o impacto profundo da ELA sobre os indivíduos e suas famílias, e considerou que a disponibilização do edaravona poderia contribuir para preservar capacidades funcionais, prolongar o tempo de autonomia e oferecer esperança frente a uma condição de difícil enfrentamento.

Dessa forma, a recomendação do PBAC reflete uma decisão técnica alinhada às evidências científicas disponíveis e às necessidades clínicas dos pacientes australianos, reconhecendo que o acesso ao edaravona representa um passo significativo na ampliação das opções terapêuticas para a ELA no país (72).

7.3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

No Reino Unido, o edaravona ainda não possui recomendação formal publicada pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) para o tratamento da ELA. No entanto, o medicamento foi selecionado como tema para futura avaliação por meio do processo de Single Technology Appraisal (STA), conforme consta na página GID-TA11362 do NICE. Atualmente, essa avaliação encontra-se na fase denominada *awaiting development*, o que indica que o processo ainda não foi iniciado oficialmente. (102).

A escolha do tema reflete o reconhecimento do NICE quanto à relevância clínica e social do edaravona, especialmente diante da gravidade da ELA e da escassez de opções terapêuticas eficazes. Segundo o próprio instituto declara: *“Antecipamos que o tema será de importância para pacientes, cuidadores, profissionais, gestores e para a saúde pública, a fim de garantir que o benefício clínico seja concretizado, que as desigualdades no uso sejam abordadas e que se faça o melhor uso dos recursos do NHS (National Health Service).”*

7.4. Outras Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Foi realizada uma busca pelo posicionamento de outras agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde, além das já mencionadas, e não foram identificados posicionamentos públicos ou avaliações específicas sobre o edaravona, possivelmente em função da ausência de solicitações formais de análise. As demais agências pesquisadas incluem:

- Medical Services Advisory Committee (MSAC)
- Scottish Medicines Consortium (SMC)
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)
- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed)
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica em Salud (CENETEC)

8. Análises econômicas

8.1 Análise de custo-utilidade

Nesta seção, será apresentado o modelo de custo-utilidade elaborado para avaliar os custos e benefícios advindos da incorporação do edaravona no SUS para tratamento de pacientes adultos com ELA, grau 1 ou 2, e duração da doença ≤ 2 anos (*early stage*).

8.1.1 Características do modelo

Perspectiva, horizonte temporal e taxa de desconto

Seguindo as recomendações das Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (103) foi adotada a perspectiva do SUS como pagador de forma que apenas custos médicos diretos foram considerados. Um horizonte de tempo de expectativa de vida do paciente (*lifetime*) foi adotado, a fim de captar de forma adequada custos e benefícios da tecnologia. Foi aplicada taxa de desconto anual de 5% nos custos e desfechos.

População

A população alvo considerada no modelo são pacientes adultos com ELA, grau 1 ou 2, e com duração da doença ≤ 2 anos (*early stage*). Esta população alvo se justifica tendo em vista que esses pacientes são aqueles com maior potencial de se beneficiarem do uso da tecnologia como discutido anteriormente.

Intervenção e comparador

O comparador é o tratamento padrão disponível no SUS (suporte + riluzol). A intervenção avaliada é o edaravona associado ao tratamento padrão (suporte + riluzol).

Estrutura do modelo

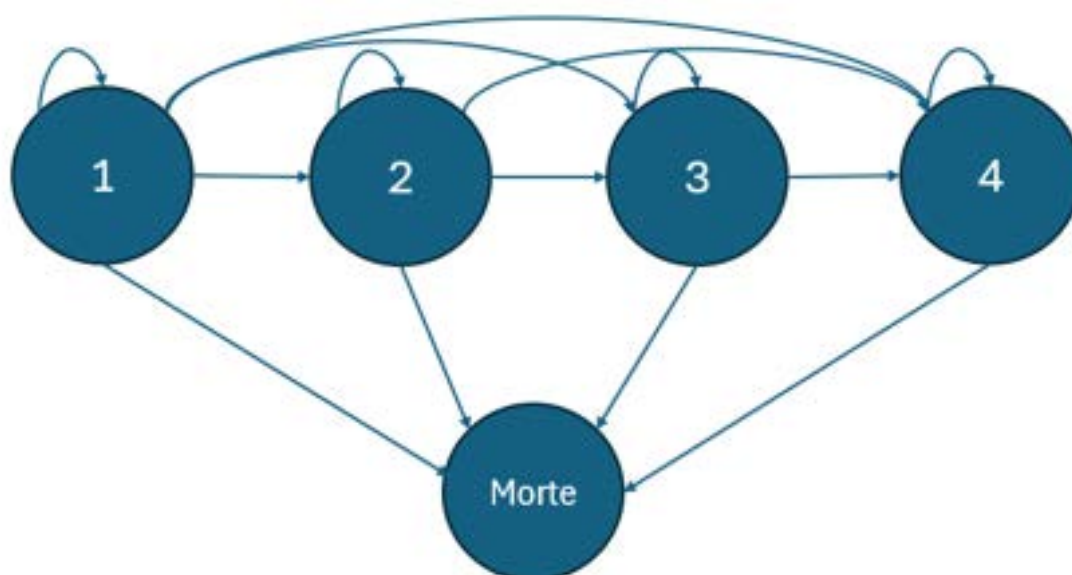
Para esta análise econômica, foi empregado um modelo de Markov em uma coorte hipotética de pacientes com ELA em fase inicial e tratamento padrão atual do SUS (suporte + riluzol) (59) *versus* o tratamento padrão associado ao tratamento com edaravona (suporte + riluzol + edaravona).

O modelo consiste em cinco estados de saúde, com base no sistema de estadiamento clínico de King, adotado no PCDT de ELA (59) (Quadro 4). O sistema de estadiamento clínico de King foi adotado para representar a progressão da ELA por ser amplamente reconhecido na prática clínica, pelo fato de valores de utilidades para cada estado de saúde, estimados com base no instrumento

EQ-5D, encontrarem-se disponíveis na literatura científica, e por permitir transições não lineares entre os estágios, refletindo cenários clínicos realistas.

As premissas do modelo, assim como outras decisões metodológicas, foram fundamentadas em evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados de fase III e demais evidências discutidas neste documento, consideradas as mais robustas disponíveis diante da heterogeneidade dos pacientes quanto à velocidade de progressão da doença.

A cada ciclo, o paciente pode permanecer no estado atual ou progredir para um estado mais avançado ou morrer. Não é possível transitar para estados de saúde de menor gravidade. As transições entre os estados não são obrigatoriamente sequenciais, ou seja, o paciente pode migrar do estado 1 direto para o estado 3, 4 ou morte, sem ter que passar pelo estado intermediário 2. Morte é um estado absorptivo. A estrutura do modelo é apresentada da Figura 10.



Legenda: 1: no estágio 1, o paciente apresenta uma região funcionalmente envolvida (sintoma inicial). 2: no estágio 2, o paciente apresenta duas regiões funcionalmente envolvidas. 3: no estágio 3, o paciente apresenta três regiões funcionalmente envolvidas. 4: no estágio 4, o paciente apresenta a necessidade de gastrostomia (4A) ou ventilação invasiva (4B). Fonte: Ministério da Saúde (59).

Figura 10. Estrutura do modelo de Markov com cinco estados de saúde.

Taxa de desconto

Custos e desfechos foram descontados em 5% ao ano.

Ciclo

Foram adotados ciclos mensais.

Distribuição da coorte inicial

De acordo com a proposta de submissão, os pacientes elegíveis ao tratamento seriam aqueles em fase inicial da doença. Optou-se, portanto, por iniciar a coorte com todos os pacientes em estágio 1.

Eficácia do tratamento

De acordo com o estudo MCI186-19 (88) e modelos publicados previamente (104,105), foi adotado o *hazard ratio* (HR) de 0,665 (IC95% 0,410-0,950) (105) para estimativa do efeito do tratamento com edaravona. Foi aplicado o pressuposto de efeito constante e homogêneo entre os estados de saúde. (159)

Probabilidades de transição entre estágios

O pesquisador Nimish J. Thakore desenvolveu um modelo de custo-efetividade aplicado à esclerose lateral amiotrófica (ELA), estruturado com base nos estágios clínicos da doença (106). A proposta metodológica permitiu a estimativa de probabilidades de transição entre os estágios da doença, a obtenção de valores de utilidades por meio do questionário EQ-5D e projeções de custos ao longo da progressão da ELA, constituindo uma ferramenta aplicável à avaliação econômica de tecnologias como o riluzol e o edaravona. Estudos conduzidos por Thakore foram referenciados nas análises farmacoeconômicas realizadas pelo CADTH no processo de incorporação do edaravona ao sistema de saúde canadense (73), demonstrando sua relevância como base metodológica para decisões de incorporação de tecnologias em saúde. Os dados derivados dessa referência foram utilizados como fundamento para a construção do modelo apresentado neste dossiê.

A Tabela 8 ilustra a probabilidade de transição entre estágios de ELA para o grupo comparador, ou seja, o tratamento padrão disponível no SUS: suporte + riluzol.

Tabela 8. Probabilidade de transição entre estágios para o grupo comparador segundo Thakore *et al.* (Material Suplementar)

Estágio	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3	Estágio 4	Óbito
Estágio 1	85,00%	12,40%	0,70%	1,80%	0,10%
Estágio 2	0,00%	86,90%	10,10%	2,70%	0,30%
Estágio 3	0,00%	0,00%	93,10%	5,60%	1,30%
Estágio 4	0,00%	0,00%	0,00%	95,90%	4,10%
Estágio 5	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%

A fim de simular o efeito de edaravona no retardamento da progressão da doença, o HR proveniente do estudo MCI186-19 (88) de 0,665 (IC95% 0,410-0,950) (105) foi aplicado aos valores observados de transição da doença em pacientes em tratamento com suporte + riluzol, conforme indicado na Tabela 9.

Tabela 9. Probabilidade de transição entre estágios para o grupo edaravona após aplicação do HR (0,665) segundo Thakore et al.

Estágio	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3	Estágio 4	Óbito
Estágio 1	89,99%	8,25%	0,47%	1,20%	0,10%
Estágio 2	0,00%	91,19%	6,72%	1,80%	0,30%
Estágio 3	0,00%	0,00%	94,98%	3,72%	1,30%
Estágio 4	0,00%	0,00%	0,00%	95,90%	4,10%
Estágio 5	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%

Impacto na sobrevida global

Dada a natureza rara, progressiva e de rápida evolução da ELA, estudos clínicos randomizados com duração suficiente para capturar desfechos de sobrevida são complexos e eticamente sensíveis. No caso do edaravona, o estudo pivotal de fase III apresentou limitações temporais que impediram a estimativa direta do impacto em sobrevida. Nesse contexto, o uso de dados de mundo real torna-se uma estratégia metodológica válida e necessária para estimar parâmetros como o hazard ratio (HR) de mortalidade. Tais dados refletem a experiência clínica em ambientes não controlados, permitindo a complementação de evidências em cenários onde estudos de longa duração não são viáveis. A incorporação de evidências observacionais é especialmente relevante em doenças graves e de baixa prevalência, contribuindo para análises de custo-efetividade mais representativas da prática clínica.

Deste modo, com base em um estudo observacional retrospectivo (Brooks *et al.*, 2022) (89), que utilizou um banco de dados de planos de saúde dos EUA (de agosto/2017 a março/2020), 318 pacientes tratados com edaravona IV foram comparados a 318 não tratados no qual foi utilizado pareamento por escore de propensão para equilibrar fatores como idade, sexo, tempo de doença, uso de riluzol, suporte nutricional, ventilação não invasiva, entre outros. Ambos os grupos tinham alta taxa de uso prévio de riluzol (65,4%). Até março de 2021, foram observados 155 óbitos (48,7%) entre tratados com edaravona e 196 óbitos (61,6%) entre não tratados, com uma sobrevida mediana de 29,5 meses com edaravona versus 23,5 meses sem edaravona. De acordo com os achados, o edaravona IV reduziu o risco de morte em 27% em relação ao grupo controle (HR = 0,73; IC 95%: 0,59–0,91; p = 0,005).

A partir deste dado, as probabilidades de transição entre estágios do grupo edaravona considerando o efeito do HR de mortalidade foram atualizadas conforme a Tabela 10.

Tabela 10. Probabilidade de transição entre estágios para o grupo edaravona após aplicação do HR de mortalidade (0,730) segundo Brooks *et al.*

Estágio	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3	Estágio 4	Óbito
Estágio 1	90,02%	8,25%	0,47%	1,20%	0,07%
Estágio 2	0,00%	91,27%	6,72%	1,80%	0,22%
Estágio 3	0,00%	0,00%	95,33%	3,72%	0,95%
Estágio 4	0,00%	0,00%	0,00%	97,01%	2,99%
Estágio 5	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%

8.1.2 Custos

Custos dos medicamentos

Custo do tratamento com riluzol

Segundo o painel de preços da saúde (106), o preço do comprimido de 50 mg do Riluzol teve custo mínimo de R\$ 7,40 e mediana R\$ 14,09.

De acordo com o PCDT (59), a dose é contínua, um comprimido a cada 12 horas. O custo mensal foi estimado em R\$ 444,00 e na análise de sensibilidade, como valor máximo, foi utilizado a mediana de preço, com custo mensal estimado em R\$ 845,40.

Custo do edaravona

O preço ofertado é o preço PMVG 18% da tabela CMED (84), equivalente a R\$ 223,19 para a apresentação de 1,5 mg/ml, 2 ampolas de 20 ml. Considerando a dose máxima de 60 mg ao dia, com administração diária por 14 dias seguida de uma pausa por 14 dias, o custo do primeiro ciclo de tratamento (28 dias) totalizaria R\$ 3.124,66. A partir do segundo ciclo de tratamento, com 10 doses administradas ao longo de 14 dias, seguida de uma pausa por 14 dias, cada ciclo de tratamento de 28 dias custaria R\$ 2.231,90.

Dado que seriam 13 ciclos de tratamento (28 dias) ao ano, o custo dos próximos 12 meses seria de R\$ 2.417,89 por mês.

Adicionalmente, como é comum a administração concomitante de edaravona e riluzol (107), os custos associados ao riluzol foram incorporados ao grupo edaravona no modelo.

Descontinuação do tratamento

Uma probabilidade mensal constante de descontinuação de edaravona de 1,4% foi aplicada com base no estudo MCI186-19 (88) e modelos previamente publicados (104). O intervalo de confiança de 95% pelo intervalo de Clopper-Pearson foi calculado para uso na análise de sensibilidade (0,04% a 7,81%).

Custos dos eventos adversos

Na fase duplo-cega do estudo 19 (88), o número de pacientes que relataram pelo menos um evento adverso (EA) foi similar (84%) entre os dois braços de tratamento. EAs graves foram mais frequentes no braço placebo (24% vs. 16%). Como o risco de EA foi semelhante entre os braços de tratamento, seu impacto clínico ou econômico não foi incluído na análise econômica.

Custos da internação

O custo médio de uma internação ou visita à emergência foi estimado pela AIH Procedimento 0303040203 TRATAMENTO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS. O custo (R\$ 309,73) foi ajustado pelo fator de correção federal de 2,8, totalizando R\$ 867,24.

Custo da consulta médica

O custo da consulta médica foi estabelecido com base no procedimento SIGTAP 03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA (108), como sendo R\$ 10,00, aplicando-se o fator de correção de 2,8, culminando em um valor de R\$ 28,00 por consulta.

Custo da ventilação mecânica não invasiva

O procedimento 03.01.05.006-6 - INSTALAÇÃO / MANUTENÇÃO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO INVASIVA DOMICILIAR (108) tem custo de R\$ 27,50, consumo mensal, com o fator de correção de 2,8, este valor chega a R\$ 77,00 por mês. A instalação da ventilação mecânica não invasiva domiciliar requer um acompanhamento especializado. O procedimento 03.01.05.001-5 (108) - ACOMPANHAMENTO E AVALIAÇÃO DOMICILIAR DE PACIENTE SUBMETIDO À VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO INVASIVA apresenta um custo de PACIENTE/MÊS, R\$ 55,00. Com a correção de 2,8 o custo do acompanhamento chega a R\$ 154,00.

Custos do seguimento médico

As probabilidades anuais de consultas médicas, visitas à emergência e hospitalizações para os diferentes estágios da doença foram extraídos de uma coorte com 2.273 pacientes cujo objetivo foi estimar o consumo de recursos em diferentes estágios da ELA (109). Os custos de seguimento estão resumidos na Tabela 11. Na análise de sensibilidade, estes custos foram variados em 20%.

Tabela 11. Custos mensais estimados de seguimento de pacientes com ELA no SUS

	Risco de hospitalização anual	Consultas ambulatoriais anuais	Taxa anual de visitas à emergência	Necessidade de ventilação mecânica	Custo mensal estimado (R\$)
Estágio 1	15,0%	26,81	0,46	0,0%	106,64
Estágio 2	23,0%	32,78	0,69	0,0%	142,98
Estágio 3	74,0%	48,54	1,03	0,0%	241,18
Estágio 4	74,0%	48,54	1,03	100,0%	472,18

Custo da gastrostomia

Com o agravamento da doença, há a necessidade de realizar a gastrostomia. O procedimento: 04.07.01.021-1 – GASTROSTOMIA (108) apresenta um custo R\$ 687,76. Aplicado o fator de correção (2,8) chega-se ao valor de R\$ 1.925,73.

De acordo com Thakore *et al.* (110), a probabilidade de necessidade de gastrostomia varia entre os estágios da doença e esta variação foi utilizada no modelo como o risco de gastrostomia: estágio 2, 8% (6,0-10,0%); estágio 3, 16% (13,2-18,8%) e estágio 4 40% (36,3-43,7%) (110).

Cadeira de rodas

De acordo com o PCDT (59), no Brasil, a Portaria Nacional de Órtese, Prótese e Materiais Especiais (OPM) nº 116, de 9 de setembro de 1993 garante o direito ao acesso a órtese AFO (*ankle foot orthesis*) pelo SUS, a todos os cidadãos que dela precisarem. E na Portaria de nº 1.272, de 25 de junho de 2013 (111), houve a inclusão de cadeira de rodas e adaptação postural em cadeiras de rodas. O custo SIGTAP Procedimento: 07.01.01.022-3 - CADEIRA DE RODAS MOTORIZADA ADULTO OU INFANTIL (108) é de R\$ 5.593,65. Este valor chega a R\$15.662,22 aplicando-se o fator de correção de 2,8. No modelo, assumiu-se que o custo de aquisição de cadeira de rodas seria aplicado quando os pacientes nos estágios 1 ou 2 transicionassem para os estágios 3 ou 4. Na análise de sensibilidade, esse custo foi ajustado em $\pm 20\%$.

8.1.3 Utilidades

Os valores de utilidade empregados foram baseados na estimativa do impacto da ELA na qualidade de vida, considerando seus diferentes estágios a partir do questionário EQ-5D (112) e estão apresentados na Tabela 12.

Tabela 12. Utilidades dos estágios da doença

Parâmetro	Valor	IC95%	Referência
Estágio 1	0,747	(0,746-0,748)	Thakore <i>et al.</i> (132)
Estágio 2	0,674	(0,673-0,675)	Thakore <i>et al.</i> (132)
Estágio 3	0,573	(0,572-0,574)	Thakore <i>et al.</i> (132)
Estágio 4	0,526	(0,524-0,528)	Thakore <i>et al.</i> (132)

8.1.4 Cenário Alternativo (Makam *et al.*)

Com o objetivo de explorar a robustez do modelo, um cenário alternativo foi construído com base no estudo realizado pelo instituto ICER, Institute for Clinical and Economic Review por Makam *et al.* (104) que propôs uma abordagem para estimar a probabilidade de transição entre os estágios de ELA. Essas estimativas foram baseadas a partir de um banco de dados de 10.723 pacientes que participaram de mais de 23 ensaios clínicos (113,114). Os pacientes tinham, em média, 56,2 anos de idade, dos quais 60% eram do sexo masculino e a maioria estava em uso de riluzol (77,5%). A Tabela 13 apresenta estas estimativas e será utilizada como base para o tratamento do grupo comparador no cenário alternativo deste modelo.

Tabela 13. Probabilidade de transição entre estágios para o grupo comparador segundo Makam *et al.*

Estágio	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3	Estágio 4	Óbito
Estágio 1	83,17%	11,51%	3,24%	1,91%	0,17%
Estágio 2	0,00%	84,91%	11,29%	3,20%	0,60%
Estágio 3	0,00%	0,00%	92,19%	6,05%	1,76%
Estágio 4	0,00%	0,00%	0,00%	95,13%	4,87%
Estágio 5	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%

A Tabela 14 apresenta a probabilidade de transição entre os estágios após a aplicação do HR de transição que representa o efeito de edaravona do retardamento da progressão da doença, sendo aplicada ao grupo que simula os pacientes em uso de edaravona.

Tabela 14. Probabilidade de transição entre estágios para o grupo edaravona após aplicação do HR (0,665) segundo Makam *et al.*

Estágio	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3	Estágio 4	Óbito
Estágio 1	88,75%	7,65%	2,15%	1,27%	0,17%
Estágio 2	0,00%	89,76%	7,51%	2,13%	0,60%
Estágio 3	0,00%	0,00%	94,22%	4,02%	1,76%
Estágio 4	0,00%	0,00%	0,0%	95,13%	4,87%
Estágio 5	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%

Por fim, a Tabela 15 representa a probabilidade de transição entre os estágios do grupo de pacientes em uso de edaravona após a aplicação do HR de mortalidade descrito por Brooks *et al.*, 2022 (89).

Tabela 15. Probabilidade de transição entre estágios para o grupo edaravona após aplicação do HR de mortalidade (0,730) segundo Brooks *et al.*

Estágio	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3	Estágio 4	Óbito
Estágio 1	88,80%	7,65%	2,15%	1,27%	0,12%
Estágio 2	0,00%	89,93%	7,51%	2,13%	0,44%
Estágio 3	0,00%	0,00%	94,69%	4,02%	1,28%
Estágio 4	0,00%	0,00%	0,00%	96,44%	3,56%
Estágio 5	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%

8.1.5 Pressupostos do modelo

1. Todos os pacientes iniciam a coorte no estágio 1.
2. A redução do risco de progressão é constante.
3. A redução do risco de progressão é igual entre os estágios.
4. Apenas pacientes nos estágios 1 e 2 recebem riluzol e edaravona.
5. 100% dos pacientes que migram dos estágios 1 e 2 para 3 ou 4 apresentam os custos da aquisição de cadeiras de rodas elétrica.
6. 100% dos pacientes no estágio 4 utilizam ventilação não invasiva.

8.1.6. Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinística univariada e probabilística para avaliar o impacto da variação de cada parâmetro na razão de custo-utilidade incremental. Na análise de sensibilidade probabilística foram realizadas 1.000 simulações de Monte Carlo. Os limites inferior e superior foram definidos com base no intervalo de confiança reportado na literatura. Na ausência dessa informação, adotou-se um intervalo de confiança de 95% para proporções e, para custos, uma variação de $\pm 20\%$. Os parâmetros incluídos na análise, bem como seus limites e distribuições estão apresentados na Tabela 16.

Tabela 16. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade probabilística.

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Função de distribuição de probabilidade
Hazard Ratio de transição de estágio	0,665	0,410	0,950	LogNormal
Hazard Ratio de mortalidade	0,730	0,590	0,910	LogNormal
Custo de edaravona por apresentação	R\$ 223,19	R\$ 178,55	R\$ 267,83	Gamma
Custo de riluzol por comprimido	R\$ 7,40	R\$ 7,40	R\$ 14,09	Gamma
Custo de hospitalização	R\$ 309,73	R\$ 247,78	R\$ 371,68	Gamma
Custo de consultas	R\$ 10,00	R\$ 8,00	R\$ 12,00	Gamma
Custo de ventilação não invasiva - Acompanhamento e avaliação	R\$ 55,00	R\$ 44,00	R\$ 66,00	Gamma
Custo de ventilação não Invasiva - Instalação e manutenção	R\$ 27,50	R\$ 22,00	R\$ 33,00	Gamma
Custo de cadeira de rodas	R\$ 5.593,65	R\$ 4.474,92	R\$ 6.712,38	Gamma
Custo de gastrostomia por unidade	R\$ 687,76	R\$ 550,21	R\$ 825,31	Gamma
Taxa de descontinuação de edaravona	1,40%	0,04%	7,81%	Beta
Utilidade do estágio 1	0,747	0,746	0,748	Beta
Utilidade do estágio 2	0,674	0,673	0,675	Beta
Utilidade do estágio 3	0,573	0,572	0,574	Beta
Utilidade do estágio 4	0,526	0,524	0,528	Beta
Probabilidade de gastrostomia no estágio 2	8,00%	5,96%	10,04%	Beta
Probabilidade de gastrostomia no estágio 3	16,00%	13,24%	18,76%	Beta
Probabilidade de gastrostomia no estágio 4	40,00%	36,31%	43,69%	Beta
Probabilidade de transição do estágio 1 para 2	12,40%	10,91%	13,89%	Dirichlet
Probabilidade de transição do estágio 1 para 3	0,70%	0,32%	1,08%	Dirichlet

Probabilidade de transição do estágio 1 para 4	1,80%	1,20%	2,40%	Dirichlet
Probabilidade de transição do estágio 2 para 3	10,10%	8,73%	11,47%	Dirichlet
Probabilidade de transição do estágio 2 para 4	2,70%	1,96%	3,44%	Dirichlet
Probabilidade de transição do estágio 3 para 4	5,60%	4,56%	6,64%	Dirichlet
Probabilidade de transição do estágio 1 para óbito	0,10%	0,01%	0,39%	Dirichlet
Probabilidade de transição do estágio 2 para óbito	0,30%	0,12%	0,70%	Dirichlet
Probabilidade de transição do estágio 3 para óbito	1,30%	0,82%	1,91%	Dirichlet
Probabilidade de transição do estágio 4 para óbito	4,10%	3,27%	5,13%	Dirichlet
Taxa de desconto anual da efetividade	5,0%	0,0%	10,0%	N.A.
Taxa de desconto anual dos custos	5,0%	0,0%	10,0%	N.A.

As estimativas apresentadas de probabilidade correspondem ao cenário base de referência combinando o estudo de Thakore et al (132) e Brooks et al., 2022 (108). N.A.: não se aplica. A taxa de desconto foi variada apenas na análise de sensibilidade determinística.

8.1.7 Resultados

O uso do edaravona associado ao tratamento padrão no SUS resultou em maior efetividade e maior custo, apresentando uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 58.121,93 sendo custo-efetivo para o limiar de R\$ 120.000,00 / QALY (Tabela 17).

Tabela 17. Resultados da análise de custo-utilidade

Referência para probabilidade de transição	Opções	Custos (R\$)	QALYs	RCUI (R\$)
Thakore & Brooks (89,110) (Cenário Base)	Edaravona	73.413,00	2,62	58.121,93
	Cuidado padrão	32.673,56	1,92	

QALY, *Quality-adjusted Life Year*; RCUI, Razão de custo-utilidade incremental.

A análise de sensibilidade determinística foi conduzida com o objetivo de avaliar a robustez dos resultados frente à variação individual dos parâmetros do modelo. O diagrama de tornado apresentado a seguir (Figura 11) ilustra o impacto relativo de cada variável sobre o resultado incremental de custo-utilidade. Mesmo considerando os extremos dos intervalos de variação adotados, todas as simulações permaneceram dentro do limiar de custo-efetividade, o que reforça a estabilidade das estimativas e a consistência do modelo frente às incertezas paramétricas.

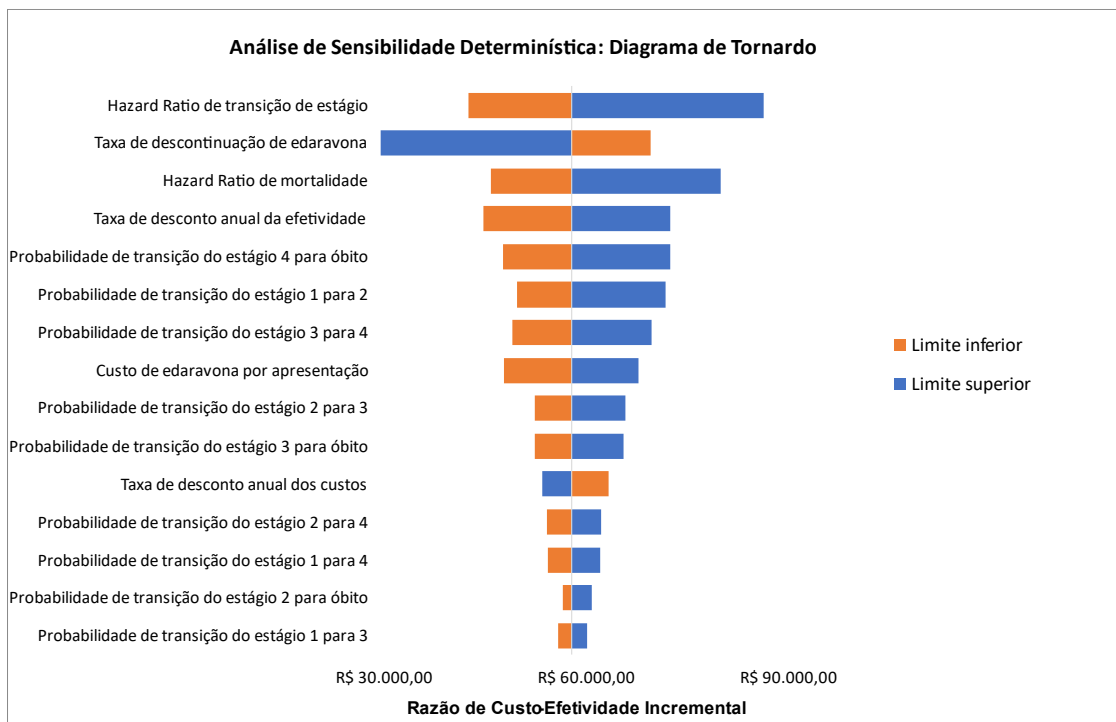


Figura 11. Análise de Sensibilidade Determinística: Diagrama de Tornado no Cenário Base: Thakore & Brooks.

A análise de sensibilidade probabilística foi conduzida com o intuito de avaliar a incerteza conjunta dos parâmetros do modelo e sua influência sobre a razão de custo-utilidade incremental (RCUI). Foram realizadas 1.000 simulações por meio da amostragem Monte Carlo, considerando distribuições apropriadas para os parâmetros clínicos, econômicos e epidemiológicos.

O plano de razão de custo-efetividade incremental resultante (Figura 12) demonstra que 96,90% das simulações situam-se abaixo do limiar de custo-efetividade de R\$ 120.000,00 / QALY, indicando alta probabilidade de que a tecnologia avaliada seja custo-efetiva sob diferentes combinações paramétricas. Esse resultado reforça a consistência do modelo e a robustez da estimativa central frente à variabilidade inerente aos dados utilizados.

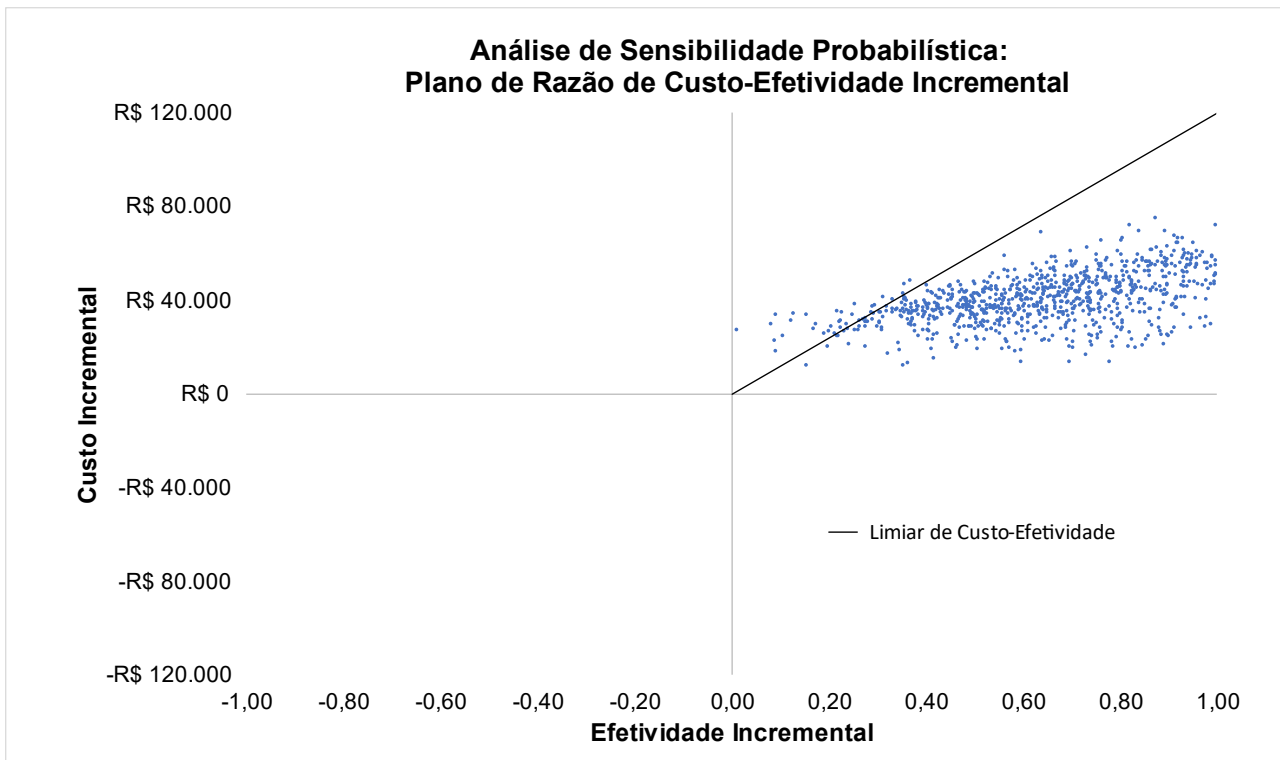


Figura 12. Análise de Sensibilidade Probabilística: Plano de Razão de Custo-Efetividade Incremental no Cenário Base: Thakore & Brooks.

Complementarmente, a curva de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC) - Figura 13 - sintetiza a probabilidade da tecnologia ser considerada custo-efetiva em função de diferentes valores de disposição a pagar por QALY. Para o limiar de R\$ 120.000,00 / QALY adotado neste modelo, observa-se uma probabilidade de 96,90%, reforçando a consistência da estimativa incremental frente à incerteza paramétrica.

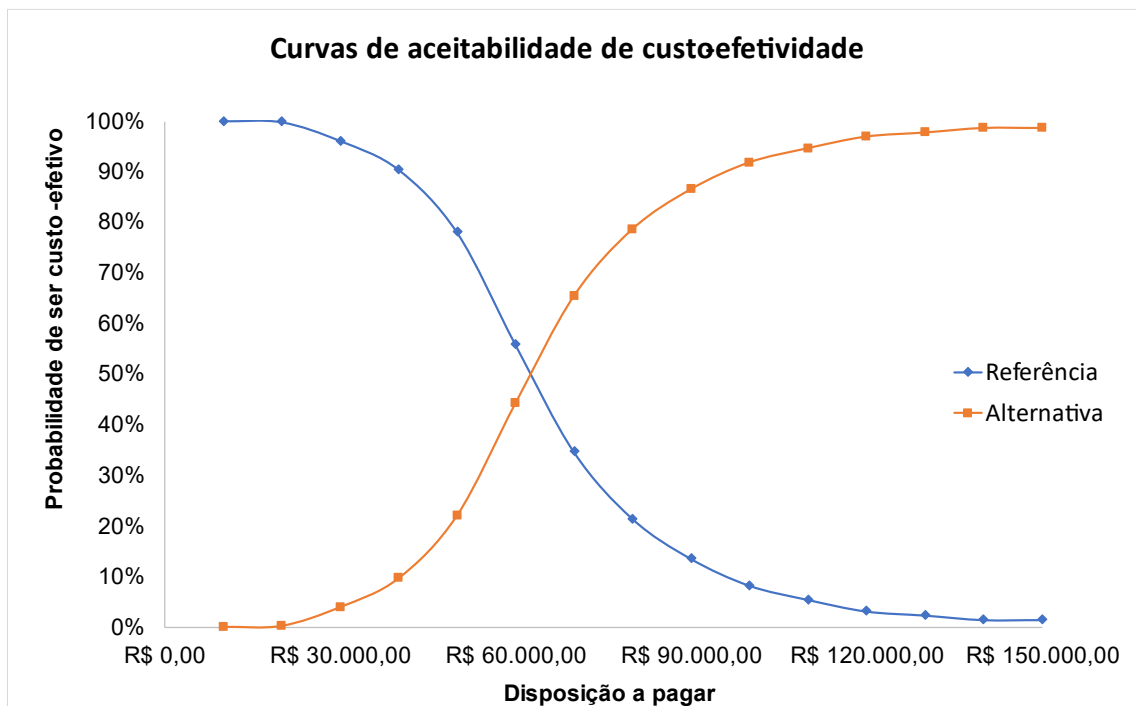


Figura 13. Curva de Aceitabilidade de Custo-Efetividade do Cenário Base: Thakore & Brooks.

Com base nos resultados obtidos, o modelo apresentou uma razão de custo-utilidade incremental (ICUR) de R\$ 58.121,93 / QALY, valor inferior ao limiar de disposição a pagar adotado de R\$ 120.000,00 / QALY. A análise de sensibilidade determinística demonstrou estabilidade dos resultados frente à variação individual dos parâmetros, com todas as simulações permanecendo dentro do intervalo de custo-efetividade. A análise probabilística indicou que 96,90% das simulações se situam abaixo do limiar estabelecido, o que reforça a consistência da estimativa central frente à incerteza paramétrica. Esses resultados sustentam a robustez do modelo e a viabilidade econômica da tecnologia avaliada no cenário proposto.

8.2 Análise de impacto orçamentário

8.2.1 População elegível e *market share*

O impacto orçamentário foi estimado por meio do método epidemiológico. A partir de uma revisão da literatura e da análise de uma série nacional de casos de ELA, a prevalência e a incidência da doença no Brasil foram estimadas em 0,0012% e 0,0004%, respectivamente (14). Com base no estudo de Abe *et al.* (2014) (MCI186-16, NCT00330681) (64) e em uma análise do instituto ICER (104), a subpopulação de pacientes com ELA considerada no modelo, ou seja, pacientes adultos com ELA, grau 1 ou 2, e com duração da doença ≤ 2 anos (*early stage*) representa 35% da população prevalente e 100% da população incidente após o primeiro ano (114).

A população brasileira foi estimada de acordo com dados do IBGE (115), sendo a população inicial, em 2026 estimada em 214.211.951 habitantes. Dessa forma, estimou-se que, em 2026, haverá aproximadamente 900 pacientes com esclerose lateral amiotrófica (ELA) nos estágios 1 e 2 no Brasil, potencialmente elegíveis ao tratamento com edaravona ($214.800.369 * 0,0012\% * 35\%$).

Considerou-se um pressuposto de participação de mercado (*market share*) progressiva ao longo de cinco anos, adotando os seguintes percentuais: 30% no primeiro ano, 40% no segundo, 50% no terceiro, 60% no quarto e 70% no quinto ano.

8.2.2 Custos e eventos

Os custos e eventos adotados no impacto orçamentário foram os mesmos utilizados no modelo econômico, sem aplicar a taxa de desconto anual de 5%, conforme Diretrizes do Ministério da Saúde (103).

Considerando as probabilidades de eventos e os custos ao longo do seguimento dos pacientes, os custos de uma coorte de pacientes não tratados com edaravona (cenário base) foi comparada a uma coorte de pacientes tratados com edaravona (cenário alternativo).

Nos cenários base e alternativo, foram consideradas cinco coortes sucessivas de pacientes, com início de tratamento em anos consecutivos. Cada coorte foi acompanhada até o ano de 2030, resultando nos

seguintes períodos de seguimento: a primeira coorte, iniciada em 2026, foi acompanhada por cinco anos (2026 a 2030); a segunda coorte, iniciada em 2027, por quatro anos (2027 a 2030); a terceira, iniciada em 2028, por três anos (2028 a 2030); a quarta, iniciada em 2029, por dois anos (2029 a 2030); e a quinta coorte, iniciada em 2030, foi acompanhada por um ano.

No cenário alternativo, foram modeladas cinco coortes sucessivas de pacientes, iniciadas entre 2026 e 2030, com acompanhamento progressivamente reduzido até o ano de 2030. A coorte 1, correspondente a um market share de 30%, foi acompanhada por cinco anos. A coorte 2, formada pelos novos casos incidentes, considerando um market share de 40%, foi acompanhada por quatro anos. A coorte 3, correspondente aos casos incidentes no terceiro ano e assumindo um market share de 50%, foi acompanhada por três anos. A coorte 4 agregou os casos incidentes no quarto ano, com market share de 60%, sendo acompanhada por dois anos. Por fim, a coorte 5, englobou os casos incidentes no quinto ano com market share de 70%, foi acompanhada por um ano.

O número de pacientes elegíveis e em tratamento a cada ano é representado na Tabela 18.

Tabela 18. Total de pacientes com ELA elegíveis entre os anos 2026 e 2030 e a distribuição de pacientes em tratamento com edaravona a partir do market share

Parâmetros/Ano	2026	2027	2028	2029	2030
População brasileira	214.211.951	214.959.713	215.667.282	216.337.693	216.973.093
Casos prevalentes de ELA estágios 1 e 2	900				
Casos incidentes de ELA estágios 1 e 2		860	863	865	868
Pacientes com edaravona no cenário alternativo	270	344	431	519	608
Pacientes sem edaravona no cenário alternativo	630	516	431	346	260

8.2.3 Resultados

O impacto orçamentário incremental estimado ao longo de cinco anos foi de aproximadamente R\$ 68 milhões, com uma variação anual que partiu de cerca de R\$ 5 milhões no primeiro ano e alcançou aproximadamente R\$ 21 milhões no quinto ano, os resultados são apresentados na Tabela 19.

Tabela 19. Estimativa do impacto orçamentário do edaravona no SUS comparando o cenário atual, com tratamento com riluzol, versus o cenário proposto (edaravona adicionado ao tratamento com riluzol)

Cenário	Cenário/Ano	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	2030 (R\$)	Total (R\$)
Thakore&Brooks (Cenário Base)	Atual	13.959.989,25	21.583.740,77	25.239.022,54	27.348.590,96	28.695.285,22	116.826.628,74
	Proposto	19.444.413,27	31.354.466,60	38.975.960,67	44.881.434,14	50.006.311,02	184.662.585,70
	Incremental	5.484.424,02	9.770.725,84	13.736.938,12	17.532.843,17	21.311.025,80	67.835.956,96

Os resultados indicam que a incorporação do edaravona apresentaria impacto financeiro previsível e relativamente baixo em comparação aos valores observados em outras tecnologias destinadas ao tratamento de doenças raras previamente incorporadas ao SUS (116).

8.3. Cenários Alternativos

Conforme descrito no item 8.1.4, com o objetivo de explorar a robustez do modelo, um cenário alternativo ao cenário base descrito por Thakore *et al.* (110) foi construído com base no estudo realizado pelo instituto ICER, Institute for Clinical and Economic Review por Makam *et al.* (104) . Além disso, foram examinados cenários secundários nos quais não se consideraria o efeito do HR de mortalidade descrito por Brooks *et al.*(89).

Os resultados de custo-utilidade incremental destes cenários são apresentados na Tabela 20 e comparados ao cenário base:

Tabela 20. Resultados da análise de custo-utilidade para o cenário base e cenários alternativos

Fontes para probabilidade de transição	Opções	Custos (R\$)	QALYs	RCUI (R\$)
Thakore & Brooks (Cenário Base)	Edaravona	73.413,00	2,62	58.121,93
	Cuidado padrão	32.673,56	1,92	
Makam & Brooks	Edaravona	64.106,92	2,23	56.828,15
	Cuidado padrão	29.663,18	1,62	
Thakore	Edaravona	69.958,77	2,31	95.895,36
	Cuidado padrão	32.673,56	1,92	
Makam	Edaravona	60.802,67	1,94	98.276,44
	Cuidado padrão	29.663,18	1,62	

QALY, *Quality-adjusted Life Year*; RCUI, Razão de custo-utilidade incremental.

A avaliação dos cenários base e alternativos demonstrou que, em todas as configurações analisadas, o modelo permaneceu dentro dos limites de custo-efetividade de R\$ 120.000,00 / QALY. Essa consistência entre os resultados obtidos, independentemente das variações aplicadas, indica estabilidade nas estimativas econômicas e confere confiabilidade à análise.

A manutenção da razão de custo-utilidade incremental abaixo do limiar em diferentes abordagens reforça a robustez do modelo frente às incertezas inerentes ao processo de avaliação.

De forma similar, os resultados do cenário base e alternativos referentes à análise de impacto-orçamentário são apresentados na Tabela 21.

Tabela 21. Estimativa do impacto orçamentário da incorporação do edaravona no SUS para o cenário base e os cenários alternativos

Cenários	Cenário/Ano	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	2030 (R\$)	Total (R\$)
Thakore&Brooks (Cenário Base)	Base	13.959.989,25	21.583.740,77	25.239.022,54	27.348.590,96	28.695.285,22	116.826.628,74
	Alternativo	19.444.413,27	31.354.466,60	38.975.960,67	44.881.434,14	50.006.311,02	184.662.585,70
	Incremental	5.484.424,02	9.770.725,84	13.736.938,12	17.532.843,17	21.311.025,80	67.835.956,96
Makam&Brooks	Base	15.079.489,05	21.287.644,77	24.014.653,73	25.522.949,55	26.429.347,20	112.334.084,30
	Alternativo	20.086.542,81	29.999.221,12	36.074.575,30	40.796.689,99	44.916.999,62	171.874.028,84
	Incremental	5.007.053,76	8.711.576,35	12.059.921,57	15.273.740,44	18.487.652,42	59.539.944,54
Thakore	Base	13.959.989,25	21.583.740,77	25.239.022,54	27.348.590,96	28.695.285,22	116.826.628,74
	Alternativo	19.418.341,93	31.243.417,36	38.722.644,31	44.428.338,60	49.300.092,98	183.112.835,19
	Incremental	5.458.352,68	9.659.676,60	13.483.621,76	17.079.747,64	20.604.807,77	66.286.206,45
Makam	Base	15.079.489,05	21.287.644,77	24.014.653,73	25.522.949,55	26.429.347,20	112.334.084,30
	Alternativo	20.043.180,20	29.830.798,21	35.718.177,22	40.197.490,37	44.030.488,42	169.820.134,42
	Incremental	4.963.691,15	8.543.153,44	11.703.523,49	14.674.540,82	17.601.141,22	57.486.050,12

A análise de impacto orçamentário demonstrou que, em todos os cenários alternativos, os custos projetados foram inferiores ao cenário base. Essa diferença decorre devido à variação das probabilidades de transição entre os estágios e da eventual diminuição do efeito do produto na sobrevida. A alteração destes parâmetros implica em menor utilização acumulada de recursos ao longo do horizonte temporal do modelo.

A redução observada no impacto orçamentário sob diferentes premissas reforça a consistência das estimativas e contribui para a caracterização da tecnologia como financeiramente viável em múltiplos contextos.

9. Considerações Finais

A ELA é uma doença neurodegenerativa rara, grave e progressiva, caracterizada pelo comprometimento motor de membros, funções bulbar, axial e respiratória (1). Atualmente, o tratamento farmacológico disponível no SUS restringe-se ao riluzol em monoterapia, cujo efeito é modesto (36,59).

Frente a esse cenário de clara necessidade médica não atendida, e considerando que a atualização do PCDT de ELA já foi reconhecida como prioridade pelo Ministério da Saúde, o edaravona representa uma oportunidade única de ampliar o cuidado, oferecendo aos pacientes brasileiros uma alternativa terapêutica adicional capaz de impactar positivamente sua sobrevida, qualidade de vida e prognóstico (74). O estudo pivotal (Abe *et al.*, 2017) (88), conduzido em pacientes com ELA definida ou provável, grau 1 ou 2 e CVF \geq 80%, demonstrou que o edaravona desacelera de forma significativa o declínio funcional, com diferença ajustada de 2,49 pontos na escala ALSFRS-R em 24 semanas, equivalente a 33% de redução de progressão, além de benefícios adicionais em qualidade de vida e função motora.

Complementarmente, estudos observacionais reforçam e ampliam a evidência clínica, especialmente em desfechos de longo prazo como sobrevida, difíceis de avaliar em ensaios randomizados devido à raridade da doença e por aspectos éticos. O estudo de Brooks *et al.*, 2022 (89) identificou uma redução de 27% no risco de morte (HR 0,73; IC95% 0,59 a 0,91) em pacientes tratados com edaravona, enquanto Berry *et al.*, 2025 (90) demonstraram que os pacientes em uso de edaravona apresentaram menor perda média de tempo de vida (RMTL), traduzindo-se em ganho absoluto de meses adicionais livres de eventos incapacitantes ou óbito em 24 meses.

Ainda, a análise de custo-utilidade demonstrou que o edaravona seria uma opção custo-efetiva no SUS, apresentando uma RCU de R\$ 58.121,93 / QALY, favorecendo milhares de pacientes e com impacto orçamentário incremental relativamente baixo para o cenário de doenças raras, de aproximadamente cinco milhões no primeiro ano da incorporação, para um *market share* de 30%, chegando a cerca de 21 milhões de reais no quinto ano, para um *market share* de 70%.

Em conjunto, as evidências disponíveis confirmam que o edaravona é um tratamento eficaz, custo-efetivo e seguro para pacientes em estágio iniciais da ELA, sendo capaz de retardar o declínio funcional e prolongar a sobrevida quando comparado ao tratamento padrão isolado ou placebo. A incorporação dessa tecnologia ao SUS representa não apenas uma resposta a uma necessidade médica não atendida, mas também uma oportunidade de alinhar o cuidado nacional às práticas internacionais (67,72,101), ampliando o acesso dos pacientes brasileiros a um tratamento que modifica o curso da doença e melhora seu prognóstico.

Referências

1. Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic lateral sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(2):162–72.
2. Costa e Silva M, Silva JH, Guimarães L, Guerra AL, de Marchi Huerta C, Araujo GL, et al. HPR86 Economic Burden of Non-Pharmacological Treatment in Amyotrophic Lateral Sclerosis in Brazil's Public Healthcare System: A 2022 Real World Cost Analysis. *Value in Health [Internet]*. 2025 Jul 1;28(6):S208. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2025.04.810>
3. Larkindale J, Yang W, Hogan PF, Simon CJ, Zhang Y, Jain A, et al. Cost of illness for neuromuscular diseases in the United States. *Muscle Nerve*. 2014;49(3):431–8.
4. Obermann M, Lyon M. Financial cost of amyotrophic lateral sclerosis: a case study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2015;16(1–2):54–7.
5. González-Sánchez M, Ramírez-Expósito MJ, Martínez-Martos JM. Pathophysiology, clinical heterogeneity, and therapeutic advances in amyotrophic lateral sclerosis: A comprehensive review of molecular mechanisms, diagnostic challenges, and multidisciplinary management strategies. *Life*. 2025;15(4):647.
6. Zarei S, Carr K, Reiley L, Diaz K, Guerra O, Altamirano PF, et al. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surg Neurol Int*. 2015;6:171.
7. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *The lancet*. 2011;377(9769):942–55.
8. Burrell JR, Halliday GM, Kril JJ, Ittner LM, Götz J, Kiernan MC, et al. The frontotemporal dementia-motor neuron disease continuum. *The Lancet*. 2016;388(10047):919–31.
9. Phukan J, Elamin M, Bede P, Jordan N, Gallagher L, Byrne S, et al. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(1):102–8.
10. Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, Cooke NA, Mosnik DM, Schulz PE. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology*. 2005;65(4):586–90.
11. Goldstein LH, Abrahams S. Changes in cognition and behaviour in amyotrophic lateral sclerosis: nature of impairment and implications for assessment. *Lancet Neurol*. 2013;12(4):368–80.
12. Murphy J, Factor-Litvak P, Goetz R, Lomen-Hoerth C, Nagy PL, Hupf J, et al. Cognitive-behavioral screening reveals prevalent impairment in a large multicenter ALS cohort. *Neurology*. 2016;86(9):813–20.
13. Xu L, Liu T, Liu L, Yao X, Chen L, Fan D, et al. Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol [Internet]*. 2020 Apr 3;267(4):944–53. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-019-09652-y>
14. Prado L de GR, Bicalho ICS, Vidigal-Lopes M, Ferreira CJA, Mageste Barbosa LS, Gomez RS, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil: Case series and review of the Brazilian literature. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener [Internet]*. 2016 May 18;17(3–4):282–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/21678421.2016.1143011>
15. Manjaly ZR, Scott KM, Abhinav K, Wijesekera L, Ganesalingam J, Goldstein LH, et al. The sex ratio in amyotrophic lateral sclerosis: A population based study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2010 Oct 12;11(5):439–42.
16. Trojsi F, D'Alvano G, Bonavita S, Tedeschi G. Genetics and Sex in the Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): Is There a Link? *Int J Mol Sci*. 2020 May 21;21(10):3647.
17. Mehta P, Raymond J, Punjani R, Han M, Larson T, Kaye W, et al. Prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in the United States using established and novel methodologies, 2017. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2023 Jan 2;24(1–2):108–16.
18. Couto CM, Queiroz E de M, Nogueira R, Küsel APPD, Nascimento OJM. A Brazilian multicentre study on the clinical and epidemiological profiles of 1116 patients with amyotrophic lateral sclerosis and its phenotypic variants. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener [Internet]*. 2022 Jul 3;23(5–6):353–62. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21678421.2021.2007953>

19. Kaye WE, Wagner L, Wu R, Mehta P. Evaluating the completeness of the national ALS registry, United States. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2018;19(1–2):112–7.
20. Zou ZY, Zhou ZR, Che CH, Liu CY, He RL, Huang HP. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(7):540–9.
21. Robberecht W, Philips T. The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurosci.* 2013;14(4):248–64.
22. Al-Chalabi A, Fang F, Hanby MF, Leigh PN, Shaw CE, Ye W, et al. An estimate of amyotrophic lateral sclerosis heritability using twin data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(12):1324–6.
23. Mehta P, Raymond J, Punjani R, Larson T, Han M, Bove F, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in the United States, 2014–2016. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2022;23(5–6):378–82.
24. Roberts AL, Johnson NJ, Chen JT, Cudkowicz ME, Weisskopf MG. Race/ethnicity, socioeconomic status, and ALS mortality in the United States. *Neurology.* 2016;87(22):2300–8.
25. Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, Chió A, Savelieff MG, Kiernan MC, et al. Recent advances in the diagnosis and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2022;21(5):480–93.
26. Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, Chió A, Savelieff MG, Kiernan MC, et al. Emerging insights into the complex genetics and pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2022;21(5):465–79.
27. Nijs M, Van Damme P. The genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2024;37(5):560–9.
28. Nunes Gonçalves JP, Leoni TB, Martins MP, Peluzzo TM, Dourado MET, Saute JAM, et al. Genetic epidemiology of familial ALS in Brazil. *Neurobiol Aging.* 2021 Jun;102:227.e1-227.e4.
29. Cunha-Oliveira T, Montezinho L, Mendes C, Firuzi O, Saso L, Oliveira PJ, et al. Oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiology and opportunities for pharmacological intervention. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020(1):5021694.
30. Obrador E, Salvador R, López-Blanch R, Jihad-Jebbar A, Vallés SL, Estrela JM. Oxidative stress, neuroinflammation and mitochondria in the pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Antioxidants.* 2020;9(9):901.
31. Park HR, Yang EJ. Oxidative stress as a therapeutic target in amyotrophic lateral sclerosis: opportunities and limitations. *Diagnostics.* 2021;11(9):1546.
32. Fischer R, Maier O. Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015(1):610813.
33. Jagaraj CJ, Parakh S, Atkin JD. Emerging evidence highlighting the importance of redox dysregulation in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Front Cell Neurosci.* 2021;14:581950.
34. Das A, Plotkin SS. Mechanical probes of SOD1 predict systematic trends in metal and dimer affinity of ALS-associated mutants. *J Mol Biol.* 2013;425(5):850–74.
35. Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, Woolley S, McLaughlin P, Snowden J, et al. Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2017 Apr 3;18(3–4):153–74.
36. Masrori P, Van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur J Neurol.* 2020 Oct 7;27(10):1918–29.
37. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3(1):1–19.
38. Chio A, Calvo A, Moglia C, Mazzini L, Mora G. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 Jul 1;82(7):740–6.
39. Wijesekera LC, Nigel Leigh P. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009 Dec 3;4(1):3.
40. Nguyen L. Updates on Disease Mechanisms and Therapeutics for Amyotrophic Lateral Sclerosis. Vol. 13, Cells. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
41. Saxon JA, Thompson JC, Jones M, Harris JM, Richardson AMT, Langheinrich T, et al. Examining the language and behavioural profile in FTD and ALS-FTD. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017 Aug 1;88(8):675–80.
42. Dubbioso R, Provitera V, Pacella D, Santoro L, Manganeli F, Nolano M. Autonomic dysfunction is associated with disease progression and survival in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective longitudinal cohort study. *J Neurol.* 2023 Oct 1;270(10):4968–77.

43. Nolano M, Provitera V, Caporaso G, Fasolino I, Borreca I, Stancanelli A, et al. Skin innervation across amyotrophic lateral sclerosis clinical stages: new prognostic biomarkers. *Brain*. 2024 May 3;147(5):1740–50.
44. Brizzi KT, Bridges JFP, Yersak J, Balas C, Thakur N, Galvin M, et al. Understanding the needs of people with ALS: a national survey of patients and caregivers. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2020;21(5–6):355–63.
45. Jones AR, Jivraj N, Balendra R, Murphy C, Kelly J, Thornhill M, et al. Health utility decreases with increasing clinical stage in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2014;15(3–4):285–91.
46. Fang T, Jozsa F, Al-Chalabi A. Nonmotor symptoms in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Int Rev Neurobiol*. 2017;134:1409–41.
47. ALS Association. Internet. 2022 [cited 2025 Mar 4]. ALS Focus Results from the What Matters Most Survey. Available from: <https://www.als.org/research/als-focus/survey-results/survey-2-results>
48. Tang S, Li L, Xue H, Cao S, Li C, Han K, et al. Caregiver burden and associated factors among primary caregivers of patients with ALS in home care: a cross-sectional survey study. *BMJ Open*. 2021;11(9):e050185.
49. Stenson K, Mellor J, Wright J, Earl L, Ball N, Iqbal H, et al. PCR15 Impact of Amyotrophic Lateral Sclerosis on Work and Daily Living: Results from a Real-World Survey. *Value in Health*. 2023;26(12):S451.
50. Schönfelder E, Osmanovic A, Müschen LH, Petri S, Schreiber-Katz O. Costs of illness in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): A cross-sectional survey in Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):149.
51. Chio A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E, et al. Prognostic factors in ALS: a critical review. *Amyotrophic lateral sclerosis*. 2009;10(5–6):310–23.
52. Brasil, Ministério da Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Política nacional de saúde da pessoa com deficiência. Brasília; 2010.
53. Brasil. Decreto nº 6.949, de 25 de agosto de 2009. Promulga a Convenção Internacional sobre os Direitos das Pessoas com Deficiência e seu Protocolo Facultativo. *Diário Oficial da União*. 2009.
54. Zhou Y ni, Chen Y hong, Dong S qi, Yang W bo, Qian T, Liu X ni, et al. Role of blood neurofilaments in the prognosis of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Front Neurol*. 2021;12:712245.
55. Paganoni S, Macklin EA, Lee A, Murphy A, Chang J, Zipf A, et al. Diagnostic timelines and delays in diagnosing amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2014;15(5–6):453–6.
56. Richards D, Morren JA, Pioro EP. Time to diagnosis and factors affecting diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 2020;417:117054.
57. Chio A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E, et al. Prognostic factors in ALS: a critical review. *Amyotrophic lateral sclerosis*. 2009;10(5–6):310–23.
58. Westeneng HJ, Debray TPA, Visser AE, van Eijk RPA, Rooney JPK, Calvo A, et al. Prognosis for patients with amyotrophic lateral sclerosis: development and validation of a personalised prediction model. *Lancet Neurol*. 2018;17(5):423–33.
59. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência TI e IE em S, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Recurso eletrônico. Brasília; 2021 [cited 2025 Feb 16]. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da esclerose lateral amiotrófica. Available from: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_terapeuticas_esclerose_lateral_amiotrofica.pdf
60. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2000;1(5):293–9.
61. Roche JC, Rojas-Garcia R, Scott KM, Scotton W, Ellis CE, Burman R, et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2012;135(3):847–52.
62. Corcia P, Beltran S, Lautrette G, Bakkouche S, Couratier P. Staging amyotrophic lateral sclerosis: A new focus on progression. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(5):277–82.
63. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *J Neurol Sci*. 1999 Oct;169(1–2):13–21.

64. Abe K, Itoyama Y, Sobue G, Tsuji S, Aoki M, Doyu M, et al. Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* [Internet]. 2014 Dec 1;15(7–8):610–7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/21678421.2014.959024>
65. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshe D, Johnston W, et al. Practice Parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009;73(15):1218–26.
66. Boylan K, Levine T, Lomen-Hoerth C, Lyon M, Maginnis K, Callas P, et al. Prospective study of cost of care at multidisciplinary ALS centers adhering to American Academy of Neurology (AAN) ALS practice parameters. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2016;17(1–2):119–27.
67. Brasil, Ministério da Saúde, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). [Internet]. 2025 [cited 2025 Jul 13]. Atualização das diretrizes clínicas em 2025 reforça compromisso do SUS com evidências científicas e novas tecnologias. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2025/maio/atualizacao-das-diretrizes-clinicas-em-2025-reforca-compromisso-do-sus-com-evidencias-cientificas-e-novas-tecnologias>
68. Urushitani M, Warita H, Atsuta N, Izumi Y, Kano O, Shimizu T, et al. The clinical practice guideline for the management of amyotrophic lateral sclerosis in Japan—update 2023. *Rinsho Shinkeigaku*. 2024;64(4):cn-001946.
69. Rooney J, Byrne S, Heverin M, Tobin K, Dick A, Donaghy C, et al. A multidisciplinary clinic approach improves survival in ALS: a comparative study of ALS in Ireland and Northern Ireland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(5):496–501.
70. Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996–2000. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(9):1258–61.
71. Hogden A, Foley G, Henderson RD, James N, Aoun SM. Amyotrophic lateral sclerosis: improving care with a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc*. 2017;205–15.
72. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. [Internet]. 2024 [cited 2025 Jun 9]. p. 1–20 Public Summary Document - Edaravone IV. Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-03/files/edaravone-psd-march-2024.pdf>
73. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Edaravone (Radicava) for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. [Internet]. 2019 [cited 2025 Sep 3]. Available from: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/sr0573-radicava-cdec-rec-march-29-2019.pdf>
74. Neupane P, Thada PK, Singh P, Faisal AR, Rai N, Poudel P, et al. Investigating edaravone use for management of amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a narrative review. *Cureus*. 2023;15(1).
75. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. [Internet]. 2025 [cited 2025 Sep 3]. Bulário eletrônico. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=radicava>
76. Watanabe T, Yuki S, Egawa M, Nishi H. Protective effects of MCI-186 on cerebral ischemia: possible involvement of free radical scavenging and antioxidant actions. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;268(3):1597–604.
77. Kawai H, Nakai H, Suga M, Yuki S, Watanabe T, Saito KI. Effects of a novel free radical scavenger, MCI-186, on ischemic brain damage in the rat distal middle cerebral artery occlusion model. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;281(2):921–7.
78. Ito H, Wate R, Zhang J, Ohnishi S, Kaneko S, Ito H, et al. Treatment with edaravone, initiated at symptom onset, slows motor decline and decreases SOD1 deposition in ALS mice. *Exp Neurol*. 2008;213(2):448–55.
79. Yoshino H, Kimura A. Investigation of the therapeutic effects of edaravone, a free radical scavenger, on amyotrophic lateral sclerosis (Phase II study). *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2006;7(4):247–51.
80. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. [Internet]. 2023 [cited 2025 Sep 3]. Registro ANVISA nº 104540192 - Radicava. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=radicava>

81. U.S. Food and Drug Administration (FDA). [Internet]. 2017 [cited 2025 Sep 3]. FDA-Approved Drugs. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=209176>
82. Government of Canada, Bureau of Medical Sciences. [Internet]. 2018 [cited 2025 Sep 3]. Regulatory Decision Summary for Radicava. Available from: <https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/RDS00450>
83. Australian Government, Therapeutic Goods Administration. Guidance and Resources. 2024 [cited 2025 Sep 3]. Australian Public Assessment Report: Radicava. Available from: <https://www.tga.gov.au/resources/auspar/auspar-radicava>
84. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). [Internet]. [cited 2025 May 1]. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed>
85. Miller RG, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane database of systematic reviews*. 2012;(3).
86. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec 5;5(1):210. Available from: <http://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
87. Brasil, Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos [Internet]. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2021 [cited 2025 Sep 2]. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_parecer_tecnico_1ed.pdf
88. Abe K, Aoki M, Tsuji S, Itoyama Y, Sobue G, Togo M, et al. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017 Jul 1;16(7):505–12.
89. Brooks BR, Berry JD, Ciepielewska M, Liu Y, Zambrano GS, Zhang J, et al. Intravenous edaravone treatment in ALS and survival: An exploratory, retrospective, administrative claims analysis. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2022 Oct;52:101590. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589537022003200>
90. Berry JD, Hagan M, Zhang J, Liu Y, Ciepielewska M. Longer disease progression milestone-free time in people with amyotrophic lateral sclerosis treated versus not treated with intravenous edaravone: results from an administrative claims analysis. *J Comp Eff Res*. 2025 Feb 1;14(2):e240007.
91. Kalin A, Medina-Paraiso E, Ishizaki K, Kim A, Zhang Y, Saita T, et al. A safety analysis of edaravone (MCI-186) during the first six cycles (24 weeks) of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) therapy from the double-blind period in three randomized, placebo-controlled studies. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2017 Oct 31;18:71–9.
92. Takei K, Tsuda K, Takahashi F, Palumbo J. Post-hoc analysis of open-label extension period of study MCI186-19 in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2017 Oct 31;18:64–70.
93. Abe K, Itoyama Y, Tsuji S, Sobue G, Aoki M, Doyu M, et al. A post-hoc subgroup analysis of outcomes in the first phase III clinical study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* [Internet]. 2017 Oct 31;18(sup1):11–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21678421.2017.1363780>
94. Abe K, Aoki M, Tsuji S, Itoyama Y, Sobue G, Togo M, et al. Open-label 24-week extension study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2017 Oct 31;18:55–63.
95. Brooks BR, Piro EP, Katz J, Takahashi F, Takei K, Zhang J, et al. Slowing the loss of physical function in amyotrophic lateral sclerosis with edaravone: Post hoc analysis of ALSFRS-R item scores in pivotal study MCI186-19. *Muscle Nerve*. 2022 Feb 1;65(2):180–6.
96. Takahashi F, Kano O, Nagano Y, Yoneoka T, Nelson S, Ushirogawa Y. Associations between the ALSFRS-R score and urate levels during 12 months of edaravone treatment for amyotrophic lateral sclerosis: Post hoc analysis of ALSFRS-R scores in clinical studies MCI186-16, MCI186-17, and MCI186-19. *Muscle Nerve*. 2022 Nov 1;66(5):593–602.

97. Pioro EP, Brooks BR, Liu Y, Zhang J, Apple S. Efficacy of Radicava® IV (intravenous edaravone) in subjects with differing trajectories of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: Use of a novel statistical approach for post hoc analysis of a pivotal phase 3 clinical trial. *J Neurol Sci*. 2024 Dec 15;467.
98. 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* [Internet]. 2019 Aug 28;4898. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.l4898>
99. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *bmj*. 2016;355.
100. Piggott T, Morgan RL, Cuello-Garcia CA, Santesso N, Mustafa RA, Meerpohl JJ, et al. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluations (GRADE) notes: extremely serious, GRADE's terminology for rating down by three levels. *J Clin Epidemiol*. 2020;120:116–20.
101. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Drug Reimbursement Recommendation Edaravone (Radicava) [Internet]. 2019 Mar [cited 2025 Mar 9]. Available from: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/sr0573-radicava-cdec-rec-march-29-2019.pdf>
102. National Institute for Health and Care Excellence. [Internet]. 2023 [cited 2025 Jun 9]. Edaravone for treating amyotrophic lateral sclerosis [TSID11869]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11362>
103. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília - DF; 2014.
104. Makam A, Suh K, Nikitin D, Carlson J, Richardson M, Mohammed R, et al. AMX0035 and Oral Edaravone for Amyotrophic Lateral Sclerosis Final Evidence Report [Internet]. 2022 Sep [cited 2025 Feb 25]. Available from: <https://icer.org/assessment/amyotrophic-lateral-sclerosis-2022/>
105. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH COMMON DRUG REVIEW Pharmacoeconomic Review Report Edaravone (RADICAVA) (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation) Indication: For the treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) [Internet]. 2019 [cited 2025 May 12]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542526/pdf/Bookshelf_NBK542526.pdf
106. Brasil, Ministério da Saúde. [Internet]. 2025 [cited 2025 May 1]. Paineis de Preços da Saúde. Available from: https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_BPS/SEIDIGI_DEMAS_BPS.html
107. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH COMMON DRUG REVIEW Patient Input - Edaravone (Radicava) [Internet]. 2018 Jul [cited 2025 Mar 9]. Available from: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/relatedinfo/sr0573_radicava-patient-input.pdf
108. Ministério da Saúde. [Internet]. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
109. Stenson K, Chew S, Dong S, Heithoff K, Wang MJ, Rosenfeld J. Health care resource utilization and costs across stages of amyotrophic lateral sclerosis in the United States. *J Manag Care Spec Pharm* [Internet]. 2024 Nov;30(11):1239–47. Available from: <https://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2024.30.11.1239>
110. Thakore NJ, Pioro EP, Udeh BL, Lapin BR, Katzan IL. A Cost-Effectiveness Framework for Amyotrophic Lateral Sclerosis, Applied to Riluzole. *Value in Health* [Internet]. 2020 Dec 1;23(12):1543–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301520343473>
111. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria nº 1.272, de 25 de junho de 2013. *Diário Oficial da União, Brasília (DF Brasil; Jun 25, 2013 p. 6.*
112. Thakore NJ, Pioro EP, Udeh BL, Lapin BR, Katzan IL. A Cost-Effectiveness Framework for Amyotrophic Lateral Sclerosis, Applied to Riluzole [supplementary material]. *Value in Health*. 2020 Dec 1;23(12):1543–51.
113. Thakore NJ, Lapin BR, Kinzy TG, Pioro EP. Deconstructing progression of amyotrophic lateral sclerosis in stages: a Markov modeling approach. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2018;19(7–8):483–94.

114. Atassi N, Berry J, Shui A, Zach N, Sherman A, Sinani E, et al. The PRO-ACT database: design, initial analyses, and predictive features. *Neurology*. 2014;83(19):1719–25.
115. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. [Internet]. 2025 [cited 2025 Sep 3]. Projeções da População. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>
116. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. [Internet]. 2025 [cited 2025 Sep 3]. Recomendações da Conitec por ano. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec>

Apêndice 1

Lista das referências excluídas na etapa de leitura completa dos manuscritos.

População em desacordo com a estratégia PICO

- Abe, Koji, et al. "Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients." *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 15.7-8 (2014): 610-617.
- Eishi-Oskoueï, Alireza, and Keivan Basiri. "Safety and efficacy of edaravone in well-defined Iranian patients with amyotrophic lateral sclerosis: A parallel-group single-blind trial." *Current Journal of Neurology* 20.1 (2021): 1.
- Huang, Shi-Le, et al. "Edaravone for patients with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis." *Acta Neurologica Belgica* 124.3 (2024): 895-904.
- Kalin, Alexander, et al. "A safety analysis of edaravone (MCI-186) during the first six cycles (24 weeks) of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) therapy from the double-blind period in three randomized, placebo-controlled studies." *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 18.sup1 (2017): 71-79.
- Nourelden, Anas Zakarya, et al. "Safety and efficacy of edaravone in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis." *Neurological Sciences* 44.10 (2023): 3429-3442.

Desfecho em desacordo com a estratégia PICO

- Berry, James D., et al. "Longer milestone-free time in IV edaravone-treated vs non-IV edaravone-treated patients with amyotrophic lateral sclerosis: An administrative claims analysis." *Journal of the Neurological Sciences* 455 (2023).

Tipo de publicação em desacordo com a estratégia PICO

- Nourelden, Anas, et al. "Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients Treated with Edaravone—a Pooled Analysis of 2845 Patients (P12-8.006)." *Neurology* 100.17_supplement_2 (2023): 2487.
- Bagnas, Marjorie Anne, Nikolai Gil Reyes, and Jose Leonard Pascual. "Safety and efficacy of edaravone in delaying functional decline in amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis (P1. 4-025)." *Neurology* 92.15_supplement (2019): P1-4.

Arquivo não recuperado

- Gao, Mengxia, et al. "Safety and efficacy of edaravone in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis." *Clinical Drug Investigation* 43.1 (2023): 1-11.

RADICAVA[®]

Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

30 mg/20 mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

RADICAVA[®]
edaravona

APRESENTAÇÕES

RADICAVA[®] 30 mg/20 mL, solução injetável. Cada embalagem contém duas ampolas com 30 mg de edaravona em 20 mL de solução injetável, a ser administrada via infusão intravenosa.

INFUSÃO VIA INTRAVENOSA USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Princípio ativo: cada ampola contém 30 mg de edaravona em 20 mL de solução injetável.

Excipientes: bissulfito de sódio, cloridrato de cisteína monoidratado, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido fosfórico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

RADICAVA[®] (edaravona) é indicado para inibição da progressão do distúrbio funcional em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia do RADICAVA[®] para o tratamento da ELA foi estabelecida a partir um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, de 6 meses, conduzido em pacientes japoneses com ELA que viviam independentemente e atendiam os seguintes critérios na triagem:

- A funcionalidade mantida na maioria das atividades da vida diária (definida como pontuações de 2 pontos ou mais em cada item individual da Escala de Avaliação Funcional de ALS - Revisado [ALSFRS-R; descrito abaixo]);
- Função respiratória normal (definida como valores percentuais de capacidade vital forçada previstos de [% FVC] \geq 80%);
- ELA definitiva ou provável com base nos critérios revisados de El Escorial;
- Duração da doença de 2 anos ou menos.

O estudo envolveu 69 pacientes no braço RADICAVA[®] e 68 no braço placebo. As características basais foram semelhantes entre esses grupos, com mais de 90% dos pacientes em cada grupo sendo tratados com riluzol.

RADICAVA[®] foi administrado como uma infusão intravenosa de 60 mg administrada durante um período de 60 minutos de acordo com o seguinte cronograma:

- (1) Administração diária por 14 dias, seguido de período de 14 dias sem administração do medicamento;
- (2) Ciclos subsequentes de tratamento: administração diária por 10 dias em período de duas semanas (14 dias), seguido de período de 14 dias sem administração do medicamento.

O *endpoint* primário de eficácia foi uma comparação da mudança entre os braços de tratamento no total de ALSFRS-R pontuações desde o início até a semana 24. A escala ALSFRS-R consiste em 12 questões que avaliam a função motora fina, motora grossa, bulbar e respiratória de pacientes com ELA (fala, salivação, deglutição, caligrafia, corte de alimentos, curativo / higiene, virar na cama, caminhar, subir escadas, dispneia, ortopneia e insuficiência respiratória). Cada item é pontuado de 0 a 4, com pontuações mais altas representando maior capacidade funcional. O declínio nas pontuações ALSFRS-R da linha de base foi significativamente menor nos pacientes tratados com RADICAVA® em comparação com o placebo (ver Tabela 1). A distribuição da mudança nas pontuações ALSFRS-R desde o início até a Semana 24 por porcentagem dos pacientes é mostrada na Figura 1.

Tabela 1: Alterações médias da linha de base na pontuação ALSFRS-R

	Número de casos avaliados ^{a)}	Pontuação de ALSFRS-R ^{b)}		Alterações médias da linha de base ^{d),e)}	Comparação com o grupo placebo ^{e)}	
		Antes do 1º ciclo	Ao final da avaliação ^{c)}		Diferença entre os grupos [95% CI]	Valor p
Grupo Placebo	66	41.9 ± 2.2	35.0 ± 5.6	-7.50 ± 0.66	2.49 [0.99, 3.98]	0.0013
Grupo edaravona	68	41.9 ± 2.5	37.5 ± 5.3	-5.01 ± 0.64		

a) Os casos que completaram o 3º ciclo (alcançado o Dia 81 após o início do tratamento) foram avaliados.

b) Média ± SD.

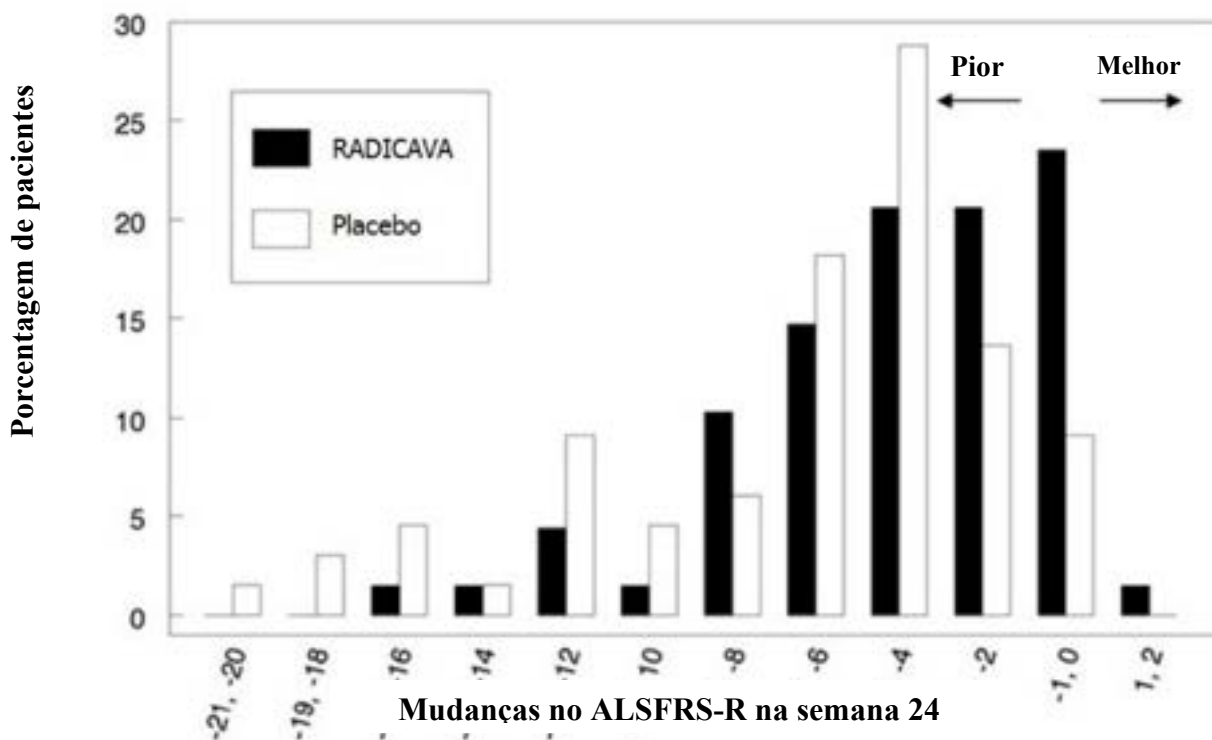
c) No tempo de 2 semanas após a conclusão do 6º ciclo ou descontinuação do tratamento (LOCF).

d) Mudança média ajustada ± SE.

e) Com base em um modelo de análise de variância com grupos de tratamento, alterações médias nas pontuações ALSFRS-R no período de run-in, sintomas iniciais (sintoma bulbar/membro) e tratamento concomitante com Riluzol como fatores

RADICAVA® não foi avaliado em um estudo que possa esclarecer o efeito do medicamento na sobrevivência de pacientes com ELA.

Figura 1- Distribuição da mudança da linha de base até a semana 24 nas pontuações ALSFRS-R



Dados obtidos em estudos clínicos demonstraram diferença nos resultados da edaravona para os mais variados graus de apresentação clínica de pacientes com ELA.

Referências bibliográficas

Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation: *The second confirmatory study* (internal report).
 Abe, K. et al.: Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014;**15**(7-8): 610-617

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico

Agente neuroprotetor (sequestrante de radicais livres).

Mecanismo de ação

Embora a etiologia de desenvolvimento e o progresso da ELA sejam desconhecidos sugere-se um possível envolvimento do estresse oxidativo causado por radicais livres.

A edaravona sequestra os radicais livres e inibe a peroxidação lipídica, prevenindo assim o dano oxidativo às células cerebrais (células endoteliais vasculares/células nervosas). No caso da ELA a edaravona suprime a progressão da doença, exercendo seus efeitos inibitórios contra o desenvolvimento de dano oxidativo às células nervosas.

Efeitos farmacodinâmicos

Em um estudo não clínico usando ratos transgênicos com mutação para superóxido dismutase (conhecido como um gene responsável pela ELA familiar), a edaravona foi administrada por via intravenosa a 3 mg/kg/h durante 1 hora por 2 dias, seguida de interrupção por 2 dias como um ciclo, e o ciclo foi repetido até a perda do reflexo de endireitamento. O resultado mostrou um efeito inibitório significativo na redução do ângulo em ratas, em um teste de plano inclinado para avaliar a função motora em extremidades.

Eletrofisiologia cardíaca

A edaravona não prolonga o intervalo QT em extensão clinicamente relevante em doses até cinco vezes superiores às recomendadas.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Não aplicável, visto que a edaravona é administrada por via intravenosa.

Distribuição

O perfil da concentração plasmática de fármaco inalterado após múltiplas doses intravenosas (0,5 mg/kg), administradas por 30 minutos duas vezes por dia, durante 2 dias, em 5 adultos saudáveis do sexo masculino é ilustrado na Figura 1, e os parâmetros farmacocinéticos calculados a partir dos perfis de concentração plasmática do fármaco inalterado após a dose inicial são fornecidas Tabela 2.

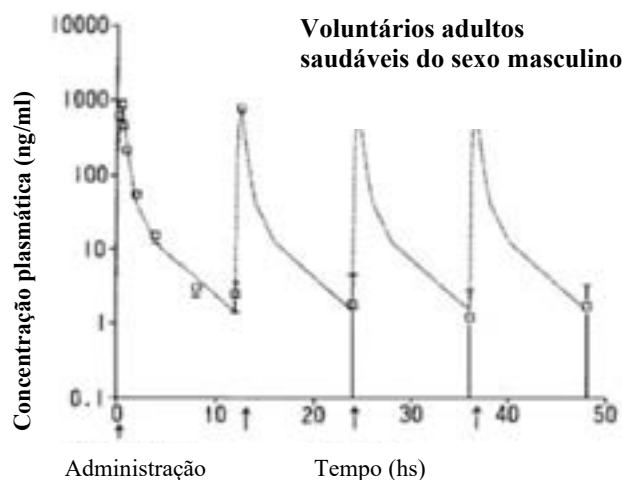


Figura 2- Concentração plasmática de edaravona em cinco adultos saudáveis do sexo masculino.

As taxas de ligação *in vitro* da edaravona, em concentrações de 5 e 10 micromoles/L, às proteínas séricas humanas e albumina humana foram 92% e 89-91%, respectivamente.

Metabolismo

O principal metabólito observado no plasma de indivíduos adultos saudáveis do sexo masculino e idosos saudáveis do sexo masculino foi o conjugado de sulfato, tendo o conjugado

glucuronídeo também sido detectado. Na urina, o principal metabólito observado foi o conjugado glicuronídeo, tendo o conjugado sulfato também sido detectado.

Eliminação

Após administração intravenosa de 1,0 mg/kg de edaravona durante 40 minutos a cinco indivíduos saudáveis do sexo masculino, $90,43 \pm 4,38\%$ da dose administrada foi excretada na urina nas 24 horas após o início da administração. As taxas de excreção urinária de edaravona inalterada, conjugado de sulfato e conjugado glicuronídeo foram de $0,68 \pm 0,13\%$, $6,58 \pm 1,69\%$, e $83,17 \pm 4,36\%$ da dose administrada, respectivamente.

Após a administração intravenosa repetida da edaravona a adultos saudáveis do sexo masculino duas vezes ao dia por 2 dias (0,5 mg/kg/30 minutos, 2 vezes/dia), 0,7-0,9% e 71,0-79,9% da dose foram recuperados como fármaco inalterado e metabólitos na urina, respectivamente, até 12 horas após cada dose.

Farmacocinética em populações especiais

Crianças

Não existem dados farmacocinéticos de edaravona em crianças.

Pacientes idosos

Nenhum ajuste de dose relacionado à idade é necessário.

Quando 0,5 mg/kg de edaravona foi administrado a voluntários idosos e indivíduos adultos saudáveis por infusão intravenosa durante 30 minutos, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros farmacocinéticos entre estes grupos até 12 horas após a primeira administração.

Tabela 2: Comparação dos parâmetros farmacocinéticos da edaravona entre indivíduos adultos saudáveis e indivíduos idosos saudáveis.

Parâmetros farmacocinéticos *	Indivíduos adultos saudáveis (n = 5)	Indivíduos idosos saudáveis (n = 5)	Teste t
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/mL)	888 ± 171	$1,041 \pm 106$	$p = 0,127$
$t_{1/2\alpha}$ (horas)	$0,27 \pm 0,11$	$0,17 \pm 0,03$	$p = 0,081$
$t_{1/2\beta}$ (horas)	$2,27 \pm 0,80$	$1,84 \pm 0,17$	$p = 0,269$
V_{dss} (L/kg)	$0,93 \pm 0,20$	$0,86 \pm 0,10$	$p = 0,502$
Depuração de creatinina (mL/min)	$113,2 \pm 13,8$	$94,7 \pm 13,2$	$p = 0,061$

* média \pm SD

Insuficiência renal

Insuficiência renal leve e moderada não tem efeitos clinicamente significativos no perfil farmacocinético da edaravona. Portanto, nenhum ajuste de dose é necessário nesses pacientes. Não foram realizados estudos para caracterizar a farmacocinética da edaravona ou estabelecer a sua segurança em pacientes com insuficiência renal grave.

Após infusão intravenosa única de 30 mg de edaravona durante 60 minutos, a $C_{\text{máx}}$ média e $AUC_{0-\infty}$ da edaravona inalterada foram 1,15 e 1,20 vezes maiores em indivíduos com insuficiência renal leve (taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) 60-89 mL/min/1,73m²) do que em indivíduos com função renal normal, e foram 1,25 e 1,29 vezes maiores em indivíduos com insuficiência renal moderada (eTFG 30-59 mL/min/1,73m²) do que em indivíduos com função renal normal, respectivamente. A $C_{\text{máx}}$ média e $AUC_{0-\infty}$ do conjugado de sulfato inativo foram 1,41 e 1,50 vezes maiores em indivíduos com insuficiência renal leve do que em indivíduos com função renal normal, e foram 1,41 e 1,97 vezes maiores em indivíduos com insuficiência renal moderada do que em indivíduos com função renal normal, respectivamente. Com base em tais dados concluiu-se que não houve efeito clinicamente significativo de insuficiência renal leve a moderada na farmacocinética da edaravona.

Insuficiência hepática

A insuficiência hepática leve, moderada e grave não tem efeitos clinicamente significativos no perfil farmacocinético da edaravona. Portanto, nenhum ajuste de dose é necessário nesses pacientes.

Após infusão intravenosa única de 30 mg de edaravona durante 60 minutos, a $C_{\text{máx}}$ média e $AUC_{0-\infty}$ da edaravona inalterada foram 1,20 e 1,07 vezes maiores em indivíduos com insuficiência hepática leve (pontuação de Child-Pugh 5 ou 6) do que em indivíduos com função hepática normal, e foram 1,24 e 1,14 vezes maiores em indivíduos com insuficiência hepática moderada (pontuação de Child-Pugh 7 a 9) do que em indivíduos com função hepática normal; já em indivíduos com insuficiência hepática grave (pontuação de Child-Pugh de 10 a 14), foram 1,20 e 1,19 vezes maiores do que em indivíduos com função hepática normal, respectivamente. Em comparação com indivíduos com função hepática normal, a $C_{\text{máx}}$ média e $AUC_{0-\infty}$ do conjugado de sulfato inativo foram 1,16 e 1,26 vezes maiores em indivíduos com insuficiência hepática leve, 0,96 e 1,31 vezes maiores em indivíduos com insuficiência hepática moderada e 0,99 e 1,58 vezes maiores em indivíduos com insuficiência hepática grave. Com base em tais dados concluiu-se que não houve efeito clinicamente significativo de insuficiência hepática leve a grave na farmacocinética da edaravona.

Segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para humanos, baseado em estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade e carcinogenicidade.

Administração oral repetida a cães e infusão intravenosa contínua por 24 horas a cães e macacos resultaram em neurotoxicidade.

Administração intravenosa repetida a coelhas e ratas prenhes resultou em toxicidade reprodutiva em doses clinicamente relevantes. A maior parte desses efeitos ocorreu em doses que também estiveram associadas a toxicidade materna.

Em um teste de dependência psicológica em macacos, um efeito de reforço fraco foi observado. Na administração subcutânea a porquinhos da índia, foi observada uma reação alérgica cutânea retardada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

RADICAVA[®] (edaravona) é contraindicado para pacientes com histórico de hipersensibilidade a qualquer dos componentes da formulação.

RADICAVA[®] contém bissulfito de sódio, que pode causar reações de tipo alérgico.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

RADICAVA[®] (edaravona) deve ser administrado com cautela nos casos descritos a seguir.

Reação anafilática

- Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente pois pode ocorrer reação anafilática (por exemplo, urticária, redução da pressão arterial e dispneia).
- Caso ocorra uma reação anafilática, RADICAVA[®] deve ser descontinuado e devem ser tomadas as medidas terapêuticas adequadas.

Reações alérgicas ao sulfito

RADICAVA[®] contém bissulfito de sódio, um sulfito que pode causar reações do tipo alérgico, incluindo sintomas anafiláticos e episódios asmáticos com risco de vida ou menos graves em pessoas suscetíveis. A prevalência geral da sensibilidade ao sulfito na população em geral é desconhecida. A sensibilidade ao sulfito ocorre com mais frequência em pessoas asmáticas.

Gravidez e lactação

Gravidez

O uso de RADICAVA[®] durante a gravidez não é recomendado. A segurança da edaravona em mulheres grávidas não foi estabelecida.

Lactação

A lactação durante a administração de RADICAVA[®] não deve ser permitida. Não existe informação disponível sobre a excreção da edaravona no leite materno humano. Estudos em ratos mostraram que a edaravona foi excretada no leite materno.

Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de RADICAVA[®] (edaravona) com antibióticos como cefazolina sódica, cloridrato de cefotiam e piperacilina sódica pode agravar o comprometimento renal. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados no caso de uso concomitantemente, e exames de função renal devem ser realizados com frequência.

O mecanismo é desconhecido, mas o uso concomitante de edaravona com antibióticos eliminados por via renal pode comprometer a função renal, visto que a edaravona é excretada principalmente pelos rins.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO



RADICAVA® (edaravona) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Desde que observados os cuidados de conservação, o produto apresenta prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Após preparo da solução diluída, manter em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), por até 24 horas.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

RADICAVA® é uma solução límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A posologia recomendada de RADICAVA® (edaravona) para adultos é de 60 mg de edaravona, administrados por infusão intravenosa durante 60 minutos, conforme descrito a seguir:

- Ciclo inicial de tratamento: administração diária por 14 dias, seguido de período de 14 dias sem administração do medicamento.
- Ciclos subsequentes de tratamento: administração diária por 10 dias em período de duas semanas (14 dias), seguido de período de 14 dias sem administração do medicamento.

Considerar as seguintes recomendações para preparo do medicamento para administração:

- É recomendado diluir a solução de RADICAVA® (2 ampolas) com aproximadamente 100 mL de solução salina.
- Não é recomendado que RADICAVA® seja misturado com preparações de nutrição parenteral total e/ou com infusões de aminoácidos, e não deve ser administrado através da mesma linha intravenosa que tais preparações.
- Não é recomendado que RADICAVA® seja misturado com infusões de anticonvulsivantes, incluindo diazepam, fenitoína sódica ou canrenoato de potássio, já que a solução pode se tornar turva.

Ajuste de dose para populações especiais

Não é necessário ajuste de dose de RADICAVA® em populações especiais, pois não existem dados que suportem tal necessidade.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A incidência de reações adversas é apresentada de acordo com as categorias padronizadas descritas a seguir. As categorias de frequência são definidas como muito comum ($\geq 10\%$),

comum ($\geq 1\%$ a $< 10\%$), incomum ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$), rara ($\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$), muito rara ($< 0,01\%$).

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Comum: Erupção cutânea

Incomum: Eczema

Exames

Incomum: Glicosúria

Outros eventos adversos que foram relatados nos estudos clínicos com incidência $\geq 2\%$ nos pacientes tratados com RADICAVA[®], e que ocorreram com frequência inferior a 2% nos pacientes do grupo placebo, estão descritas na Tabela 3 a seguir.

Tabela 3: Eventos adversos da análise agrupada de estudos clínicos controlados por placebo¹ que ocorreram em $\geq 2\%$ dos pacientes tratados com RADICAVA[®] e com frequência $\geq 2\%$ em relação aos pacientes tratados com placebo

Evento Adverso	RADICAVA[®] N = 184 %	Placebo N = 184 %
Contusão	15	9
Distúrbios da marcha	13	9
Cefaleia	10	6
Insuficiência respiratória, distúrbio respiratório, hipóxia	6	4
Infecção por Tinea	4	2

¹ A análise agrupada de estudos clínicos controlados por placebo incluiu dois estudos adicionais com 231 pacientes; todos empregaram o mesmo regime de tratamento (vide item “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não foram relatados casos de superdose com RADICAVA[®] (edaravona). No caso de superdose o paciente deve ser monitorado e devem ser fornecidas medidas de suporte apropriadas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientação.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS - 1.0454.0192



Farm. Resp.: Dra. Emile Oliveira Mariano - CRF-SP n° 58.033

Fabricado por:

Nipro Pharma Corporation Ise Plant
Mie - Japão

Registrado, Importado e Embalagem Secundária por:

Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.
Alameda Xingu, 766 - Alphaville - Barueri - SP
CNPJ n° 60.874.187/0001-84
Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 08000-556596
www.daiichisankyo.com.br



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

HCP-RAD-C05-0825-R01

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/08/2025	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no Bulário RDC 60/12	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	3. Características Farmacológicas	VPS	1,5 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 2 AMP VD TRANS X 20 ML
13/05/2024	0630824/24-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no Bulário RDC 60/12	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Dizeres legais	VP/VPS	1,5 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 2 AMP VD TRANS X 20 ML
07/02/2024	0150347/24-3	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Inclusão inicial de texto de bula, conforme Guia de submissão eletrônica de bulas v. 5, de 13 de janeiro de 2014.	VP/VPS	1,5 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 2 AMP VD TRANS X 20 ML