

Parecer Técnico-Científico

Skyclarys™ (omaveloxolona) para o tratamento da ataxia de Friedreich

ORIGIN
H E A L T H

Biogen Brasil - Produtos Farmacêuticos Ltda.

Projeto nº 2.10.1780
6 de maio de 2026

Parecer Técnico-Científico

Skyclarys™ (omaveloxolona) para o tratamento da ataxia de Friedreich

Elaborado por ORIGIN Health em suporte ao formulário de pedido de incorporação de Skyclarys™ (omaveloxolona), conforme solicitação da Biogen, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – maio de 2026

Parecer Técnico-Científico

TÍTULO: Skyclarys™ (omaveloxolona) para o tratamento da ataxia de Friedreich.

ÓRGÃO FINANCIADOR: Biogen Brasil - Produtos Farmacêuticos Ltda.

AUTORES: Rafael Guilen¹, Vanessa Gomes², Pedro Sousa³, Gabriel Marasco⁴ e Laura Murta⁵

REVISORES: Bernardo Rahe⁶, Tatiana Branco⁷, Fernando Ramírez⁸.

¹ Biólogo, analista de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health;

² Farmacêutica, gerente de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health;

³ Farmacêutico, analista de Economic Modelling na ORIGIN Health;

⁴ Biomédico, Líder de Economic Modelling na ORIGIN Health;

⁵ Biomédica, *head* da unidade de Health Economics na ORIGIN Health;

⁶ Médico, líder de área terapêutica na Biogen;

⁷ Médica, diretora médica na Biogen;

⁸ Administrador de empresas, diretor de *External Affairs* na Biogen;

1. Resumo executivo

Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

Contexto: A ataxia de Friedreich (AF) é a forma mais comum de ataxia hereditária, representando cerca de metade dos casos. Trata-se de uma doença genética, neurodegenerativa e progressiva, geralmente com início na infância ou adolescência, caracterizada por comprometimento da coordenação motora, fraqueza muscular, perda de sensibilidade e propriocepção, além de alterações na fala. Com a progressão da doença, muitos pacientes desenvolvem incapacidades significativas ainda em idade jovem, incluindo perda da marcha, frequentemente culminando em dependência de cadeira de rodas, além de outras manifestações sistêmicas, como cardiomiopatia, diabetes mellitus, escoliose e alterações auditivas e visuais. A cardiomiopatia associada à AF representa uma das principais causas de mortalidade nesses pacientes. No contexto do sistema de saúde brasileiro, o manejo da AF é desafiador, em parte devido à ausência de um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) específico no Sistema Único de Saúde (SUS), o que pode impactar a padronização do cuidado e o acesso a abordagens terapêuticas direcionadas. Devido ao caráter multissistêmico e progressivo da AF, os pacientes frequentemente necessitam de acompanhamento por equipes multidisciplinares especializadas, capazes de manejar suas diversas manifestações clínicas ao longo do tempo. Essas limitações estruturais contribuem para um prognóstico desfavorável e se refletem na menor sobrevida observada no país em comparação com estimativas internacionais. Historicamente, o manejo da ataxia de Friedreich era restrito a abordagens de suporte e tratamento das complicações, sem terapias aprovadas com indicação específica para a doença. Esse cenário começou a se modificar com o desenvolvimento do Skyclarys™ (omaveloxolona), o primeiro medicamento aprovado com indicação específica para a ataxia de Friedreich por agências regulatórias internacionais e pela ANVISA. A omaveloxolona atua em vias relacionadas à fisiopatologia da doença, sendo indicada para o tratamento de pacientes adultos e adolescentes com 16 anos ou mais diagnosticados com ataxia de Friedreich.

Título/pergunta: Skyclarys™ (omaveloxolona) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos e adolescentes (≥ 16 anos) com AF?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

População-alvo: Pacientes adultos e adolescentes com ≥ 16 anos de idade com AF.

Tecnologia: Skyclarys™ (omaveloxolona).

Comparadores: Sem restrição de comparador.

Local de utilização da tecnologia: Ambiente domiciliar.

Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS): Skyclarys™ (omaveloxolona) foi avaliado pela agência de ATS do Canadá e França com recomendação favorável.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até junho de 2025 nas bases *The Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE via Pubmed e LILACS. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dados especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: A revisão sistemática incluiu quatro publicações que avaliaram a eficácia e segurança da omaveloxolona em pacientes com ataxia de Friedreich (AF) com idade ≥16 anos, incluindo estudos do programa clínico MOXIe (partes I e II) e seu estudo de extensão, além de uma análise comparativa utilizando dados do registro de história natural FACOMS. De forma geral, os resultados demonstraram que a omaveloxolona promove benefício clínico ao retardar a progressão da doença, evidenciado por melhora ou menor deterioração nos escores da escala mFARS e em desfechos funcionais relacionados à mobilidade, destreza manual e atividades da vida diária. Os dados do estudo de extensão indicam manutenção do efeito ao longo do tempo, com análises exploratórias sugerindo potencial maior benefício quando o tratamento é iniciado em fases mais precoces da doença. A comparação com dados de história natural do FACOMS reforçou esse efeito ao demonstrar menor progressão clínica entre pacientes tratados. Em termos de segurança, a omaveloxolona apresentou perfil aceitável, com eventos adversos predominantemente leves e manejáveis, ocorrendo principalmente nas fases iniciais do tratamento. Em conjunto, as evidências

apontam que a terapia pode contribuir para desacelerar a progressão clínica da AF, com potencial impacto positivo na funcionalidade e na qualidade de vida dos pacientes.

Qualidade da evidência:

mFARS	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
PGIC	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
CGIC	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
T25-FW	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
FA-ADL	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Frequência de quedas	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

mFARS: *modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*; PGIC: *Patient Global Impression of Change*; CGIC: *Clinician Global Impression of Change*; T25-FW: *Timed 25-foot walk test*; FA-ADL: *Activities of Daily Living*.

Síntese de informações econômicas: A análise de custo-utilidade foi desenvolvida com base em um modelo de regressão que simula a progressão contínua da doença por meio do escore clínico mFARS, permitindo projetar desfechos ao longo de um horizonte temporal de vida (lifetime). Foram considerados exclusivamente custos médicos diretos, com aplicação de taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, conforme diretrizes metodológicas nacionais. Os resultados demonstraram que a omaveloxolona proporciona ganho incremental de 0,42 anos de vida e 0,57 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ), em comparação ao cenário sem tratamento específico. Esse benefício clínico foi acompanhado por um custo incremental de R\$ 7.779.385, resultando em uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 13.662.186 por AVAQ ganho. As análises de sensibilidade determinística e probabilística confirmaram a robustez do modelo, com maior influência de parâmetros relacionados ao efeito terapêutico, utilidade e permanência em tratamento. Complementarmente, foi realizada uma análise de impacto orçamentário com horizonte temporal de 5 (cinco) anos, estruturada a partir de um modelo epidemiológico para estimativa da população elegível e projeção da adoção progressiva da tecnologia. A análise considerou apenas custos diretos e não aplicou taxa de desconto, conforme recomendado pelas diretrizes brasileiras. Os resultados indicaram incremento progressivo dos custos ao longo do período, com impacto incremental acumulado de R\$ 1.238.430.455 no cenário base. Nas análises de cenário, o impacto variou entre R\$ 741.637.564 (market-share mínimo) e R\$ 1.733.447.460 (market-share máximo), refletindo diferentes níveis de incorporação e difusão da tecnologia no SUS. Em conjunto, as análises indicam que Skyclarys™ (omaveloxolona) oferece benefícios clínicos relevantes em uma condição sem terapias modificadoras disponíveis no SUS, com impacto orçamentário associado à introdução e expansão do acesso ao tratamento na população elegível.

Considerações finais: Skyclarys™ (omaveloxolona) apresenta eficácia e perfil de segurança consistentes no tratamento da ataxia de Friedreich, com evidências de efeito na trajetória clínica da doença, incluindo modificação do curso natural. Os dados demonstram melhora ou menor deterioração das funções neurológicas, além de redução da taxa de progressão e preservação da funcionalidade ao longo do tempo, no contexto de uma doença caracterizada por declínio progressivo. Adicionalmente, reforçando o compromisso da Biogen com a inovação e o aprimoramento do cuidado no Sistema Único de Saúde (SUS) para pacientes com doenças raras, a empresa pretende apresentar à CONITEC o programa ALLCARE como suporte complementar à organização da linha de cuidado para pacientes com ataxia de Friedreich elegíveis ao tratamento com Skyclarys, **sujeito à negociação específica e acordo prévio formal com o Ministério da Saúde**. A iniciativa visa apoiar a jornada do paciente e qualificar o cuidado, com suporte organizacional, geração de evidência de mundo real e fortalecimento dos centros de referência, em alinhamento aos princípios do SUS e sem interferência na autonomia médica. Com isso, busca-se traduzir o valor clínico de Skyclarys em benefício concreto para os pacientes e para o sistema de saúde.

Sumário

1.	Parecer Técnico-Científico.....	3
2.	Resumo executivo	4
3.	Lista de siglas e abreviações.....	9
4.	Lista de tabelas.....	11
5.	Lista de figuras.....	13
1.	Contexto	14
1.1	Objetivo do parecer	14
1.2	Identificação da proposta.....	14
1.3	Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	14
2.	Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia	17
2.1	Visão geral da doença	17
2.2	Epidemiologia.....	18
2.3	Fisiopatologia	19
2.4	Manifestações	23
2.5	Diagnóstico.....	25
2.5.1	Avaliação clínica	26
2.5.2	A importância dos estudos de história natural da doença para contextualizar os estudos clínicos	28
2.6	Classificação da doença.....	29
2.7	Impacto da doença.....	30
2.8	Tratamento.....	31
2.9	Necessidades médicas não atendidas.....	34
3.	Descrição da tecnologia proposta	36
3.1	Ficha Técnica	36
3.2	Mecanismo de ação	37
3.3	Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)	38
3.4	Posicionamento no mercado atual	40
4.	Descrição das tecnologias alternativas	43
5.	Evidências científicas.....	44
5.1	Questão do Estudo	44
5.1.1	Intervenção.....	44
5.1.2	População	44

5.1.3	Comparação.....	45
5.2	Estratégia de busca	45
5.2.1	Fontes de dados	45
5.2.2	Vocabulário controlado	45
5.3	CrITÉrios de seleÇão e exclusão dos artigos.....	49
5.4	Sele�o e extra�o.....	49
5.4.1	Avalia�o do risco de viés.....	50
5.4.2	Qualidade da evidência	51
5.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	51
5.5.1	Descri�o dos estudos selecionados	52
5.5.2	Análise da qualidade da evidência	76
6.	Avalia�o econômica.....	78
6.1	Introdu�o	78
6.2	Métodos	79
6.2.1	Popula�o alvo	79
6.2.2	Interven�o.....	79
6.2.3	Comparadores	79
6.2.4	Perspectiva	79
6.2.5	Horizonte temporal e dura�o do ciclo	79
6.2.6	Taxa de desconto.....	80
6.2.7	Desfechos considerados no modelo.....	80
6.2.8	Modelo econômico.....	80
6.2.9	Principais pressupostos do modelo.....	81
6.2.10	Dados clínicos.....	82
6.2.11	Mortalidade.....	90
6.2.12	Comorbidades	96
6.2.13	Eventos adversos	97
6.2.14	Dados de utilidade	98
6.2.15	Custos de aquisi�o de Skyclarys TM (omaveloxolona).....	100
6.2.16	Custo de medicamentos concomitantes.....	101
6.2.17	Custos do manejo de eventos adversos.....	101
6.2.18	Custos de manejo por estados de saúde	101
6.2.19	Caracteriza�o da incerteza	102
6.3	Resultados	103
6.3.1	Análise de custo-utilidade	103

6.3.2	Análise de sensibilidade determinística (DSA)	104
6.3.3	Análise de sensibilidade probabilística (PSA)	105
7.	Impacto orçamentário	107
7.1	Introdução	107
7.2	Métodos	107
7.2.1	População alvo	107
7.2.2	Intervenção	108
7.2.3	Comparadores	108
7.2.4	Perspectiva	108
7.2.5	Horizonte temporal	108
7.2.6	Taxa de desconto	108
7.2.7	População elegível	108
7.2.8	Dados de custo	110
7.2.9	Market-share	110
7.3	Resultados	111
7.3.1	Impacto orçamentário – cenário base	111
7.3.2	Impacto orçamentário – cenário market-share mínimo	112
7.3.3	Impacto orçamentário – cenário market-share máximo	113
8.	Considerações finais	114
9.	Referências bibliográficas	118
ANEXO 1.	DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – SKYCLARYS™	129
ANEXO 2.	PREÇO - SKYCLARYS™	130
ANEXO 3.	BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	131
ANEXO 4.	FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS	132
ANEXO 5.	ESTUDOS EXCLUÍDOS	134
ANEXO 6.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE	135
ANEXO 7.	MICROCUSTEIO	137
ANEXO 8.	RACIONAL CUSTOS RECORRENTES E CUSTOS ÚNICOS POR ESTADO DE SAÚDE	138
ANEXO 9.	DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE	139

2. Lista de siglas e abreviações

AF	Ataxia de Friedreich
ALT	Alanina aminotransferase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARP	Todos os pacientes randomizados
ATP	Adenosina trifosfato
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
AST	Aspartato aminotransferase
BNP	Peptídeo natriurético cerebral
CDA	<i>Canada's Drug Agency</i>
CGIC	<i>Clinician Global Impression of Change</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DP	Desvio padrão
EA	Eventos adversos
EAG	Eventos adversos graves
ECs	Ensaio clínico
ECRs	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EP	Erro padrão
FA-ADL	<i>Activities of Daily Living</i>
FACOMS	<i>Friedreich Ataxia Clinical Outcome Measures Study</i>
FARA	<i>Friedreich's Ataxia Research Alliance</i>
FARS	<i>Friedreich's Ataxia Rating Scale</i>
FAS	Conjunto de análise completo
FDA	<i>U.S. Food and Drugs Administration</i>
FSS	<i>Fatigue Severity Scale</i>
GAA	Guanina-adenina-adenina
GPX4	Glutathione peroxidase 4
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
GSH	Glutathione reduzida
GSTs	<i>Global Statistical Tests</i>
IC	Intervalo de confiança
ITT	Intenção de tratar

KEAP1 Proteína 1 associada ao ECH tipo Kelch

LILACS Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

LS *Least square*

MAFs Fibrossarcoma musculoaponeurótico

mFARS *modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*

MMRM Modelo misto de medidas repetidas

NH História natural

NICE *National Institute for Health and Care Excellence*

NRF2 Fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2

Omar Omaveloxolona

PAC Planejamento antecipado de cuidados

PBO Placebo

PCDT Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PCR *Polymerase chain reaction*

PGIC *Patient Global Impression of Change*

RARAS Rede Nacional de Doenças Raras

ROS Espécies reativas de oxigênio

SF-36 *Health survey Update*

SUS Sistema Único de Saúde

SNH População NH de sensibilidade

TEM Teste de esforço máximo

T25-FW *Timed 25-foot walk test*

9-HPT *9-hole peg test*

3. Lista de tabelas

Tabela 1. Prevalência da AF em diferentes regiões do mundo.....	18
Tabela 2. Visão geral dos quatro domínios da escala mFARS.	27
Tabela 3. Recomendações e indicação das melhores práticas para o manejo da AF.	32
Tabela 4. Ficha técnica de Skyclarys™.	36
Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.	44
Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.	46
Tabela 7. Estratégias de busca.	48
Tabela 8. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.	50
Tabela 9. Estudos incluídos para análise.....	52
Tabela 10. Resumo dos artigos incluídos.	54
Tabela 11. Relatos de eventos adversos ao longo do estudo.	60
Tabela 12. Variação média da carga de trabalho máxima a partir do <i>baseline</i> até o final do tratamento (12 semanas).....	61
Tabela 13. Resultados de mFARS ao longo do estudo.	61
Tabela 14. Resultados dos desfechos secundários com análise <i>post hoc</i> comparando dados do <i>baseline</i> com o final do tratamento em 48 semanas.	66
Tabela 15. EAs e EAs graves reportados por ambos os grupos.....	67
Tabela 16. Desfechos de segurança ao longo do estudo de extensão.	70
Tabela 17. Resultados das análises primárias de mFARS (desfecho primário).	74
Tabela 18. Resultados das análises primárias de mFARS (desfechos secundários).	75
Tabela 19. Mudança na pontuação de mFARS nas populações de sensibilidade.....	76
Tabela 20. Classificação da qualidade da evidência.....	77
Tabela 21. Características da análise de custo-utilidade.	78
Tabela 22. Parâmetros da modelagem linear	85
Tabela 23. Variação Cumulativa no mFARS por População na Análise de Pareamento por Escore de Propensão.	87
Tabela 24. Variação Cumulativa no mFARS por População na Análise de Pareamento por Escore de Propensão.	88
Tabela 25. Descontinuação de tratamento.....	89
Tabela 26. Parâmetros das Distribuições de Sobrevida Global e Métricas de AIC/BIC	92
Tabela 27. Razões de Risco (HR) por Estágio de Incapacidade e Estadiamento de Ataxia.	93
Tabela 28. HR com base no mFARS.....	94
Tabela 29. Prevalência de comorbidades por idade.	97

Tabela 30. Taxa de eventos adversos.....	98
Tabela 31. Parâmetros da regressão da utilidade.....	99
Tabela 32. Desutilidade de evento adverso.....	99
Tabela 33. Parâmetros de custo e cálculos da embalagem de Skyclarys™ (omaveloxolona)..	100
Tabela 34. Parâmetros da dose de tratamento.	100
Tabela 35. Custo do manejo de eventos adversos.....	101
Tabela 36. Custos considerados no modelo econômico.....	102
Tabela 37. Resultado da análise de custo-utilidade.....	103
Tabela 38. Os 10 parâmetros mais impactantes nos resultados.	104
Tabela 39. resultados consolidados da PSA.	106
Tabela 40. Características da análise de impacto orçamentário	107
Tabela 41. Dados epidemiológicos para a população elegível.....	110
Tabela 42. População elegível por ano da análise.	110
Tabela 43. Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário base (R\$).	111
Tabela 44. Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário market-share mínimo (R\$).	112
Tabela 45. Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário market-share máximo (R\$).	113

4. Lista de figuras

Figura 1. Representação esquemática da fisiopatologia da AF.	20
Figura 2. Alterações moleculares observadas na AF.	22
Figura 3. Progressão dos sintomas da AF.	23
Figura 4. Anormalidades esqueléticas comuns na AF.	24
Figura 5. Fluxo do diagnóstico da AF.	26
Figura 6. Mecanismo de ação de Skyclarys™ (omaveloxolona).	38
Figura 7. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	52
Figura 8. Alteração média do mFARS ao longo do tempo.	62
Figura 9. Diagrama das populações incluídas na análise primária.	73
Figura 10. Estrutura do modelo desenvolvido.	80
Figura 11. Progressão de mFARS para pacientes em uso de placebo comparado a pacientes em tratamento Omav.	85
Figura 12. Sobrevida Global (Kaplan-Meier) e Distribuições Ajustadas para a População Total de Ataxia de Friedreich em Indelicato et al. (2023) (74).	91
Figura 13. Curvas de sobrevivência para pacientes em uso de placebo.	95
Figura 14. Curva de sobrevivência para pacientes em Omav.	95
Figura 15. Diagrama de tornado.	104
Figura 16. Plano de Custo-Efetividade.	105
Figura 17. Funil epidemiológico.	109
Figura 17. Risco de viés dos ECRs segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i>	133

1. Contexto

1.1 Objetivo do parecer

Skyclarys™ (omaveloxolona) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Ataxia de Friedreich (AF)
Tratamento da AF em pacientes adultos e adolescentes ≥ 16 anos de idade.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-utilidade de Skyclarys™ (omaveloxolona) no tratamento da AF em pacientes adultos e adolescentes ≥ 16 anos de idade.

1.2 Identificação da proposta

☒ Incorporação

☐ Nova apresentação de medicamento já disponível

1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A ataxia de Friedreich (AF) é a ataxia hereditária mais comum, correspondendo a aproximadamente 50% dos casos. Trata-se de uma doença genética, neurodegenerativa e progressiva, caracterizada por comprometimento da coordenação motora, fraqueza muscular, perda de sensibilidade e propriocepção, além de alterações da fala. Os sintomas geralmente têm início na infância ou adolescência e evoluem de forma progressiva, levando a incapacidades significativas ainda em idade jovem, incluindo perda da deambulação, alterações visuais e auditivas, além do desenvolvimento de complicações como diabetes mellitus e escoliose. A perda da deambulação ocorre, em mediana, cerca de 11,5 anos após o início dos sintomas, refletindo a rápida progressão do declínio funcional ainda em fase jovem e produtiva da vida. A AF também está associada a comprometimento cardíaco, que representa a principal causa de mortalidade nesses pacientes, sendo responsável por aproximadamente dois terços dos óbitos. Os casos mais frequentes envolvem insuficiência cardíaca ou arritmias, com idade média de óbito em torno de 36,5 anos (variando de 12 a 87 anos). Dados nacionais corroboram esse

cenário, com descrição de idade média de óbito de aproximadamente 33 anos em coorte brasileira (Campinas), evidenciando a gravidade e a evolução progressiva da doença. (1,2)

Ao longo da evolução da doença, os pacientes enfrentam impacto significativo, não apenas pela redução da expectativa de vida, mas também pelo comprometimento progressivo da funcionalidade e da qualidade de vida. Os impactos permeiam sua vida social, emocional e de saúde mental (3,4), refletindo na urgência de um protocolo terapêutico eficaz.

Além de se tratar de uma condição sem cura, a ataxia de Friedreich enfrenta, no Brasil, desafios adicionais relacionados à ausência de um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Essa lacuna pode impactar a padronização do cuidado e o acesso a abordagens terapêuticas direcionadas para o manejo da doença. (5) Além disso, mesmo para o manejo dos sintomas da doença, considerando a natureza multissistêmica, complexa e progressiva da AF, os pacientes atendidos necessitam de centros ou profissionais de saúde especializados, englobando equipe multidisciplinar experiente para realizar o manejo adequado das diferentes manifestações clínicas da doença a longo prazo. Esses fatores contribuem para o prognóstico desfavorável da doença. (5–7) No contexto brasileiro, dados disponíveis indicam sobrevida média em torno de 33 anos, inferior à observada em outras coortes internacionais, estimada em aproximadamente 37 anos, refletindo a gravidade e a progressão da doença. (2)

Diante deste cenário, tornam-se evidentes os desafios enfrentados pelos pacientes com AF no Brasil, especialmente no contexto do SUS. Dessa forma, há uma necessidade médica não atendida na disponibilidade de um tratamento específico e eficaz que retarde a progressão da doença, que seja capaz de oferecer aos pacientes com AF a oportunidade de manter funcionalidade e qualidade de vida por períodos mais prolongados.

Historicamente, não havia terapias aprovadas com indicação específica para a AF, sendo o manejo limitado a abordagens paliativas. No entanto, esse panorama começou a mudar com o desenvolvimento e aprovação do Skyclarys™ (omaveloxolona), o primeiro medicamento com indicação específica para o tratamento da AF, aprovado pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), pela *European Medicines Agency* (EMA) e, mais recentemente, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). (8,9)

Skyclarys™ (omaveloxolona) atua diretamente na fisiopatologia da doença por meio da ativação da via Nrf2, promovendo restauração do equilíbrio redox, melhora da função mitocondrial e redução da inflamação celular. Estudos clínicos mostraram que o tratamento com

omaveloxolona resulta em **retardo estatisticamente significativo na progressão da doença**, com melhora na escala mFARS (*Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*), que avalia a função neurológica e motora desses pacientes. (8,9)

Assim, **Skyclarys™ (omaveloxolona)**, **único medicamento com aprovação regulatória para AF, se apresenta como uma alternativa terapêutica inovadora e transformadora** com potencial para modificar o curso natural da AF. Sua incorporação ao SUS representa uma oportunidade estratégica para ampliar o acesso ao tratamento, melhorar os desfechos clínicos e promover maior qualidade de vida aos pacientes acometidos por essa condição rara e debilitante.

Além disso, reforça-se a importância de iniciativas que apoiem a organização da linha de cuidado e o acompanhamento adequado desses pacientes no SUS, como o ALLCARE, programa que visa contribuir para a qualificação do cuidado, sem interferência na autonomia médica, conforme apresentado no item 1.5.

2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia

2.1 Visão geral da doença

A Ataxia de Friedreich (AF) é uma doença hereditária ultrarrara, de padrão autossômico recessivo, que acomete predominantemente crianças e adultos jovens. Sua principal característica clínica é a neurodegeneração progressiva do sistema nervoso, resultando em manifestações neurológicas como ataxia, perda da coordenação, perda sensorial, disartria, disfunção visual e perda auditiva. (1,5,10,11)

Os sintomas da AF geralmente se iniciam entre os 5 (cinco) e 20 anos de idade, embora haja registros de casos com início fora dessa faixa etária. A progressão da doença é contínua e debilitante, levando à perda da deambulação e ao confinamento à cadeira de rodas aproximadamente 15 anos após o início dos sintomas, em média, entre 25 e 30 anos de idade. Nesse estágio, os pacientes, ainda em idade jovem, perdem a autonomia funcional e passam a depender de cuidados assistenciais contínuos, gerando um impacto negativamente significativo na qualidade de vida e na dinâmica familiar. (1,7,12)

A expectativa de vida dos pacientes com AF é, em média, de 40 anos, variando conforme a idade de início dos sintomas e do desenvolvimento de comorbidades associadas, como o diabetes *mellitus* e a cardiomiopatia. Dados epidemiológicos indicam que a idade média ao óbito é de aproximadamente 36 anos, sendo as doenças cardíacas — especialmente insuficiência cardíaca e arritmias — as principais causas de morte. (1,5,6,10) Corroborando esses achados, um estudo retrospectivo envolvendo 61 pacientes com AF que vieram a óbito mostrou que a maioria dos óbitos ocorreu entre os 16 e 45 anos, com a idade média de 37 anos. A disfunção cardíaca foi a causa mais comum de morte, sendo responsável por 59% de todos os casos, enquanto 27% das mortes não estavam relacionadas a causas cardíacas. A análise também revelou que a idade mediana ao óbito foi significativamente menor entre os pacientes que faleceram por complicações cardíacas (26 anos), em comparação àqueles que morreram por outras causas (41 anos). (13)

O panorama brasileiro é ainda mais impactante. Em estudo conduzido em um centro de pesquisa em São Paulo, estimou-se que a média de sobrevida dos pacientes brasileiros é de

aproximadamente 33 anos. Abaixo da média global. As principais causas de óbitos na população brasileira estavam relacionados a desfechos cardíacos (58%), pulmonares (25%) e, surpreendentemente, cetoacidose (8%), seguido por sepse (8%). Estes dois últimos refletem a necessidade urgente de adotar um manejo adequado para estes pacientes no sistema de saúde do país.(2)

2.2 Epidemiologia

Segundo a *Friedreich’s Ataxia Research Alliance* (FARA) estima-se que a doença afete 15.000 pessoas em todo o mundo, com prevalência mundial estimada para a população branca variando entre 1 caso a cada 20.000 e 50.000 habitantes. (10,14) A doença afeta homens e mulheres igualmente, porém, é mais comum na população branca, uma vez que estudos indicam o surgimento da mutação responsável pela doença na população europeia. (1)

Estudos populacionais reforçam essa distribuição. Em Portugal, uma análise baseada em dados de 1994 a 2004 estimou a prevalência da AF em 1 caso para cada 100.000 habitantes. (15)

No Brasil, devido a natureza tri-híbrida de nossa formação (europeia, africana e ameríndia), os dados mais recentes indicam prevalências menores para a AF no país. Um estudo conduzido por Machado *et al.*, 2024 estimou prevalência de 0,367 casos a cada 100.000 habitantes no estado de São Paulo além de apresentar um levantamento comparativo das estimativas globais (Tabela 1). (16) Outro estudo realizado no Rio Grande do Sul, com dados de 1997 a 2007, apontou uma prevalência mínima de 0,2 casos de AF a cada 100.000 habitantes. (17)

Tabela 1. Prevalência da AF em diferentes regiões do mundo.

Região	Prevalência cada 100 mil habitantes
Portugal	1
Sudeste dos Estados Unidos	5
Norte e Leste dos Estados Unidos	0,4
Rússia	0,3
Finlândia	0,13

Grécia	0,9
Pádua, Itália	0,6
Estados Unidos	1-2
Cuba	0,04
Japão	0,1

Fonte: adaptado de Machado, 2024 (16) e Coutinho, 2013 (15). Dados de prevalência estimada apresentados para cada 100.000 habitantes. AF: ataxia de Friedreich.

Uma vez dada a condição rara da doença, acredita-se que a falta de familiaridade da condição possa contribuir para um subdiagnóstico de pacientes no Brasil. De acordo com o inquérito epidemiológico da Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS), foram reportados 14 diagnósticos de AF em diferentes regiões do Brasil desde 2018 (onze deles de etnia branca e três pardos), com um óbito. (18) Dentre estes 14 diagnósticos, dez foram confirmados e quatro estão sob investigação. A maioria dos diagnósticos (n= 7) foram obtidos por investigações etiológicas moleculares, e a maior parte deles (n = 6) realizados pelo SUS. (18) Os números estão abaixo da incidência média da população e podem refletir dificuldades diagnóstica, especialmente, em regiões mais interioranas do país. Fato este que pode ser corroborado pelo alto índice de doenças recessivas no Nordeste associado a uma forte cultura de casamentos consanguíneos. (19,20)

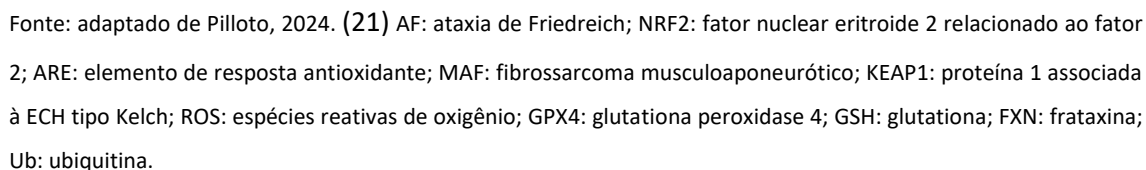
Esses dados reforçam o caráter ultrarraro da AF e evidenciam a importância de políticas públicas voltadas à identificação precoce, manejo especializado e incorporação de terapias específicas para essa população.

2.3 Fisiopatologia

A AF é causada por uma mutação no gene *FXN (FRDA)*, localizado na região centromérica do cromossomo 9q (9q13-21.1). Essa mutação leva à redução ou ausência da expressão da proteína *frataxina*, essencial para a função mitocondrial. A frataxina está presente em todos os tecidos do organismo, com maior concentração no sistema nervoso central, coração e células beta pancreáticas. Sua principal função está relacionada à regulação da homeostase do ferro

Na ausência ou deficiência da frataxina, ocorre acúmulo de ferro nas mitocôndrias. Esse ferro, ao reagir com o oxigênio, gera radicais livres, promovendo estresse oxidativo e comprometendo a homeostasia redox. Como consequência, há redução na produção de ATP e aumento da morte celular, especialmente nos tecidos com maior demanda energética e maior expressão de frataxina

Figura 1. Representação esquemática da fisiopatologia da AF.



Em condições fisiológicas, o *Fator Nuclear Eritroide 2 Relacionado ao Fator 2* (Nrf2) citoplasmático, responsável pela regulação de diversos genes, está ligado à Proteína 1 associada ao ECH tipo Kelch (KEAP1), por meio de ubiquitinação (1, 2 da

Figura 1). Quando em condições de estresse oxidativo, o NRF2 se desprende e migra para o núcleo celular (3 da

Figura 1), onde se emparelha com Proteínas do Fibrossarcoma Musculoaponeurótico (MAFs) e ativa a transcrição de genes de resposta ao estresse oxidativo, pela ligação com sequências do Elemento de Resposta Antioxidante (ARE) (4 da

Figura 1). Na AF, os baixos níveis de frataxina e a redução dos *clusters* de ferro-enzima tornam as mitocôndrias disfuncionais, além de aumentar a quantidade de ferro dentro das mitocôndrias, resultando na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) (1, 2 da

Figura 1). Além disso, por meio de mecanismos ainda desconhecidos, há uma redução na translocação de NRF2 ao núcleo celular (3, 4 da

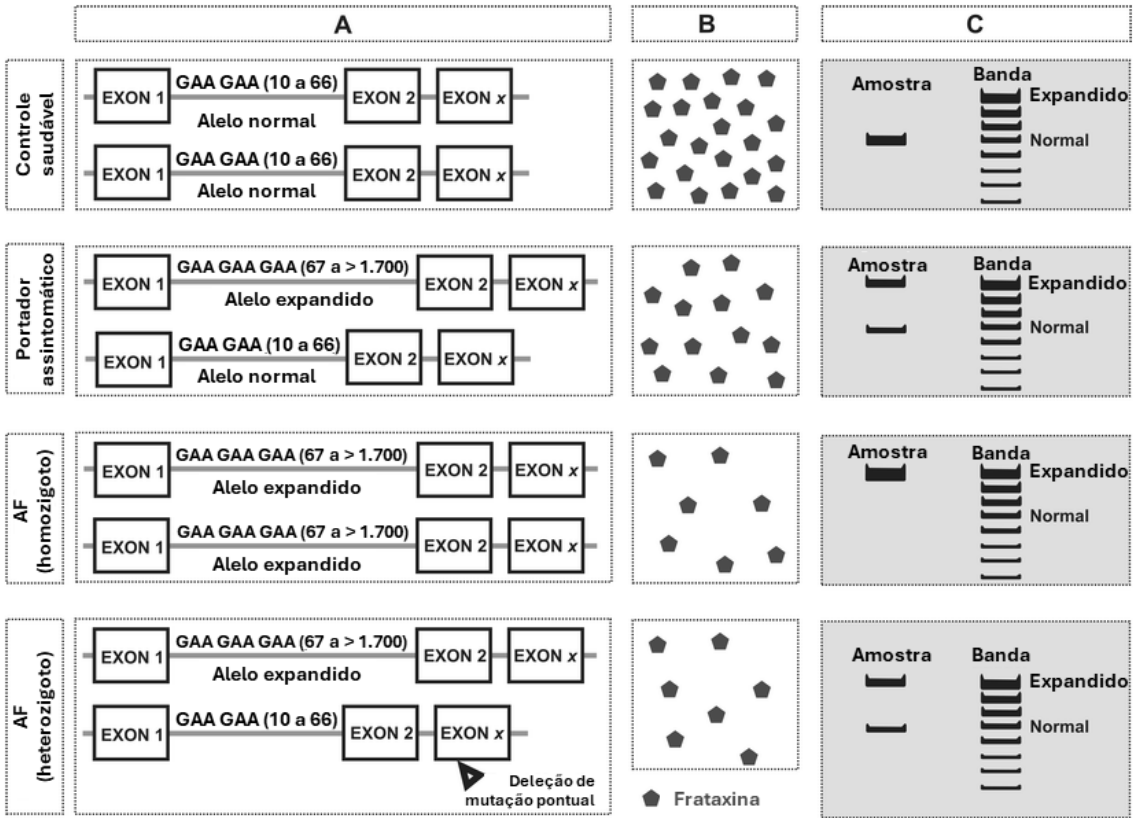
Figura 1), o que leva à diminuição dos níveis de Glutathione Peroxidase 4 (GPX4), responsável por prevenir a ferroptose e atuar como antioxidante quando utilizado à Glutathione Reduzida (GSH) para prevenir a peroxidação lipídica das membranas (5 da

Figura 1). Por fim, eventos a jusante causam um aumento na inflamação e na produção de ROS, intensificando o estresse oxidativo e a ferroptose, levando à morte celular. (21)

A mutação mais comum na AF é a expansão repetida do trinucleotídeo guanina-adenina-adenina (GAA), englobando 96% dos casos de AF. Esta mutação ocorre normalmente no primeiro éxon do gene *FXN* (Figura 2). (22) Em indivíduos sem a mutação, tal sequência de bases nitrogenadas pode se repetir de 7 a 34 vezes, enquanto na AF existem de 66 a 1.700 repetições do

trinucleotídeo, o que leva à redução da transcrição do gene *FXN* através do seu silenciamento e, consequentemente, redução na produção de *frataxina*. Há evidências de que maiores expansões de GAA, especialmente no alelo menor, estão associadas a início mais precoce dos sintomas, além de progressão mais rápida da fraqueza muscular, maior frequência de cardiomiopatia e arreflexia em membros superiores. (1,5,10,21)

Figura 2. Alterações moleculares observadas na AF.



Fonte: adaptado de Abrahão, 2015. (23) A coluna A mostra as alterações no nível do DNA, a coluna B representa a quantidade de frataxina produzida e a coluna C mostra o resultado de *polymerase chain reaction* (PCR) de longo alcance usada comumente no diagnóstico de ataxia de Friedreich (AF).

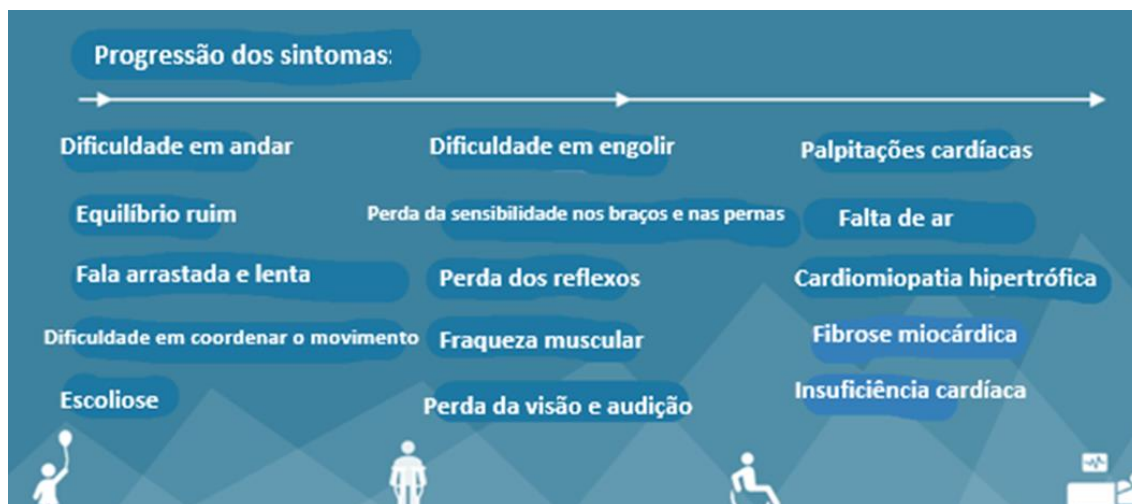
A grande maioria dos pacientes com AF (96%) são homozigotos para a mutação de expansão de trinucleotídeo GAA. Os demais pacientes são heterozigotos compostos, com a expansão de GAA em um alelo e uma mutação pontual ou deleção (*missense*, *nonsense*, intrônica ou exônica) em outro alelo. Pacientes com mutações *missense*, na qual ocorre uma substituição de par de bases

que altera a produção de um aminoácido, e que pode, por consequência, causar mudança na função da proteína, apresentam sintomas leves a moderados, enquanto os demais tipos sofrem com sintomas graves. Até o momento foram descritas na literatura científica mundial 17 mutações pontuais diferentes causadoras de AF. (1,5,21,24)

2.4 Manifestações

A AF é considerada uma doença multissistêmica, caracterizada por manifestações clínicas neurológicas e não neurológicas que se agravam progressivamente ao longo do tempo. Os sintomas da AF podem se manifestar antes dos 25 anos de idade (fenótipo clássico), geralmente associados a maior gravidade e maior risco de complicações cardíacas e endócrinas. Em casos de início após essa faixa etária configura-se o fenótipo de início tardio, que tende a apresentar progressão mais lenta. (5,6,16) A Figura 3 ilustra a progressão típica dos sinais e sintomas da AF ao longo dos anos, destacando os principais marcos clínicos e funcionais da doença.

Figura 3. Progressão dos sintomas da AF.



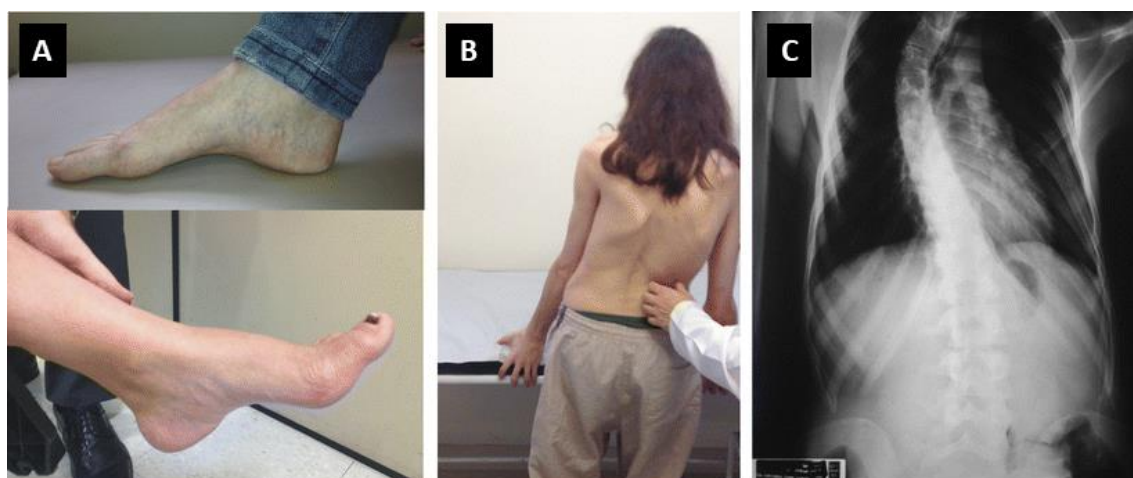
Fonte: *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*. (25) AF: Ataxia de Friedreich.

A degeneração progressiva dos sistemas neuroanatômicos provocada pela AF é responsável pelos primeiros sinais neurológicos da doença, que se manifestam por meio de dificuldades na marcha, comprometimento do equilíbrio e disartria (fala lenta e arrastada). Com o avanço do quadro clínico, os sintomas se intensificam, incluindo disfagia, fadiga, fraqueza muscular, arreflexia e perda sensorial (auditiva, visual e tátil). Esses comprometimentos resultam na perda

da capacidade de realizar atividades cotidianas e da deambulação, levando à dependência de cadeira de rodas, fator que impacta negativamente a qualidade de vida dos pacientes. Nessa fase, também são comuns espasmos musculares dolorosos e a necessidade de suporte nutricional por métodos alternativos, devido à progressiva dificuldade de alimentação. (5,6,16).

A escoliose de grau intermediário a grave está presente em aproximadamente 90% dos pacientes com o fenótipo clássico da AF. Em indivíduos com início tardio dos sintomas, a escoliose tende a ser leve ou pode não se manifestar. Embora nem sempre seja progressiva, a escoliose apresenta maior probabilidade de evolução quando os sintomas da AF surgem antes dos 10 anos de idade e a curvatura da coluna se desenvolve antes dos 15 anos. Outro achado ortopédico frequente é o pé cavo, caracterizado por um arco plantar anormalmente elevado e rígido, que acomete entre 55% e 75% dos pacientes. Essa condição pode comprometer negativamente a funcionalidade dos pés, impactando a mobilidade e a qualidade de vida (Figura 4). (5,26)

Figura 4. Anormalidades esqueléticas comuns na AF.



Fonte: adaptado de Abrahão, 2015. (23) AF: ataxia de Friedreich. A: paciente com AF apresentando pé cavo; B e C: paciente com AF apresentando escoliose.

Os sistemas sensoriais visual, auditivo e não proprioceptivo também apresentam comprometimento na AF. No sistema visual, observa-se perda de acuidade decorrente de atrofia óptica e redução da espessura da camada de fibras nervosas da retina, associadas à degeneração das células ganglionares. No sistema auditivo, ocorre perda auditiva caracterizada por

neuropatia auditiva, sem comprometimento do tônus auditivo primário. Adicionalmente, há manifestações como urgência urinária e dor neuropática, atribuídas à degeneração de fibras nervosas sensoriais periféricas. (5,27)

Nos estágios mais avançados da doença, é comum a manifestação de sintomas cardíacos, incluindo palpitações, cardiomiopatia hipertrófica e insuficiência cardíaca. A disfunção cardíaca representa aproximadamente 60% da mortalidade associada à AF, podendo se apresentar de diversas formas, como anormalidades na repolarização da onda T, hipertrofia ventricular esquerda concêntrica, que pode evoluir para fibrose miocárdica e arritmias, e insuficiência cardíaca, esta última sendo a causa mais prevalente de óbito, responsável por cerca de 30% dos casos fatais. (5,28)

Os pacientes com AF podem ainda desenvolver diabetes *mellitus* (estima-se que de 10% a 30% dos pacientes desenvolvem essa comorbidade). (29) Na AF, o diabetes *mellitus* se manifesta como do tipo 1 que requer insulina ou do tipo 2 resistente à insulina, sendo mais comum uma forma intermediária entre os tipos. O diabetes em pacientes com fenótipo clássico também está associado a maior gravidade genética, sendo o diabetes um fator de risco independente para função neurológica mais afetada na AF. (5,27)

2.5 Diagnóstico

Segundo o consenso da *European Federation of Neurological Societies/European Academy of Neurology (EFNS/ENS)*, sobre diagnóstico e manejo das ataxias crônicas em adultos (2014), a AF, por se tratar de uma doença autossômica recessiva, deve ser investigada em casos de irmãos afetados com pais não afetados e/ou em famílias com histórico de consanguinidade. No entanto, é importante destacar que, em determinados casos, pode não haver histórico familiar aparente, o que não exclui a possibilidade diagnóstica. (30)

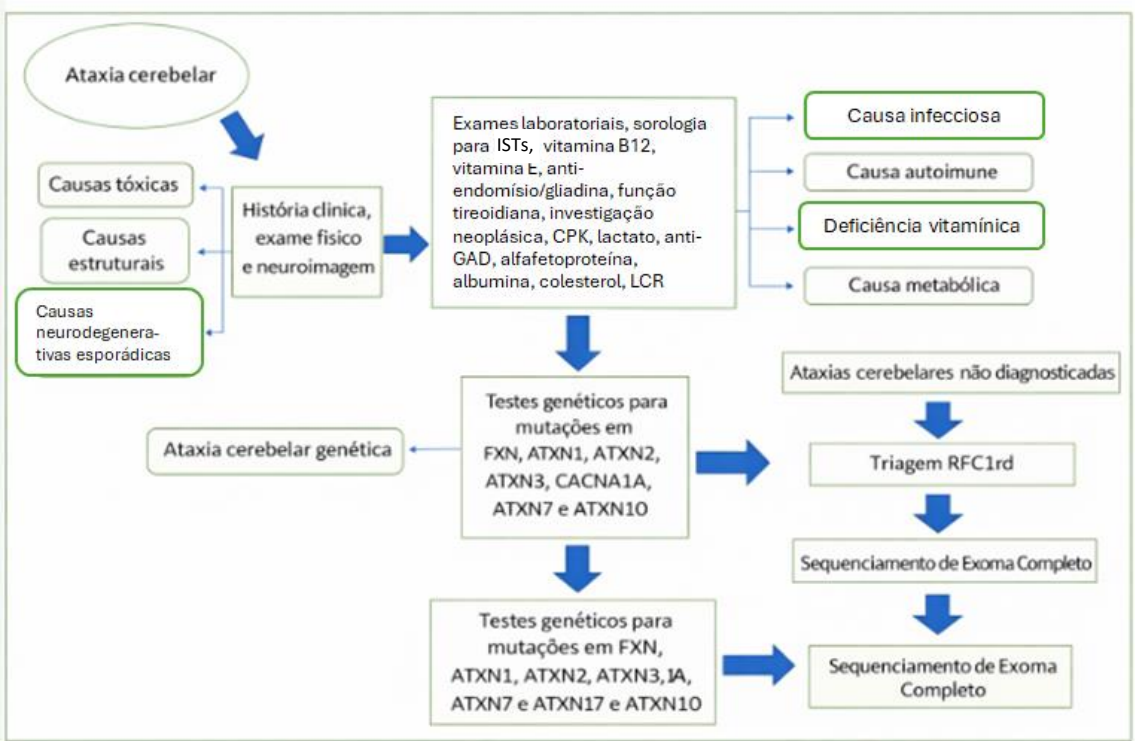
Em casos com histórico familiar sugestivo, recomenda-se a realização de análise genética para mutações no gene *FXN* (FRDA), associada a exames laboratoriais, incluindo dosagem de colestanol, vitamina E, colesterol, albumina, creatina quinase e alfa-fetoproteína. Adicionalmente, indicam-se estudos de condução nervosa (eletroneuromiografia) e avaliação oftalmológica. (30)

Na ausência de histórico familiar, recomenda-se a investigação clínica detalhada, incluindo avaliação de possíveis disfunções autonômicas. Caso não haja achados sugestivos, está indicada

a realização de exames de neuroimagem, associados a exames laboratoriais, para exclusão de causas adquiridas de ataxia, seguida de investigação específica para ataxia de Friedreich. Adicionalmente, em pacientes com idade de início inferior a 45 anos, recomenda-se a triagem abrangente para ataxias recessivas, com o objetivo de confirmar o diagnóstico. (30)

O fluxo do diagnóstico da AF encontra-se descrito na Figura 5.

Figura 5. Fluxo do diagnóstico da AF.



Fonte: Novis, 2024. (31)AF: ataxia de Friedreich; DST: doença sexualmente transmissível, CPK: creatina fosfoquinase, anti-GAD: anti- descarboxilase do ácido glutâmico; LCR: líquido cefalorraquidiano; RFC1rd: distúrbios relacionados à subunidade 1 do Fator de Replicação C; ATXN: ataxia; CACNA1A: subunidade alfa-1A do canal de cálcio dependente de voltagem

2.5.1 Avaliação clínica

A progressão da doença é clinicamente avaliada por meio de escalas de avaliação como a *Friedreich Ataxia Rating Scale modified* (mFARS). Essa escala têm a capacidade de mensurar a

maioria das características relevantes para os pacientes com AF, e, além disso, é sensível as mudanças ocorridas ao longo da progressão da doença. (32)

A **Friedreich's Ataxia Rating Scale (FARS)** é uma escala internacionalmente validada para avaliação do estado clínico e da progressão da AF. A escala é composta por cinco subescalas (Seções A a E), que mensuram aspectos funcionais relacionados à função bulbar, coordenação dos membros superiores e inferiores, sistema nervoso periférico e estabilidade vertical. Com o objetivo de focar exclusivamente nas habilidades funcionais, foi desenvolvida a versão modificada da escala, denominada mFARS. Essa versão apresenta melhores propriedades psicométricas, reduzindo a subescala bulbar de quatro para dois itens e excluindo os cinco itens referentes ao sistema nervoso periférico. A pontuação total é obtida pela soma das subescalas, sendo o valor máximo de 125 pontos para a FARS e 93 pontos para a mFARS. Quanto maior a pontuação, maior a gravidade da doença ou pior a função neurológica Tabela 2.

Tabela 2. Visão geral dos quatro domínios da escala mFARS.

Seção	Avaliação	Nº de Avaliações	Avaliações
Coordenação do Membro Superior	Coordenação dos braços e mãos e tremores	10 avaliações com pontuação 0 – 36	• Teste dedo a dedo (<i>esquerdo/direito</i>) • Teste dedo ao nariz (<i>esquerdo/direito</i>) • Teste de dismetria – tocar um alvo (<i>esquerdo/direito</i>) • Movimentos alternados rápidos (<i>esquerdo/direito</i>) • Teste de batida de dedos (<i>esquerdo/direito</i>)
Estabilidade Vertical	Capacidade de se sentar, se levantar e caminhar	9 avaliações com pontuação 0 – 36	• Postura sentada • Postura (<i>olhos abertos/fechados e pés juntos/separados</i>) • Marcha • Marcha em tandem • Postura em tandem e postura com pé dominante
Coordenação do Membro Inferior	Coordenação do movimento e função dos membros inferiores	4 avaliações com pontuação 0 – 16	• Teste de deslizar calcanhar ao joelho (<i>esquerdo/direito</i>) • Teste de batida do calcanhar ao joelho (<i>esquerdo/direito</i>)
Função do Bulbo	Força na fala, na tosse e na face	4 avaliações com pontuação 0 – 11	• Forçar a tosse • Fala espontânea (repetir frases específicas) • Atrofia da língua • Atrofia facial

Fonte: Subramony, 2005. mFARS: *Friedreich's Ataxia Rating Scale modified*. (33)

O impacto na pontuação da mFARS pode variar significativamente conforme o estágio da doença. Por exemplo, uma alteração de apenas um ponto pode representar a transição entre caminhar sem auxílio e caminhar com ajuda, com desvios ou quedas ocasionais. Da mesma forma, pode indicar a progressão de quedas raras para múltiplas quedas semanais. Portanto, **pequenas variações na pontuação podem refletir mudanças clínicas relevantes na funcionalidade do paciente e impactando diretamente sua qualidade de vida**, reforçando a sensibilidade da escala para monitoramento da progressão da doença. (33–37) **A mFARS é utilizada em ensaios clínicos em andamento e recentemente concluídos**, evidenciando sua aplicabilidade e relevância na avaliação de intervenções terapêuticas. (36)

Existem ainda outras escalas utilizadas para monitorar os pacientes com AF, como o *Functional disability staging*, o *Friedreich's Ataxia activities of daily living* (FA-ADL – resultados relatados pelo paciente) e o *the 25-foot walk test* (T25-WT). (36) O **FA-ADL** é uma escala que reúne informações sobre a vida diária dos pacientes com AF, no intuito de avaliar o estado funcional e a qualidade de vida do paciente ao longo do tempo. (38) O **T25-WT** é uma medida acurada da deambulação que reflete a atividade da vida diária dos pacientes com AF, ou seja, é uma medida representativa da mobilidade funcional. (39) Destaca-se que a relação entre a mFARS com essas e outras escalas de avaliação da AF, já está bem estabelecida na literatura para avaliação dos pacientes. (36)

2.5.2 A importância dos estudos de história natural da doença para contextualizar os estudos clínicos

Observa-se que uma das principais limitações inerentes ao estudo clínico em doenças raras diz respeito ao número de pacientes e a necessidade de superar o desafio do desenho metodológico desses estudos clínicos na obtenção adequada de dados de segurança e eficácia do tratamento. (40) Uma das principais perguntas ao observar os estudos clínicos na área é: “Por que não continuar com um ECR quando a medicação apresenta sinais de melhora de quadro clínico?”. Um dos principais pontos relatados diz respeito ao compromisso ético para com uma população de estudo bastante limitada. (41) Diante deste contexto e embate ético, no qual há a possibilidade de utilização do medicamento pelo grupo que iniciou o estudo como placebo, destaca-se enquanto alternativa para comparação de dados de eficácia, a utilização de estudos de história natural.

Há um indubitável valor científico agregado aos estudos de história natural em doenças genéticas raras, em especial, porque estes permitem compreender a progressão da patologia e guiar o desenvolvimento de terapias efetivas. (42) Dentre as principais contribuições de um estudo de história natural para o desenvolvimento de estudos clínicos, encontram-se: localização de pacientes da população-alvo do estudo; compreender os resultados obtidos comparando-os ao curso e estabelecimento de sintomatologia, incluindo-se desfechos médicos (ex.: razões de hospitalização), observador (ex.: dados de cuidadores), pacientes (ex.: qualidade de vida) e performance (ex.: testes funcionais); desenvolvimento de biomarcadores funcionais que atestem a eficiência medicamentosa; bem como, a utilização destes dados como controle externo. (43) Esta prática é bem-estabelecida no contexto de doenças raras, uma vez que a eficácia do medicamento pode utilizar como contrapartida estes dados. Exemplos para este uso incluem estudos que envolveram a comparação da eficácia medicamentosa para a Doença Muscular de Duchenne (44,45), mucopolissacaridose tipo VII (número de amostras de três pacientes)(46) e doença de Fabry. (47) Desta forma, a prática não é incomum no contexto de doenças genéticas raras, não podendo ser atribuído a esta um demérito quanto às evidências científicas observadas nestes estudos clínicos que utilizam dados de bancos de dados de história natural.

Em relação à AF, O *Friedreich's Ataxia Clinical Outcome Measures Study* (FACOMS) constitui o principal estudo de história natural da AF e representa uma das mais relevantes bases de dados longitudinais disponíveis para essa condição. O registro reúne um grande número de pacientes acompanhados prospectivamente, com avaliações padronizadas de função neurológica, progressão da doença e qualidade de vida. Em cenários de doenças raras, nos quais a realização de ensaios clínicos com grandes amostras ou comparadores ativos pode ser limitada, bases robustas de história natural como o FACOMS desempenham papel central ao possibilitar análises comparativas por meio de métodos de pareamento de dados. Dessa forma, o uso do FACOMS constitui um importante controle externo que permite contextualizar os resultados observados em estudos clínicos, contribuindo para uma avaliação mais abrangente da eficácia de novas terapias e fortalecendo a interpretação clínica dos desfechos observados. (37).

2.6 Classificação da doença

Rodden *et al.*, 2023 publicaram recentemente uma classificação de gravidade da AF. De acordo com a classificação, a AF pode ser dividida em AF de início precoce (com início de sintomas em torno de zero a sete anos), AF de início típico (com início dos sintomas em torno de oito a 14

anos), AF de início intermediário (com início dos sintomas em torno de 15 a 24 anos) e AF de início tardio (com início dos sintomas com idade superior a 24 anos). (5)

Com base nessa classificação, uma coorte (estudo EFACTS) publicada em 2024, com dados de 11 centros em sete países europeus de pacientes geneticamente confirmados para AF, reportou 20,1% dos pacientes com AF de início precoce, 40,7% de início típico, 23,1% de início intermediário e 15,7% AF de início tardio. (28)

2.7 Impacto da doença

A AF é uma doença neurológica rara, progressiva e altamente incapacitante, que geralmente se manifesta na infância ou adolescência. O início precoce dos sintomas, aliado à ausência de terapias eficazes capazes de retardar a progressão da doença ou reverter o quadro clínico, agrava significativamente a condição, impondo uma carga substancial sobre os pacientes, suas famílias e o sistema de saúde. (7,48) O impacto na qualidade de vida de pacientes com AF está relacionado à necessidade precoce de suporte para mobilidade, como uso de bengala, andador ou cadeira de rodas, frequentemente já na adolescência ou no início da vida adulta. Adicionalmente, esses pacientes podem necessitar de intervenções cirúrgicas, como correção de escoliose ou deformidades nos pés, bem como de acompanhamento clínico regular e, em alguns casos, internações hospitalares. O monitoramento contínuo inclui a realização periódica de exames laboratoriais e avaliações cardiológicas, como ecocardiograma, para detecção e acompanhamento de complicações, incluindo diabetes mellitus e comprometimento cardíaco. (3,4) Além disso, à medida que a doença progride, torna-se progressivamente mais desafiador para familiares e cuidadores manejar as demandas do tratamento de pacientes com AF, frequentemente exigindo a necessidade de cuidados domiciliares remunerados ou institucionalização para suporte de longo prazo. (4)

De acordo com estimativas do *Global Burden of Disease (GBD) Study 2021*, as doenças do neurônio motor (MNDs) foram responsáveis por aproximadamente 1.040.565 anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) globalmente em 2021 (intervalo de incerteza 95% UI: 963.064 a 1.123.956 DALYs) decorrentes de incapacidade e morte prematura atribuíveis a essas condições. Esse total representa cerca de 1,0% do total de DALYs atribuídos a todas as doenças neurológicas naquele ano. Para tanto, em termos de tendência ao longo do tempo, o número absoluto de DALYs atribuídos a MND aumentou substancialmente desde 1990, passando de aproximadamente 506.146 DALYs naquela época para os valores atuais. No Brasil, embora não

haja nenhuma indicação específica de DALYs para doenças de neurônios motores, segundo o estudo, o Brasil apresentou um aumento substancial em DALYs gerais de doenças neurológicas de cerca de 1.610,65 por 100 000 em 1990 para aproximadamente 42.024,59 por 100.000 em 2021. Esses números refletem o impacto direto dessas condições na população. (49)

Em revisão sistemática conduzida por Buesch *et al.* (2022), foram identificados 12 estudos realizados em diferentes regiões do mundo que reportaram avaliações de qualidade de vida por pacientes com AF. (7) Os resultados desta análise indicaram baixa qualidade de vida, com baixas pontuações em todos os domínios dos questionários aplicados, sendo “função física” a mais impactada. Um dos estudos de coorte incluídos na revisão observou ainda uma piora da qualidade de vida ao longo do curso da doença, representado por uma redução mínima anual de 0,02 pontos nos domínios avaliados. No estudo de Pérez-Flores *et al.* (2020), envolvendo 62 pacientes com AF da Espanha, foi avaliada a qualidade de vida por meio de um questionário curto de saúde. Os pacientes obtiveram pontuações médias significativamente menores em todos os domínios avaliados, incluindo “funcionamento social”, “aspectos emocionais” e “saúde mental” (p-valor < 0,005 para todos), quando comparado com indivíduos saudáveis. (48)

Ainda na revisão de Buesch *et al.* (2022), foram descritos dois estudos de 2013 que relataram a utilização de recursos de saúde e custos relacionados, por pacientes dos EUA e Canadá, do Reino Unido e Alemanha. Os maiores custos relatados pelos pacientes são referentes a custos não-médicos diretos, como na prestação de cuidados (cuidados domiciliares ou instituições de cuidados de longo prazo) e custos indiretos, como perda de produtividade. No Reino Unido, a média de custo médico direto para um paciente com AF foi de 3.230 GBP, que aumentou para 18.774 GBP quando os custos não relacionados à saúde (como suporte ao cuidador), custos indiretos e custos de emprego foram considerados. Nos EUA, os maiores custos foram com cuidados domiciliares, seguidos pela residência em instituições de cuidados de longo prazo, enquanto no Canadá, a residência nestas instituições foi a de maior custo. (7)

2.8 Tratamento

Atualmente, não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) estabelecido para orientar o manejo da ataxia de Friedreich no Sistema Único de Saúde (SUS). Adicionalmente, a única terapia com indicação específica para a doença foi recentemente registrada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), evidenciando a limitação de opções terapêuticas disponíveis no país.

A AF permanece como uma doença incurável, para a qual, até recentemente, as opções terapêuticas disponíveis restringiam-se exclusivamente a abordagens sintomáticas e de suporte multidisciplinar. Essas intervenções não atuam sobre o mecanismo da doença nem modificam sua progressão, sendo destinadas apenas ao manejo dos sintomas, à tentativa de preservação da funcionalidade e da independência pelo maior tempo possível e ao tratamento das complicações associadas, com impacto limitado sobre o curso natural da enfermidade. Corben *et al.* publicaram em 2022 a atualização de um *guideline* com as melhores práticas de manejo clínico da AF, que foi elaborado por 70 médicos especialistas, contando também com a colaboração de pacientes com AF e cuidadores, que forneceram informações relacionadas à perspectiva de vida com a doença. O desenvolvimento do guideline contou com o suporte da Friedreich's Ataxia Research Alliance (FARA), organização norte-americana amplamente reconhecida pelo financiamento de pesquisas voltadas à ao curso natural da AF e à busca por terapias, inclusive curativas. (6) Esse guideline foi atualizado em novembro de 2024, incorporando uma nova recomendação referente ao uso da omaveloxolona, aprovada pelo painel de especialistas. A recomendação indica o uso de omaveloxolona 150 mg/dia em pacientes com AF com ≥ 16 , com base em evidências de benefício neurológico demonstradas em estudo clínico randomizado, que evidenciou melhora significativa no score mFARS em comparação ao placebo, além de dados de extensão que demonstram manutenção do efeito ao longo do tempo. (50)

As principais recomendações deste *guideline* estão descritas na Tabela 3. Destaca-se que, até a introdução dessa terapia, as recomendações farmacológicas disponíveis não constituíam tratamento específico da doença nem apresentavam caráter modificador do seu curso, sendo direcionadas exclusivamente ao manejo das complicações clínicas associadas à AF. (6)

Tabela 3. Recomendações e indicação das melhores práticas para o manejo da AF.

Disfunção do membro superior
Reabilitação intensiva de membros superiores em ambiente clínico.
Condicionalmente considerar imobilização/órteses de membros superiores para indivíduos que apresentem espasticidade, espasmo ou contratura.
Não é recomendado o uso de agentes farmacológicos (baclofeno e toxina botulínica) para manejo da função dos membros superiores em indivíduos com espasticidade e espasmo.

Condicionalmente a estimulação elétrica (mas não a estimulação transcraniana por corrente contínua ou a estimulação magnética transcraniana) para o manejo da função dos membros superiores, em ambiente clínico, mediante avaliação prévia apropriada.

Arritmias

Para arritmias sintomáticas, os medicamentos antiarrítmicos (exceto betabloqueadores) que são negativamente inotrópicos ou são reconhecidos como tendo um alto risco de efeitos pró-arrítmicos não podem ser considerados seguros e devem raramente, ou nunca, ser usados.

Condicionalmente anticoagulação em vez de nenhuma anticoagulação em indivíduos com fibrilação atrial permanente, persistente ou paroxística.

Condicionalmente tentativas de manter um ritmo cardíaco normal em detrimento do controle da frequência em indivíduos com taquiarritmias atriais, e considerar a ablação para aqueles que permanecem gravemente sintomáticos devido a uma taquiarritmia atrial persistente ou paroxismos frequentes de uma taquiarritmia atrial.

Fadiga

Cuidado comportamental (atenção plena, conservação de energia, uso de dispositivos auxiliares, higiene do sono, redução do estresse, terapia cognitivo-comportamental, relaxamento, evitar multitarefa) pode auxiliar no manejo da fadiga.

Atividade física.

Intervenção farmacológica (antioxidantes, antidepressivos) no manejo da fadiga.

Depressão

Condicionalmente o uso de medicamentos antidepressivos em indivíduos que apresentem sintomas de depressão.

Aconselhamento ou terapia em vez de nenhum aconselhamento em indivíduos que apresentam sintomas de depressão.

Mudanças no estilo de vida (exercícios, dieta, atividades sociais) antes ou em conjunto com outras intervenções, incluindo antidepressivos, para indivíduos que apresentam sintomas de depressão

Planejamento antecipado de cuidados (final da vida)

Condicionalmente é recomendado o PAC para pacientes que atingiram a idade adulta, ou que apresentem complicações graves como insuficiência cardíaca, que sofreram uma alteração significativa em sua mobilidade, apresentam disfagia ou barreiras à comunicação; normalmente o PAC é feito em condição de insuficiência cardíaca. O PAC também deve abordar a “futura perda de dignidade”, estabelecendo uma garantia de que os valores e desejos da pessoa sejam respeitados sob os seus cuidados, o que ajudaria a implementar certo grau de controle sobre a doença que muitas vezes está fora do controle do paciente.

Fonte: adaptado de Corben, 2022. (6) AF: ataxia de Friedreich; PAC: planejamento antecipado de cuidados.

2.9 Necessidades médicas não atendidas

A AF é uma doença neurodegenerativa ultrarrara cujos sintomas são progressivos, incapacitantes e irreversíveis. Quanto menor a idade de início dos sintomas maior a progressão e a perda das funções. A doença é caracterizada por comprometimento progressivo da marcha e da coordenação, disartria, disfagia, alterações visuais e auditivas, escoliose e, em estágios mais avançados, cardiomiopatia, principal causa de mortalidade nesses pacientes. Além disso, em média, a perda da deambulação e confinamento à cadeira de rodas ocorre em torno dos 25 e 30 anos, período em que o paciente ainda se encontra em fase jovem e produtiva. Nesse estágio, há perda significativa de autonomia, com necessidade de cuidados assistenciais contínuos, impactando de forma substancial a funcionalidade, a qualidade de vida e a dinâmica familiar. (6,7,12,16,51,52) Essas informações são corroboradas por um recente estudo brasileiro publicado em 2024, em que pacientes com fenótipo clássico perderam a capacidade de deambulação com idade média de 25,7 anos, enquanto pacientes com início tardio dos sintomas, a perda de deambulação foi com idade média de 47,8 anos. (16) É importante destacar que, ao longo da progressão da doença, os pacientes vivenciam perda progressiva da autonomia, incluindo incapacidade de deambulação, comprometimento da fala e perda do controle de funções autonômicas, como a função vesical. Apesar desse declínio funcional significativo, as capacidades cognitivas permanecem preservadas, de modo que os pacientes mantêm plena consciência das limitações impostas pela evolução da doença. (53)

A AF é uma doença incurável e, até recentemente, as opções de manejo se limitavam ao controle da ampla gama de sintomas e complicações associadas, sem qualquer impacto no curso natural da doença. Como consequência, os pacientes enfrentam uma expectativa de vida reduzida, principalmente devido a complicações cardíacas, que representam a principal causa de morte. Tsou *et al.* (2011) avaliaram retrospectivamente dados de 61 pacientes com AF que morreram entre 1993 e 2010, identificando a insuficiência cardíaca congestiva terminal como a principal causa de morte de origem cardíaca. Pacientes que morreram por causas cardíacas faleceram em idades mais jovens (mediana de 26 *versus* 41 anos) e apresentaram duração da doença, em média, dez anos menor do que aqueles que morreram por causas não cardíacas (média de 19,6 *versus* 30,1 anos (p-valor = 0,02), respectivamente). (13)

Atualmente, no Brasil, não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) estabelecido no Sistema Único de Saúde (SUS) que oriente de forma estruturada o manejo da ampla gama de manifestações clínicas da ataxia de Friedreich, tampouco há disponibilização de terapias direcionadas à doença, o que limita de forma significativa as possibilidades de tratamento

desses pacientes. Nesse contexto, as recomendações de manejo tornam-se fortemente dependentes do local de atendimento, resultando em importante heterogeneidade no cuidado. Mesmo no manejo dos sintomas, a natureza multissistêmica e complexa da AF exige acompanhamento por centros ou profissionais de saúde especializados, com atuação de equipe multidisciplinar experiente ao longo de toda a evolução da doença. No entanto, esse nível de cuidado não está amplamente disponível, o que impõe barreiras relevantes ao manejo adequado das diferentes manifestações clínicas e contribui para a progressão não mitigada da doença ao longo do tempo. (5–7)

Nesse cenário, fica evidente os desafios e limitações que os pacientes com AF enfrentam no que se refere ao tratamento da doença no âmbito do SUS. Configura-se, portanto, uma necessidade médica não atendida, caracterizada pela ausência de terapias capazes de atuar na progressão da doença e de modificar sua trajetória clínica. Nesse contexto, a disponibilidade de um tratamento eficaz, capaz de retardar a progressão da AF e preservar a funcionalidade ao longo do tempo, representa uma necessidade crítica para essa população, com potencial de impactar de forma significativa a autonomia e a qualidade de vida dos pacientes. Até recentemente, não havia terapias com indicação específica para a doença. No entanto, esse cenário começou a se modificar com a disponibilidade de medicamento direcionado à fisiopatologia da AF, com evidências de efeito na progressão da doença. (8,9)

Com os avanços no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da AF, foi desenvolvida uma terapia modificadora do curso da doença com enfoque inovador direcionado à fisiopatologia da AF. O Skyclarys™ (omaveloxolona) atua na restauração da homeostasia mitocondrial somada às alterações na ativação do fator de transcrição NRF2, que parece desempenhar papel central na doença. O NRF2 é capaz de se ligar a elementos de resposta antioxidante no DNA, ativando genes que protegem as células contra danos oxidativos. Nesse sentido, a ação do medicamento pode aumentar os níveis desse fator de transcrição. Clinicamente, Skyclarys™ (omaveloxolona) mostrou benefício em desfechos neurológicos e funcionais em pacientes com AF, além de efeitos em biomarcadores associados à doença, incluindo parâmetros do metabolismo lipídico e níveis de ferritina. (5,51)

Skyclarys® (omaveloxolona) é o primeiro e único medicamento aprovado com indicação específica para o tratamento da ataxia de Friedreich pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), pela *European Medicines Agency* (EMA) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (8,9).

Assim, a omaveloxolona se estabelece como uma opção terapêutica inovadora, com efeito na modificação da trajetória clínica da doença, respondendo a uma necessidade médica não atendida no âmbito do SUS.

Nesse sentido, além da incorporação de uma alternativa terapêutica modificadora do curso da doença, destaca-se a relevância de abordagens complementares que contribuam para a organização da linha de cuidado e para o acompanhamento adequado dos pacientes com ataxia de Friedreich no âmbito do SUS.

3. Descrição da tecnologia proposta

Skyclarys™ (omaveloxolona) é um análogo triterpenóide e um potente ativador da NRF2. (54) O medicamento recebeu registro na ANVISA em 11/04/2025. Foi aprovado pelo FDA em 2023 e pela EMA em 2024, ambas com indicação para o uso de omaveloxolona no tratamento da AF em pacientes adultos e adolescentes com 16 anos ou mais. (8,9) As informações completas sobre Skyclarys™ (omaveloxolona) estão na Tabela 4.

3.1 Ficha Técnica

Tabela 4. Ficha técnica de Skyclarys™.

Tipo:	Medicamento.
Tecnologia:	Omaveloxolona.
Nome comercial:	Skyclarys™.
Apresentação:	Cápsulas duras opacas contendo 50 mg de omaveloxolona.
Detentor do registro:	Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.
Fabricante:	Patheon Pharmaceuticals Inc., Cincinnati, Estados Unidos da América.
Nº do registro:	169930009
Data de publicação do registro:	11/04/2025
Validade do registro	04/2035
Indicação aprovada na ANVISA:	Tratamento da ataxia de Friedreich em adultos e adolescentes com ≥ 16 anos de idade.
Indicação proposta:	Tratamento da ataxia de Friedreich em adultos e adolescentes ≥ 16 anos de idade.

Posologia e forma de administração:	150 mg (3 cápsulas de 50 mg cada) uma vez ao dia, ingeridas oralmente de estômago vazio, pelo menos uma hora antes de comer ou duas horas depois de comer, devendo ser engolidas inteiras.
Patente:	PATENTE Nº BR 112014026640-9 COMPOSTOS DERIVADOS DE 2,2-DIFLUOROPROPIONAMIDA DE METIL BARDOXOLONA Prazo de Validade: 20 anos contados a partir de 24/04/2013
Contraindicações:	Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.
Precauções:	Pode causar elevação das transaminases hepáticas (ALT e AST), que devem ser monitoradas antes de iniciar o tratamento, mensalmente durante os primeiros três meses de tratamento e periodicamente a partir de então; pode causar aumento do BNP, marcador da função cardíaca, que também deve ser monitorado antes do início e durante o tratamento; pode causar alterações no colesterol, que deve ser monitorado antes e durante o tratamento, sendo as anomalias lipídicas tratadas de acordo com diretrizes clínicas.
Riscos associados:	Não existem dados sobre a presença de omaveloxolona no leite humano, nem dos seus efeitos na produção de leite e no bebê amamentado, entretanto, não pode ser excluído um risco para o recém-nascido. Portanto, os pacientes devem descontinuar o tratamento durante a amamentação. O uso concomitante de omaveloxolona com inibidores moderados ou fortes da CYP3A4 resulta em aumento clinicamente significativo da exposição de omaveloxolona, o que pode aumentar o risco de reações adversas.
EAs:	Os EAs mais frequentes são elevação de ALT e AST, cefaleia, náusea, fadiga, diarreia, dor orofaríngea, dor lombar, espasmos musculares, síndrome gripal e diminuição do apetite.

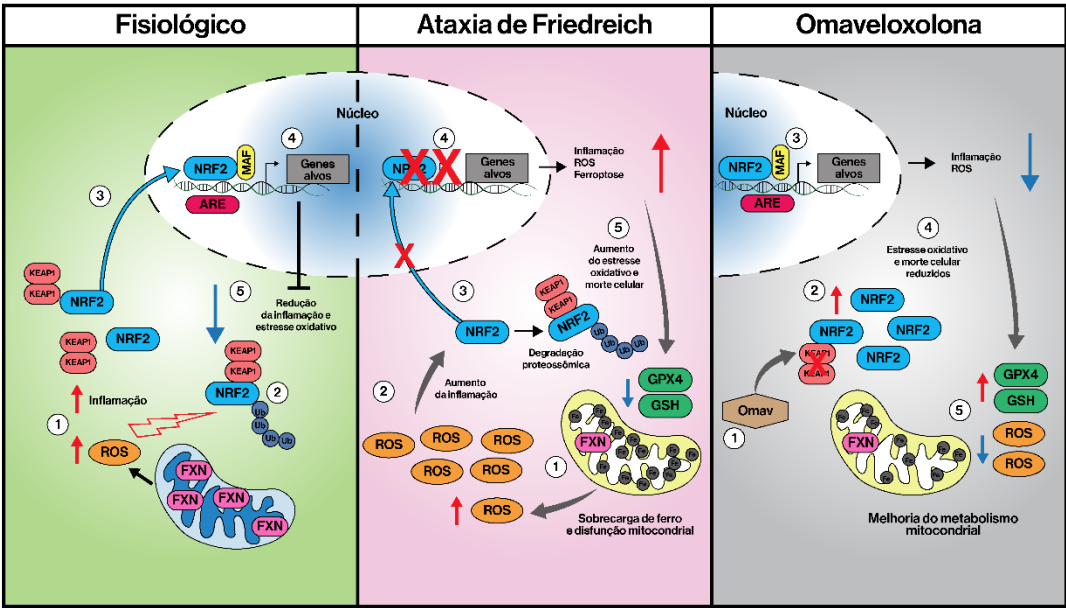
Fonte: Biogen, 2025. (54) AF: ataxia de Friedreich; EAs: eventos adversos; ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; BNP: peptídeo natriurético cerebral.

3.2 Mecanismo de ação

Omaveloxolona é um análogo triterpenoide administrado por via oral, que atua como um potente ativador da via NRF2. O NRF2 é um fator de transcrição que regula muitos aspectos do metabolismo celular e bioenergético, desempenhando um papel importante na restauração da função mitocondrial. Em pacientes com AF, observa-se redução da expressão e da atividade do NRF2, contribuindo para disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e comprometimento energético celular. A omaveloxolona liga-se seletivamente e reversivelmente a KEAP1, que normalmente inibe o NRF2, permitindo a translocação do NRF2 para o núcleo celular e a ativação da transcrição de genes-alvo relacionados à resposta citoprotetora e à homeostase celular.

(Figura 6). Apesar das evidências de sua ação, o mecanismo preciso pelo qual omaveloxolona exerce efeitos terapêuticos em pacientes com AF ainda não está completamente elucidado. (54)

Figura 6. Mecanismo de ação de Skylarys™(omaveloxolona).



Fonte: adaptado de Pilotto, 2024. (21) Painel direito: omaveloxolona (Omav) pode inativar a proteína 1 associada ao ECH semelhante a Kelch (KEAP1) (1), levando ao acúmulo do fator nuclear derivado do eritroide 2 (NRF2) recém-produzido (2), que pode ser translocado para o núcleo e regular a transcrição de seus genes-alvo ligando-se às sequências do elemento de resposta antioxidante (ARE) (3), melhorando assim o estresse oxidativo e inflamatório, e consequentemente, melhorando o metabolismo mitocondrial. ROS: espécies reativas de oxigênio; GPX4: glutathione peroxidase 4; GSH: glutathione; FXN: frataxina; Ub: ubiquitina.

3.3 Recomendação internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)

Skylarys™ (omaveloxolona) foi avaliado pela agência de ATS do Canadá, *Canada's Drug Agency*, com recomendação favorável para o uso do medicamento em pacientes adultos e adolescentes com ≥ 16 anos com AF geneticamente confirmada, pontuação mFARS ≥ 20 e ≤ 80 , sem pé cavo

grave, além de serem deambulantes. (55) Skyclarys™ (omaveloxolona) também foi avaliado e recomendado pela agência de ATS da França, *Haute Autorité de Santé*, para pacientes com ≥ 16 anos de idade com AF. (56)

Como parte do processo de avaliação conduzido pela agência francesa, foi realizado um estudo em condições de vida real com o objetivo de avaliar o uso de omaveloxolona em pacientes com ataxia de Friedreich na França. Nesse contexto, dados provenientes de um programa de acesso precoce reforçam a consistência dos achados observados nos estudos clínicos com omaveloxolona. (91)

aqA análise utilizou a escala SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia), instrumento validado internacionalmente para avaliação da gravidade da ataxia, com pontuação que varia de 0 a 40, na qual valores mais elevados indicam maior comprometimento neurológico. Embora distinta da mFARS, a SARA é amplamente utilizada em contextos clínicos e observacionais, permitindo avaliação complementar da progressão da doença. (91)

Nessa análise, dados coletados pela Banque Nationale de Données Maladies Rares até julho de 2025 incluíram 411 pacientes acompanhados por 83 médicos em 33 centros especializados, correspondendo a aproximadamente 55% dos pacientes com idade ≥ 16 anos registrados na coorte. A população apresentou idade média de início da doença de 17 anos e idade média de 36 anos no início do tratamento (intervalo: 16–78 anos), sendo 38% dos pacientes não deambulantes, indicando maior comprometimento funcional em relação aos estudos pivotais. A gravidade da doença no baseline foi refletida por um escore médio de SARA de 21,7 (DP: 8,7), correspondente a um valor aproximado de mFARS equivalente de 54,6, superior ao observado na população do MOXIe II (mFARS médio de 40,9), evidenciando maior severidade clínica na coorte de vida real. (91)

Ao longo de 12 meses de acompanhamento, observou-se estabilização do escore SARA (variação média de $-0,02$; desvio padrão 2,74; $n=195$), mantendo-se estável após um ano de tratamento. Esse resultado contrasta com a progressão esperada na história natural da doença, estimada em aumento anual médio de aproximadamente 0,82 pontos na coorte EFACTS, podendo alcançar até 1,12 pontos em pacientes deambulantes. Esses achados são consistentes com desaceleração da progressão da doença em contexto de prática clínica, mesmo em uma população com maior gravidade em relação aos estudos pivotais. (91)

Adicionalmente, os escores de qualidade de vida avaliados pelo SF-12 permaneceram estáveis ao longo do período. Em relação à segurança, não houve identificação de novos sinais de risco,

e o perfil observado permaneceu consistente com o previamente descrito para a omaveloxolona. (91)

3.4 Posicionamento no mercado atual

Até o momento, não existem Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados para a ataxia de Friedreich no Brasil, tampouco diretrizes nacionais que orientem de forma estruturada o manejo da doença, resultando em ausência de padronização assistencial para esses pacientes.

No cenário internacional, entretanto, já há diretrizes específicas que contemplam terapias direcionadas à doença. O documento *Clinical Management Guidelines for Friedreich Ataxia* (FRDA), desenvolvido sob coordenação da *Friedreich's Ataxia Research Alliance*, constitui atualmente o principal consenso global para o manejo clínico da ataxia de Friedreich. (50)

A atualização mais recente dessas diretrizes, publicada em novembro de 2024, incorporou formalmente a omaveloxolona como terapia recomendada para pacientes elegíveis. Essa recomendação, aprovada por painel internacional de especialistas, indica o uso de omaveloxolona na dose de 150 mg/dia em pacientes com idade ≥ 16 anos, com base em evidências provenientes de ECRs, duplo-cego e controlado por placebo (MOXIe), que demonstrou melhora estatisticamente significativa no escore mFARS em comparação ao placebo, além de dados de extensão que evidenciam manutenção do efeito ao longo do tempo. (50)

De acordo com esse guideline, a recomendação para o uso da omaveloxolona é classificada como **recomendação forte**, refletindo a consistência dos dados de eficácia clínica disponíveis, um perfil de segurança considerado manejável com monitoramento adequado e evidência de efeito na modificação da trajetória de progressão da doença, conforme avaliado pela escala mFARS. (50)

Nesse contexto, a omaveloxolona passa a ser considerada, nas diretrizes internacionais, como parte do padrão de cuidado (*standard of care*) para pacientes com ataxia de Friedreich com idade ≥ 16 anos elegíveis ao tratamento. (50)

É importante destacar que, diferentemente de abordagens previamente utilizadas na prática clínica, como antioxidantes ou suplementos sem comprovação robusta de eficácia, a omaveloxolona é atualmente a única terapia com evidência clínica consistente demonstrando

impacto na progressão neurológica da doença, conforme evidenciado em ensaios clínicos e análises de longo prazo. (50)

3.5 Iniciativa de Apoio à Organização da Linha de Cuidado – Programa ALLCARE

Considerando a complexidade do manejo da ataxia de Friedreich (AF) e a relevância da organização da linha de cuidado no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), iniciativas complementares podem contribuir para a qualificação do cuidado e para o acompanhamento adequado dos pacientes ao longo de sua jornada assistencial.

O ALLCARE é uma iniciativa da Biogen que visa contribuir para que pacientes com determinadas doenças raras, como Ataxia de Friedreich, atendidos pelo SUS, e com prescrição de terapia da Biogen, apresentem maior adesão ao tratamento, otimizando a sua jornada terapêutica. Também possui a finalidade de capacitar a rede pública para o manejo adequado desses pacientes, considerando as especificidades clínicas de cada doença. Na prática, trata-se de um conjunto de serviços complementares ao fornecimento do medicamento, ofertados pela Biogen, com foco na melhoria da adesão ao tratamento e no suporte à capacitação da rede pública para o manejo adequado desses pacientes.

Caso seja do interesse do Ministério da Saúde, no contexto da incorporação do Skyclarys™ no SUS, a Biogen está disposta a discutir elementos que poderiam integrar um ALLCARE, como, por exemplo, os abaixo relacionados, condicionado a negociação específica com o Ministério da Saúde, sem prejuízo de outros a serem avaliados:

Linha de Cuidado do Paciente

- Apoio às etapas selecionadas à organização da jornada assistencial do paciente do SUS, sem qualquer interferência na prática clínica ou na autonomia do médico assistente, podendo incluir, por exemplo:
 - Apoio na estruturação de fluxos assistenciais entre serviços;
 - Apoio à organização do acompanhamento de parâmetros laboratoriais, conforme rotina definida pelo médico assistente;

- Apoio logístico à aplicação de instrumentos padronizados de avaliação funcional por profissionais de saúde habilitados.

Geração de Evidência do Mundo Real (RWDE)

Estruturação e análise sistemática de dados oriundos da prática assistencial, em estrita conformidade com os requisitos éticos e regulatórios aplicáveis, sem qualquer interferência na condução do tratamento.

Suporte a Centros de Referência

Apoio institucional à organização da linha de cuidado em serviços especializados, em caráter complementar e sem interferência na assistência prestada.

Valor e Aprendizado Sistêmico

Consolidação de aprendizados para contribuir com o aprimoramento da organização do cuidado no sistema de saúde e das políticas públicas.

Ressalta-se que os componentes do ALLCARE aqui indicados são meramente ilustrativos e não representam obrigação ou compromisso da Biogen quanto ao seu fornecimento, estando integralmente sujeitos a negociação específica e acordo prévio formal com o Ministério da Saúde.

4. Descrição das tecnologias alternativas

Até o momento, não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicado para a ataxia de Friedreich no Sistema Único de Saúde (SUS). Dessa forma, não existem terapias incorporadas para a doença que possam ser consideradas comparadores diretos para o Skyclarys® (omaveloxolona), sendo o manejo atualmente limitado a abordagens sintomáticas e de suporte, sem impacto comprovado na progressão da doença.

5. Evidências científicas

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 5).

Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos e adolescentes (≥ 16 anos) com AF.
I - Intervenção	Skyclarys™ (omaveloxolona).
C - Comparação	Sem restrição de comparador.
O - Desfechos	Eficácia: alteração nas pontuações de FARS, mFARS, BARS, ICARS, mICARS, SARA, Barthel Index, Berg Balance Scale, PGIC, CGIC, 9-HPT, T25-FW e FA-ADL, low-contrast letter acuity, sobrevida/progressão de doença, medidas de performance, frequência de quedas e/ou teste esforço máximo. Segurança. Qualidade de vida relacionada à saúde.
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ECRs (fase II e/ou III) e ECs

Fonte: elaboração própria. AF: ataxia de Friedreich, FARS: *Friedreich’s Ataxia Rating Scale*; mFARS: *modified Friedreich’s Ataxia Rating Scale*; BARS: *Brief Ataxia Rating Scale*; ICARS: *International Cooperative Ataxia Rating Scale*; mICARS: *modified International Cooperative Ataxia Rating Scale*; PGIC: *Patient Global Impression of Change*; CGIV: *Clinician Global Impression of Change*; 9-HPT: *9-hole peg test*; T-25-FW: *timed 25-foot walk test*; FA-ADL: *Activities of Daily Living*; ECRs: ensaios clínicos randomizados; ECs: ensaios clínicos.

Pergunta: Skyclarys™ (omaveloxolona) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos e adolescentes (≥ 16 anos) com AF?

5.1.1 Intervenção

Skyclarys™ (omaveloxolona).

5.1.2 População

Pacientes adultos e adolescentes com ≥ 16 anos de idade com AF.

5.1.3 Comparação

Sem restrição de comparador.

Até o momento, não há PCDT publicado para a ataxia de Friedreich no SUS, tampouco medicamentos padronizados para o manejo da doença. Dessa forma, não foi estabelecida restrição de comparador na presente análise.

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram Skyclarys™ (omaveloxolona) para o tratamento da AF em pacientes adultos e adolescentes ≥ 16 anos de idade. As buscas eletrônicas foram realizadas até junho de 2025 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase (Anexo 3).

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.

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 6). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 7.

Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção
PUBMED	(("Friedreich Ataxia"[Mesh] OR "Friedreich Ataxia" OR "Ataxia, Friedreich" OR "Ataxias, Friedreich" OR "Friedreich Ataxias" OR "Friedreich Disease" OR "Disease, Friedreich" OR "Friedreich Familial Ataxia" OR "Ataxia, Friedreich Familial" OR "Familial Ataxia, Friedreich" OR "Friedreich Hereditary Ataxia" OR "Ataxia, Friedreich Hereditary" OR "Hereditary Ataxia, Friedreich" OR "Friedreich Hereditary Spinal Ataxia" OR "Friedreich Spinocerebellar Ataxia" OR "Ataxia, Friedreich Spinocerebellar" OR "Spinocerebellar Ataxia, Friedreich" OR "Friedreich's Ataxia" OR "Ataxia, Friedreich's" OR "Friedreich's Disease" OR "Disease, Friedreich's" OR "Friedreich's Familial Ataxia" OR "Ataxia, Friedreich's Familial" OR "Familial Ataxia, Friedreich's" OR "Friedreich's Familial Ataxia" OR "Friedreich's Hereditary Ataxia" OR "Ataxia, Friedreich's Hereditary" OR "Ataxias, Friedreich's Hereditary" OR "Friedreich's Hereditary Ataxia" OR "Friedreich's Hereditary Ataxias" OR "Hereditary Ataxia, Friedreich's" OR "Hereditary Ataxias, Friedreich's" OR "Friedreich's Hereditary Spinal Ataxia" OR "Hereditary Spinal Ataxia, Friedreich" OR "Hereditary Spinal Ataxia, Friedreich's" OR "Hereditary Spinal Sclerosis" OR "Hereditary Spinal Scleroses" OR "Scleroses, Hereditary Spinal" OR "Spinal Scleroses, Hereditary" OR "Spinal Sclerosis, Hereditary" OR "Sclerosis, Hereditary Spinal")	("omaveloxolone"[Supplementary Concept] OR "omaveloxolone" OR "N-(11-cyano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptmethyl-10,14-dioxo-1,3,4,5,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahydro-2H-picen-4a-yl)-2-2-difluoropropionamide" OR "RTA 408" OR "RTA-408" OR "skyclarys"))
LILACS	(("Ataxia de Friedreich" OR "Doença de Friedreich" OR "Esclerose Espinal Hereditária" OR "Esclerose Espinhal Hereditária" OR "Friedreich Ataxia")	("omaveloxolona" OR "omaveloxolone" OR "N-(11-cyano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptmethyl-10,14-dioxo-1,3,4,5,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahydro-2H-picen-4a-yl)-2-2-difluoropropionamide" OR "RTA 408" OR "RTA-408" OR "skyclarys"))

BIBLIOTECA COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Friedreich Ataxia] explode all trees #2 "Friedreich Ataxia" OR "Hereditary Spinal Scleroses" OR "Friedreich's Disease" OR "Familial Ataxia, Friedreich" OR "Scleroses, Hereditary Spinal" OR "Ataxia, Friedreich's" OR "Friedreichs Familial Ataxia" OR "Hereditary Ataxia, Friedreich's" OR "Friedreich's Hereditary Spinal Ataxia" OR "Spinal Sclerosis, Hereditary" OR "Ataxia, Friedreich" OR "Friedreich's Hereditary Ataxia" OR "Disease, Friedreich" OR "Disease, Friedreich's" OR "Hereditary Ataxia, Friedreich" OR "Friedreichs Hereditary Ataxia" OR "Friedreich's Ataxia" OR "Hereditary Ataxias, Friedreich's" OR "Friedreich's Familial Ataxia" OR "Hereditary Spinal Sclerosis" OR "Ataxia, Friedreich Hereditary" OR "Friedreich Hereditary Ataxia" OR "Ataxia, Friedreich Familial" OR "Ataxia, Friedreich Spinocerebellar" OR "Friedreich Ataxias" OR "Ataxia, Friedreich's Familial" OR "Ataxia, Friedreich's Hereditary" OR "Friedreich Disease" OR "Familial Ataxia, Friedreich's" OR "Hereditary Spinal Ataxia, Friedreich" OR "Friedreich's Hereditary Ataxias" OR "Spinal Scleroses, Hereditary" OR "Hereditary Spinal Ataxia, Friedreich's" OR "Friedreich Hereditary Spinal Ataxia" OR "Sclerosis, Hereditary Spinal" OR "Friedreich Spinocerebellar Ataxia" OR "Ataxias, Friedreich's Hereditary" OR "Spinocerebellar Ataxia, Friedreich" OR "Friedreich Familial Ataxia" OR "Ataxias, Friedreich" #3 #1 OR #2	#4 "omaveloxolone" OR "N-(11-cyano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptamethyl-10,14-dioxo-1,3,4,5,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahydro-2H-picen-4a-yl)-2-2-difluoropropionamide" OR "RTA 408" OR "RTA-408" OR "skylarys"
EMBASE	('friedreich ataxia'/exp OR 'friedreich ataxia' OR 'ataxia, friedreich' OR 'friedreich disease' OR 'friedreich marie disease' OR 'friedreich syndrome' OR 'friedreich's ataxia' OR 'hereditary ataxia, spinal' OR 'hereditary spinal ataxia' OR 'spinal ataxia, hereditary' OR 'spinal hereditary ataxia' OR 'spinal heredoataxia' OR 'syndrome, friedreich')	('omaveloxolone'/exp OR 'n (11 cyano 2, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a heptamethyl 10, 14 dioxo 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b octadecahydropicen 4a yl) 2, 2 difluoropropanamide' OR 'n (2 cyano 3, 12 dioxo 28 noroleana 1, 9 (11) dien 17 yl) 2, 2 difluoropropanamide' OR 'omaveloxolone' OR 'rta 408' OR 'rta408' OR 'skylarys')

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

Tabela 7. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Friedreich Ataxia"[Mesh] OR "Friedreich Ataxia" OR "Ataxia, Friedreich" OR "Ataxias, Friedreich" OR "Friedreich Ataxias" OR "Friedreich Disease" OR "Disease, Friedreich" OR "Friedreich Familial Ataxia" OR "Ataxia, Friedreich Familial" OR "Familial Ataxia, Friedreich" OR "Friedreich Hereditary Ataxia" OR "Ataxia, Friedreich Hereditary" OR "Hereditary Ataxia, Friedreich" OR "Friedreich Hereditary Spinal Ataxia" OR "Friedreich Spinocerebellar Ataxia" OR "Ataxia, Friedreich Spinocerebellar" OR "Spinocerebellar Ataxia, Friedreich" OR "Friedreich's Ataxia" OR "Ataxia, Friedreich's" OR "Friedreich's Disease" OR "Disease, Friedreich's" OR "Friedreich's Familial Ataxia" OR "Ataxia, Friedreich's Familial" OR "Familial Ataxia, Friedreich's" OR "Friedreichs Familial Ataxia" OR "Friedreich's Hereditary Ataxia" OR "Ataxia, Friedreich's Hereditary" OR "Ataxias, Friedreich's Hereditary" OR "Friedreichs Hereditary Ataxia" OR "Friedreich's Hereditary Ataxias" OR "Hereditary Ataxia, Friedreich's" OR "Hereditary Ataxias, Friedreich's" OR "Friedreich's Hereditary Spinal Ataxia" OR "Hereditary Spinal Ataxia, Friedreich" OR "Hereditary Spinal Ataxia, Friedreich's" OR "Hereditary Spinal Sclerosis" OR "Hereditary Spinal Scleroses" OR "Scleroses, Hereditary Spinal" OR "Spinal Scleroses, Hereditary" OR "Spinal Sclerosis, Hereditary" OR "Sclerosis, Hereditary Spinal") AND ("omaveloxolone"[Supplementary Concept] OR "omaveloxolone" OR "N-(11-cyano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptmethyl-10,14-dioxo-1,3,4,5,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahydro-2H-picen-4a-yl)-2-2-difluoropropionamide" OR "RTA 408" OR "RTA-408" OR "skylarys"))

Resultados: 51 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Ataxia de Friedreich" OR "Doença de Friedreich" OR "Esclerose Espinal Hereditária" OR "Esclerose Espinhal Hereditária" OR "Friedreich Ataxia") AND ("omaveloxolona" OR "omaveloxolone" OR "N-(11-cyano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptmethyl-10,14-dioxo-1,3,4,5,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahydro-2H-picen-4a-yl)-2-2-difluoropropionamide" OR "RTA 408" OR "RTA-408" OR "skylarys"))

Resultados: 0 títulos.

COCHRANE

▪ **BUSCA SIMPLES**

#1 MeSH descriptor: [Friedreich Ataxia] explode all trees

#2 "Friedreich Ataxia" OR "Hereditary Spinal Scleroses" OR "Friedreich's Disease" OR "Familial Ataxia, Friedreich" OR "Scleroses, Hereditary Spinal" OR "Ataxia, Friedreich's" OR "Friedreichs Familial Ataxia" OR "Hereditary Ataxia, Friedreich's" OR "Friedreich's Hereditary Spinal Ataxia" OR "Spinal Sclerosis, Hereditary" OR "Ataxia, Friedreich" OR "Friedreich's Hereditary Ataxia" OR "Disease, Friedreich" OR "Disease, Friedreich's" OR "Hereditary Ataxia, Friedreich" OR "Friedreichs Hereditary Ataxia" OR "Friedreich's Ataxia" OR "Hereditary Ataxias, Friedreich's" OR "Friedreich's Familial Ataxia" OR "Hereditary Spinal Sclerosis" OR "Ataxia, Friedreich Hereditary" OR "Friedreich Hereditary Ataxia" OR "Ataxia, Friedreich Familial" OR "Ataxia, Friedreich Spinocerebellar" OR "Friedreich Ataxias" OR "Ataxia, Friedreich's Familial" OR "Ataxia, Friedreich's Hereditary" OR "Friedreich Disease" OR "Familial Ataxia, Friedreich's" OR "Hereditary Spinal Ataxia, Friedreich" OR "Friedreich's Hereditary Ataxias" OR "Spinal Scleroses, Hereditary" OR "Hereditary Spinal Ataxia, Friedreich's" OR "Friedreich Hereditary Spinal Ataxia" OR "Sclerosis, Hereditary Spinal" OR "Friedreich Spinocerebellar Ataxia" OR "Ataxias, Friedreich's Hereditary" OR "Spinocerebellar Ataxia, Friedreich" OR "Friedreich Familial Ataxia" OR "Ataxias, Friedreich"

#3 #1 OR #2

#4 "omaveloxolone" OR "N-(11-cyano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptamethyl-10,14-dioxo-1,3,4,5,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahydro-2H-picen-4a-yl)-2,2-difluoropropionamide" OR "RTA 408" OR "RTA-408" OR "skyclarys"

#5 #3 AND #4

Resultados: 0 títulos (revisão completa).

EMBASE

▪ BUSCA SIMPLES

('friedreich ataxia'/exp OR 'friedreich ataxia' OR 'ataxia, friedreich' OR 'friedreich disease' OR 'friedreich marie disease' OR 'friedreich syndrome' OR 'friedreich's ataxia' OR 'hereditary ataxia, spinal' OR 'hereditary spinal ataxia' OR 'spinal ataxia, hereditary' OR 'spinal hereditary ataxia' OR 'spinal heredoataxia' OR 'syndrome, friedreich') AND ('omaveloxolone'/exp OR 'n (11 cyano 2, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a heptamethyl 10, 14 dioxo 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b octadecahydricen 4a yl) 2, 2 difluoropropanamide' OR 'n (2 cyano 3, 12 dioxo 28 noroleana 1, 9 (11) dien 17 yl) 2, 2 difluoropropanamide' OR 'omaveloxolone' OR 'rta 408' OR 'rta408' OR 'skyclarys')

Resultados: 112 títulos.

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

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados (ECRs) (fase II e/ou III) e ensaios clínicos (ECs);
- Estudos que incluíram pacientes ≥ 16 anos com ataxia de Friedreich em uso de omaveloxolona.

Foram definidos como critérios de exclusão: revisões narrativas, estudos observacionais (incluindo estudos do tipo caso-controle), relatos ou séries de casos, estudos pré-clínicos (em modelos animais), estudos de fase I e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

5.4 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 a segunda o texto completo. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. Os dados coletados nessa etapa envolveram as seguintes variáveis: autor, ano, países em que o estudo foi conduzido (não aplicável para revisões sistemáticas), desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos principais, resultados e limitações. Esta tabela também é apresentada como um resumo dos resultados na Tabela 10. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

A seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft® Excel®.

5.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (57), 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 (Tabela 8).

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

Tabela 8. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2 (58)
ECRs	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials</i> – versão 2.0 (RoB 2.0) (59)
Estudos observacionais - coorte com grupo comparador	<i>Newcastle-Ottawa para coorte</i> (60) <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i> (ROBINS-I) (61)
Estudos quasi-experimentais	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies</i> (62)
Estudos observacionais – coorte sem comparador	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies</i> (63)

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado.

5.4.2 Qualidade da evidência

Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (57), 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, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

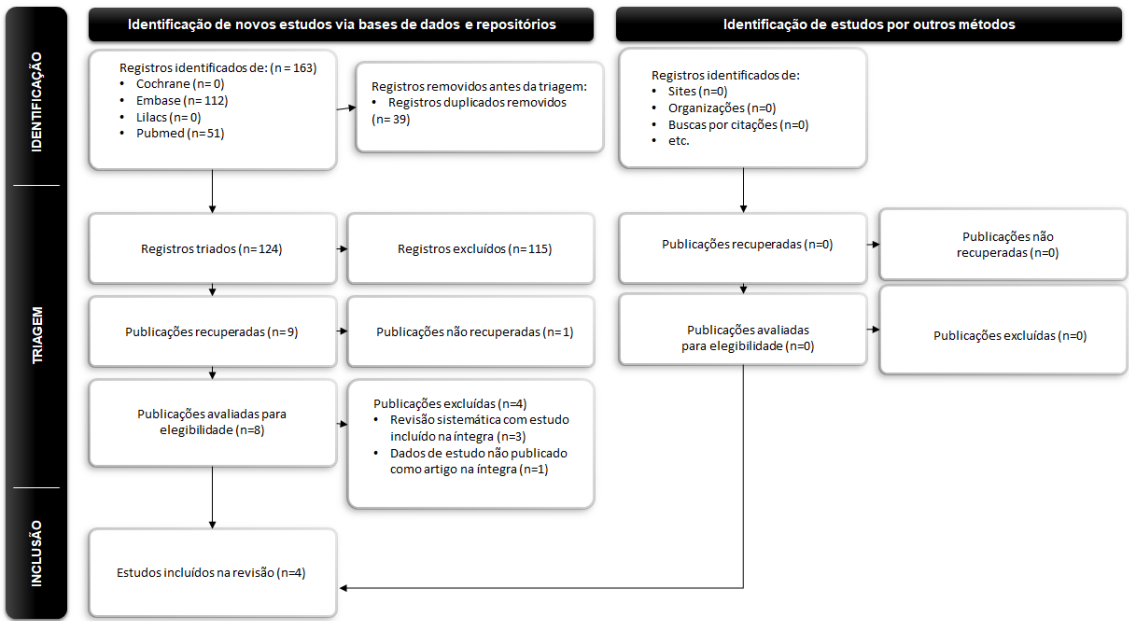
5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 163 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram oito citações para leitura na íntegra. Dessas, quatro citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 7; Tabela 9).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. Os resumos dos estudos estão apresentados na Tabela 10.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 5.

Figura 7. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.



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

Tabela 9. Estudos incluídos para análise.

Autores	Publicação	Ano	Referência
1. Lynch <i>et al.</i>	<i>Annals of Clinical and Translational Neurology</i>	2019	(64)
2. Lynch <i>et al.</i>	<i>Annals of Neurology</i>	2021	(65)
3. Lynch <i>et al.</i>	<i>Movement Disorders</i>	2023	(66)
4. Lynch <i>et al.</i>	<i>Annals of Clinical and Translational Neurology</i>	2024	(67)

Fonte: elaboração própria.

5.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Foram incluídos estudos pertencentes ao programa clínico MOXIe, que avaliou a eficácia, segurança e efeitos de longo prazo da omaveloxolona em pacientes com AF, estruturado em diferentes fases clínicas.

O programa compreende dois ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (fase II), denominados MOXIe Parte I e MOXIe Parte II (64,65), além de um estudo de

extensão aberta de longo prazo (66), seguido por uma análise comparativa com controle externo baseada em dados de história natural (65).

O MOXIe Parte I (62) foi um ensaio clínico de fase II, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com duração de 12 semanas, que avaliou segurança, tolerabilidade e atividade farmacodinâmica da omaveloxolona em diferentes doses. Os resultados deste estudo subsidiaram a seleção da dose utilizada na etapa subsequente.

O MOXIe Parte II foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com duração de 48 semanas, que avaliou a eficácia e segurança da omaveloxolona na dose de 150 mg/dia em pacientes com AF. O desfecho primário foi a mudança na escala mFARS, uma medida validada de progressão funcional. Este estudo constitui a principal evidência confirmatória de eficácia do programa clínico. A parte II avaliou a eficácia e segurança da omaveloxolona 150 mg no progressão da AF em 48 semanas.

Após a conclusão do MOXIe Parte II, os pacientes elegíveis foram incluídos em um estudo de extensão aberta, no qual todos os participantes passaram a receber omaveloxolona 150 mg/dia. Nesta fase, os pacientes foram analisados de acordo com sua alocação prévia no estudo randomizado, sendo definidos dois grupos: (i) omaveloxolona–omaveloxolona, composto por pacientes previamente tratados com omaveloxolona que mantiveram o tratamento, e (ii) placebo–omaveloxolona, composto por pacientes inicialmente alocados no grupo placebo e que iniciaram o tratamento ativo na extensão. Essa abordagem permitiu a realização de análises do tipo delayed-start, relevantes para avaliação de persistência de efeito e potencial modificação do curso da doença.

Adicionalmente, foi incluído o estudo de Lynch et al., 2024 (65), que realizou uma análise comparativa utilizando pareamento por escore de propensão (propensity score matching) para avaliar os desfechos clínicos de pacientes provenientes da extensão aberta do MOXIe em comparação com dados de história natural do registro FACOMS. Esse método buscou reduzir diferenças basais entre os grupos por meio do pareamento em variáveis prognósticas relevantes, como idade, idade de início, escore basal de mFARS, sexo e capacidade de marcha.

O FACOMS é um estudo longitudinal multicêntrico que já registrou mais de 1.000 pacientes, com avaliações anuais padronizadas por meio da escala FARS/mFARS, exames neurológicos e medidas de qualidade de vida. A sobreposição temporal entre os estudos e a robustez do banco de dados permitiram sua utilização como controle externo para comparação dos resultados clínicos observados na extensão do MOXIe II.

Tabela 10. Resumo dos artigos incluídos.

Autor, data	Lynch, 2019 (64)	Lynch, 2021 (65)	Lynch, 2023 (66)	Lynch, 2024 (65)
Locais de condução do estudo	Multicêntrico	Multicêntrico	Multicêntrico	Multicêntrico
Fontes de financiamento	<i>Reata Pharmaceuticals</i>	<i>Reata Pharmaceuticals</i>	Sem financiamento	<i>Reata Pharmaceuticals</i>
Desenho	ECR de fase II duplo-cego (MOXIe Parte I)	ECR de fase II duplo-cego (MOXIe Parte II)	EC aberto de extensão do estudo MOXIe II	Comparação utilizando análise de escore de propensão
População	Pacientes com idade entre 16 e 40 anos, com diagnóstico de AF confirmado geneticamente, e com pontuação ≥ 10 e ≤ 80 pela mFARS, além de serem capazes de completar o TEM	Pacientes com idade entre 16 e 40 anos, com diagnóstico de AF confirmado geneticamente, e com pontuação ≥ 20 e ≤ 80 pela mFARS, além de serem capazes de completar o TEM	Pacientes do MOXIe II (65) que finalizaram todo o período de acompanhamento de 48 semanas e de 52 semanas	Pacientes do estudo de extensão do MOXIe II e pacientes do estudo FACOMS
Intervenção e comparadores	Omaveloxolona diferentes doses (n = 52) Placebo (n = 17)	Omaveloxolona 150 mg (n = 51) Placebo (n = 52)	Omav-omav (n = 34) Placebo-omav (n = 39)	Omaveloxolona 150 mg (n= 136) Sem omaveloxolona (n= 136)
mFARS	<u>Sem pés cavos - variação média do <i>baseline</i> até a semana 12 $\pm$ EP (IC 95%)</u> Placebos (todos): -1,6 $\pm$ 1,1 (-3,9 a 0,7), p-valor = 0,17	<u>FAS - variação média do <i>baseline</i> até a semana 48 $\pm$ EP (IC 95%)</u> Omaveloxolona: -1,55 $\pm$ 0,69 (-2,93 a -1,18); df = 72,6	<u>Diferença média dos mínimos quadrados entre os grupos - FAS</u> Semana 48 = -2,17 (EP: 1,089); p-valor = 0,0471	<u>Alteração média na mFARS em relação ao <i>baseline</i> – ano 3</u> <u>População agrupada</u>

Autor, data	Lynch, 2019 (64)	Lynch, 2021 (65)	Lynch, 2023 (66)	Lynch, 2024 (65)
	Omaveloxolona (todos): -3,7 ± 0,5 (-4,4 a -2,1); p-valor < 0,001 <u>Variação entre os grupos, ± EP (IC 95%)</u> -1,7 ± 1,3 (-4,2 a 0,9); p-valor = 0,19 <u>Com pés cavos - variação média do <i>baseline</i> até a semana 12 ± EP (IC 95%)</u> Placebos (todos): -1,2 ± 1,0 (-3,4 a 0,9); p-valor = 0,25 Omaveloxolona (todos): -1,5 ± 0,7 (-2,9 a -0,2); p-valor = 0,03 <u>Variação entre os grupos, ± EP (IC 95%)</u> -0,3 ± 1,2 (-2,9 a 2,2); p-valor = 0,81	Placebo: 0,85 ± 0,64 (0,43 a -2,13); <i>df</i> = 67,8 Diferença média: -2,40 ± 0,96 (-4,31 a -0,5); p-valor = 0,014 <u>ARP - diferença média entre grupos ± EP (IC 95%)</u> -1,93 ± 0,90 (-3,7 a -0,15); p-valor = 0,034 Omaveloxolona: melhora de -2,83 pontos (p-valor = 0,0068)	Semana 72: -2,91 (EP: 1,437); p-valor = 0,0433. <u>Diferença média dos mínimos quadrados entre os grupos - ARP</u> Semana 48: -1,81 (EP: 1,057) Semana 72: -2,17 (EP: 1,382)	Diferença: -3,61 (EP: 0,93); p-valor= 0,0001 <u>Alteração média na mFARS em relação ao <i>baseline</i> – ano 2</u> <u>População agrupada</u> Diferença: -3,41 (EP: 0,84); p-valor < 0,001 <u>Placebo-omav</u> Diferença: -3,06 (EP: 0,97); p-valor=0,0017 <u>Omav-omav</u> Diferença: -2,47 (EP: 1,60); p-valor=0,13
PGIC	---	<u>Alteração média a partir do <i>baseline</i> até semana 48</u> Omaveloxolona: 3,90 Placebo: 4,33 Diferença média entre grupos: -0,43, p-valor= 0,13	---	--

Autor, data	Lynch, 2019 (64)	Lynch, 2021 (65)	Lynch, 2023 (66)	Lynch, 2024 (65)
CGIC	---	<u>Alteração média a partir do <i>baseline</i> até semana 48</u> Omaveloxolona: 3,93 Placebo: 4,06 Diferença média entre grupos: -0,13;p-valor= 0,52	---	--
9-HPT	<u>Omaveloxolona versus placebo – 12 semanas</u> Dominante: p-valor= 0,20 Não-dominante: p-valor= 0,89	<u>Alteração média a partir do <i>baseline</i> até semana 48 ± EP</u> Omaveloxolona: -0,0014 ± 0,0007 (p-valor = 0,04) Placebo: -0,0001 ± 0,0006 Diferença média entre grupos ± EP: -0,0013 ± 0,0009	---	--
T25-FW	<u>Omaveloxolona versus placebo – 12 semanas</u> p-valor= 0,64	<u>Alteração média a partir do <i>baseline</i> até semana 48 ± EP</u> Omaveloxolona: -0,0169 m/s ± 0,0056 (p-valor = 0,004) Placebo: -0,0226 m/s ± 0,0053 (p-valor < 0,0001) Diferença média entre grupos ± EP: 0,0058 m/s ± 0,0075 (IC 95%: -0,009 a 0,021); p-valor não significativo	---	--
FA-ADL (QVRS)	<u>Omaveloxolona versus placebo – 12 semanas (SF-36)</u>	<u>Alteração média a partir do <i>baseline</i> até semana 48 ± EP</u>	---	--

Autor, data	Lynch, 2019 (64)	Lynch, 2021 (65)	Lynch, 2023 (66)	Lynch, 2024 (65)
	p-valor= 0,19	Omaveloxolona: -0,17 ± 0,450 (p-valor = 0,71) Placebo: 1,14 ± 0,42 (p-valor = 0,009) Diferença média entre grupos ± EP: -1,30 ± 0,629 (IC 95%: -2,54 a -0,06); p-valor = 0,04		
Frequência de quedas	---	Mediana (intervalo) Omaveloxolona: 3 (1 a 89) Placebo: 8,5 (0 a 131) Diferença média entre os grupos ± EP: 0,30 ± 0,292; p-valor= 0,30	---	--
Teste de esforço máximo	<u>Variação média da carga de trabalho máxima do <i>baseline</i> até a semana 12 ± EP (IC 95%)</u> Omaveloxolona: 2,8 ± 1,4 (0,0 a 5,6); p-valor = 0,046 Placebo: 3,7 ± 2,5 (-1,3 a 8,7), p-valor = 0,15 <u>Variação entre os grupos ± EP (IC 95%)</u> -0,9 ± 2,9 (-6,7 a 4,9); p-valor = 0,77	<u>Alteração média da carga de trabalho máxima do <i>baseline</i> até semana 48 ± EP</u> Omaveloxolona: 0,03 ± 0,035 Placebo: 0,090 ± 0,033 (p-valor = 0,005) Diferença média entre grupos ± EP: -0,06 ± 0,049	---	--
Segurança	EAs <u>Infecções do trato respiratório superior, n° de relatos (%)</u>	EAs <u>Qualquer EA, n° de relatos (%)</u>	EAs <u>Pacientes com ≥ 1 EA, n° de relatos (%)</u>	--

Autor, data	Lynch, 2019 (64)	Lynch, 2021 (65)	Lynch, 2023 (66)	Lynch, 2024 (65)
	Omaveloxolona: 21 (40) Placebo: 1 (6)	Omaveloxolona: 51 (100) Placebo: 52 (100)	Omaveloxolona-omaveloxolona: 40 (93) Placebo-omaveloxolona: 103 (97,2)	
	<u>Dor de cabeça, n° de relatos (%)</u>	<u>Qualquer EA grave, n° de relatos (%)</u>	<u>Qualquer EA grave, n° de relatos (%)</u>	
	Omaveloxolona: 9 (17) Placebo: 1 (6)	Omaveloxolona: 5 (10) Placebo: 3 (6)	Omaveloxolona-omaveloxolona: 5 (11,6) Placebo-omaveloxolona: 8 (7,5)	

Fonte: elaboração própria. mFARS: *modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*; PGIC: *Patient Global Impression of Change*; CGIC: *Clinician Global Impression of Change*; 9-HPT: *9-hole peg test*; T-25-FW: *timed 25-foot walk test*; FA-ADL: *Activities of Daily Living*; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; ECR: ensaio clínico randomizado; EC: ensaio clínico; TEM: teste de esforço máximo; EA: evento adverso; NH: história natural; EP: erro padrão; *df*: diferença; omav: Omaveloxolona; SF-36: *Short Form-36 Health Survey*.

Lynch *et al.*, 2019 (64) conduziram um ECR multicêntrico de fase II duplo cego com objetivo de avaliar a segurança, o perfil farmacológico e os efeitos clínicos de omaveloxolona comparado ao placebo ao longo 12 semanas em pacientes com AF.

Foram incluídos no estudo pacientes com idade entre 16 e 40 anos, com diagnóstico de AF confirmado geneticamente, e com pontuação ≥ 10 e ≤ 80 pela *modified Friedreich's Ataxia Rating Scale* (mFARS), além de serem capazes de completar o teste de esforço máximo (TEM)⁹. Caso apresentassem diabetes não controlado (hemoglobina glicada $> 11,0\%$), nível de peptídeo natriurético tipo B > 200 pg/mL ou histórico de doença cardíaca significativa, não poderiam ser incluídos no estudo.

Os pacientes foram randomizados na proporção de 3:1, para receber tratamento com omaveloxolona com escalção de dose de 2,5 a 300 mg/dia ou placebo, durante 12 dias. Os pacientes e todos os pesquisadores foram mascarados para a atribuição dos grupos.

Os desfechos primários incluíram o pico de trabalho alcançado durante o TEM, desfechos de segurança e tolerabilidade ao tratamento com omaveloxolona. Os desfechos secundários incluíram os dados da avaliação pelo mFARS, dados de medidas exploratórias como o *Short Form-36 Health Survey* (SF-36)¹⁰, *Fatigue Severity Scale* (FSS)¹¹, *9-hole peg test* (9-HPT)¹² e o teste *timed 25 foot walk* (T25-FW)¹³.

Reitera-se que a escala mFARS é uma escala validada como desfecho primário de estudos clínicos da AF para avaliar o estado da doença e a progressão da ataxia. A pontuação total é resultado da soma das pontuações em cada subescala, tendo pontuação máxima de 93 pontos

⁹ Cicloergometria em bicicleta ergométrica reclinada (aproximadamente 60 rotações por minuto [rpm] sem resistência adicional por três minutos) foi utilizada para o TEM, para a coleta de dados carga de trabalho máxima e pico de utilização de oxigênio.

¹⁰ O SF-36 é uma pesquisa de saúde resumida, genérica e multifuncional composta por 36 perguntas que reproduzem um perfil de pontuações em oito escalas, mas que conta também com medidas resumidas de saúde física e mental. O SF-36 permite comparações de populações gerais e específicas, como da carga relativa de doenças ou na diferenciação dos benefícios para a saúde produzidos por uma ampla gama de tratamentos diferentes.

¹¹ A FSS é uma escala de nove itens utilizada para avaliar a fadiga como sintoma consequente de diferentes condições clínicas e distúrbios crônicos. Nesta escala são abordados efeitos da fadiga no funcionamento diário, bem como sua relação com a motivação, a atividade física, o trabalho, a família e a vida social, além de avaliar a facilidade com que os pacientes se sentem cansados e o grau em que o sintoma representa um problema.

¹² O 9-HPT é um teste de habilidade motora comumente usado para obter uma medida rápida da destreza dos dedos.

¹³ O T25-FW é um teste de caminhada que se mostrou ser representativo da função de mobilidade na AF, e que é mensurado pela contagem diária de passos, porcentagem de tempo em modo ativo e passos dados em um e 60 minutos.

para mFARS, em que quanto maior a pontuação, maior a gravidade ou pior função neurológica. (34)

Foram incluídos 69 pacientes, sendo 52 no grupo omaveloxolona e 17 no grupo placebo, cujas características clínicas e demográficas do *baseline* foram semelhantes. De todos os pacientes tratados com omaveloxolona, somente um paciente (tratando com dose em 40 mg/dia) foi descontinuado por desenvolver erupção cutânea, enquanto no grupo placebo houve uma descontinuação por retirada do consentimento.

Os EAs ocorreram em $\geq 10\%$ dos pacientes e foram, no geral, de grau leve, com maior número de relatos de infecções do trato respiratório superior (40%) e de nasofaringite (14%) (Tabela 11). Somente dois EAs graves foram relatados por pacientes do grupo placebo (abstinência de benzodiazepínicos e queimaduras de 3º grau).

Tabela 11. Relatos de eventos adversos ao longo do estudo.

EAs	Omaveloxolona* (n = 52)	Placebo (n = 17)
Infecções do trato respiratório superior	21 (40)	1 (6)
Dor de cabeça	9 (17)	3 (18)
Entorse de ligamento	1 (2)	2 (12)
Dor abdominal superior	1 (2)	3 (18)
Nasofaringite	7 (14)	0 (0)
Fadiga	4 (8)	2 (12)
Diarreia	6 (12)	1 (6)
ALT aumentada	6 (12)	0 (0)
AST aumentado	6 (12)	0 (0)
Constipação	1 (2)	2 (12)
Náusea	5 (10)	1 (6)
Artralgia	5 (10)	0 (0)

Fonte: adaptado de Lynch, 2019. (64) Dados apresentados em número de relatos (%). *Considerando todas as doses. EA: eventos adversos; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase.

Nenhuma mudança significativa foi observada no desfecho primário, carga de trabalho máxima no teste de exercício máximo ($0,9 \pm 2,9$ W, corrigido pelo placebo) (Tabela 12).

Tabela 12. Variação média da carga de trabalho máxima a partir do *baseline* até o final do tratamento (12 semanas).

	Variação na semana 12 $\pm$ EP (IC 95%) ^a	PBO-corrigido $\pm$ EP (IC 95%) ^b
Placebo (n = 17)	$3,7 \pm 2,5$ (-1,3 a 8,7); p-valor = 0,15	-
Omaveloxolona (n = 52)	$2,8 \pm 1,4$ (0,0 a 5,6); p-valor = 0,046	$-0,9 \pm 2,9$ (-6,7 a 4,9); p-valor = 0,77

Fonte: adaptado de Lynch, 2019. (64) EP: erro padrão; IC: intervalo de confiança; PBO: placebo. ^aVariação entre *baseline* e final do tratamento; ^bComparação das variações entre os grupos experimentais, corrigida por placebo.

Na tentativa de entender se alguma condição clínica relacionada à AF pudesse prever maior resposta ao tratamento com omaveloxolona, os investigadores do estudo estratificaram as análises de mFARS em pacientes com pés cavos e pacientes sem a condição. Entre os pacientes que não apresentavam pés cavos tratados com 160 mg/dia, a carga de trabalho máxima aumentou para 11,5 (IC 95%: 1,1 a 21,9) ao final do tratamento, o que representou melhora significativa em relação ao *baseline* (p-valor = 0,03). Os indivíduos que não apresentavam pés cavos tiveram melhora maior na mFARS do que aqueles com a condição (Tabela 13). De modo geral, todos os pacientes tratados com omaveloxolona, independente de qual dose estivesse recebendo, apresentaram melhora significativa nas pontuações de mFARS ao final do tratamento quando comparado com o *baseline*, exceto para os domínios estado de deambulação, sexo, cirurgia prévia para escoliose e tipo de assistência à deambulação. Além disso, foi observada que essas melhorias foram dependentes da dose, sendo que os melhores resultados foram obtidos naqueles tratados com dose de 160 mg/dia de omaveloxolona, sendo o resultado significativamente melhor que placebo (p-valor = 0,01). As mudanças relacionadas ao placebo no mFARS não foram afetadas pela presença de pés cavos.

Tabela 13. Resultados de mFARS ao longo do estudo.

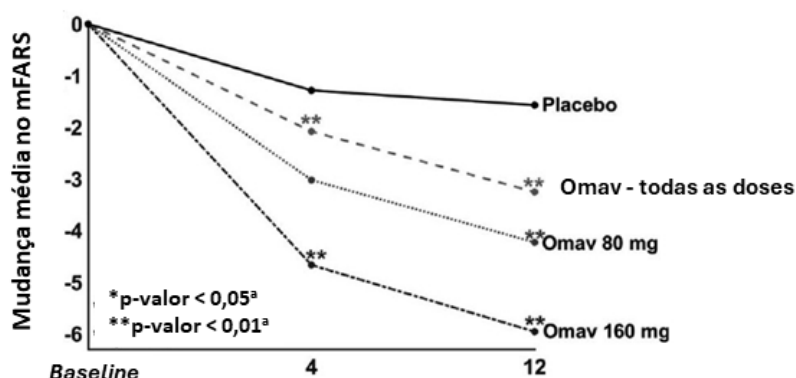
Tratamento	N amostral	Variação na semana 12 $\pm$ EP (IC 95%) ^a	PBO-corrigido $\pm$ EP (IC 95%) ^b
------------	------------	--	--

Sem pés cavos				
Todos os placebos	7	-1,6 ± 1,1 (-3,9 a 0,7); p-valor = 0,17	-	
Todos sob omaveloxolona	30	-3,3 ± 0,5 (-4,4 a -2,1); p-valor < 0,001	-1,7 ± 1,3 (-4,2 a 0,9); p-valor = 0,19	
80 mg	4	-4,2 ± 1,3 (-6,9 a 1,6); p-valor = 0,003	-2,7 ± 1,6 (-6,0 a 0,7); p-valor = 0,11	
160 mg	4	-6 ± 1,3 (-8,6 a -3,3); p-valor < 0,0001	-4,4 ± 1,6 (-7,7 a -1,1); p-valor = 0,01	
Com pés cavos				
Todos os placebos	10	-1,2 ± 1,0 (-3,4 a 0,9); p-valor = 0,25	-	
Todos sob omaveloxolona	22	-1,5 ± 0,7 (-2,9 a -0,2); p-valor = 0,03	-0,3 ± 1,2 (-2,9 a 2,2); p-valor = 0,81	
80 mg	2	-0,2 ± 2,3 (-4,9 a 4,6); p-valor = 0,94	1,2 ± 2,5 (-4,1 a 6,4); p-valor = 0,65	
160 mg	8	-2,7 ± 1,2 (-5,0 a -0,3); p-valor = 0,03	-1,3 ± 1,6 (-4,5 a 2,0); p-valor = 0,42	

Fonte: adaptado de Lynch, 2019. (64) EP: erro padrão; IC: intervalo de confiança; PBO: placebo. ^aVariação entre *baseline* e final do tratamento; ^bComparação das variações de pico de trabalho entre os grupos experimentais, corrigida por placebo.

Melhorias dependentes do tempo também foram observadas no mFARS, com os grupos tratados com omaveloxolona apresentando melhora crescente (quatro e 12 semanas) desde o *baseline*, e em comparação com os que receberam placebo, enquanto não houve nenhuma alteração significativa para este segundo grupo (Figura 8).

Figura 8. Alteração média do mFARS ao longo do tempo.



Fonte: adaptado de Lynch, 2019. (64) mFARS: *modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*; Omav: omaveloxolona.

Por outro lado, na população total, o tratamento com omaveloxolona por 12 semanas não apresentou resultado significativo na comparação com o placebo quando avaliados pelo 9HPT (dominante: p-valor= 0,20; não dominante: p-valor=0,89), T25-FW (p-valor= 0,64), SF-36 (p-valor= 0,19), ou no teste de acuidade visual (p-valor= 0,93) ao final de doze semanas. Entretanto, os indivíduos que não apresentavam pés cavos tiveram melhora no T25-FW e no TEM que foram superiores ao grupo placebo.

O presente estudo mostrou que omaveloxolona foi bem tolerada e associada a poucos EAs, além de proporcionar melhora dose-dependente na função neurológica (mFARS).

Lynch, 2021 – Estudo MOXle – Parte II (NCT02255435)

Lynch *et al.*, 2021 (65) conduziram um ECR multicêntrico de fase II duplo-cego com objetivo de avaliar a eficácia e segurança de omaveloxolona comparado ao placebo no tratamento de pacientes com AF de grau leve a grave

Foram incluídos pacientes com idade entre 16 e 40 anos com diagnóstico de AF confirmado por teste genético, que apresentavam pontuação de mFARS entre 20 e 80¹⁴ e que fossem capazes de concluir o TEM. Os pacientes foram randomizados em proporção de 1:1 para receber tratamento com 150 mg de omaveloxolona por dia ou placebo, sendo estratificado pela

¹⁴ Os valores de mFARS foram escolhidos para representar pacientes em diferentes estágios da doença. Os valores abrangem desde indivíduos com sintomas mais leves, logo após o início da apresentação clínica, até pacientes com sintomas mais avançados, vários anos após a perda da capacidade de locomoção.

presença ou não de pés cavos, uma vez que essa condição clínica pode representar um subtipo de AF que possui manifestações sutilmente diferentes, porém, limitaram em 20% do total de indivíduos apresentando a condição. O momento da randomização foi considerado o dia um do estudo, realizado em domicílio com o medicamento sendo autoadministrado pelos pacientes. A randomização foi gerada por meio de um sistema web interativo.

O desfecho primário foi de eficácia, avaliado pela alteração na pontuação de mFARS ao longo do estudo, a partir do *baseline* até o final do tratamento em 48 semanas. Os desfechos secundários de eficácia incluíram avaliações realizadas a cada doze semanas, com a aplicação do *Clinician Global Impression of Change* (CGIC)¹⁵ e *Patient Global Impression of Change* (PGIC)¹⁶, ou a cada 24 semanas com o 9HPT, T25W, um questionário a respeito das *Activities of Daily Living* específico para a ataxia de Friedreich (FA-ADL)¹⁷, além de relatos (frequência) de quedas, e carga de trabalho máxima obtido durante o TEM, realizado no *baseline* e nas semanas quatro, doze, 18, 24, 36 e 48. A segurança do medicamento foi monitorada por um comitê independente, que avaliou a frequência e gravidade dos EAs em cada visita, e por um período de acompanhamento durante quatro semanas após a última dose do tratamento (semana 52).

Como parte das análises estatísticas, um conjunto de análise completo (FAS) foi utilizado para avaliar a eficácia, e foi limitado a pacientes sem pés cavos que tiveram pelo menos uma medição pós-*baseline*, enquanto as análises de segurança incluíram todos os pacientes randomizados (ARP).

De 103 pacientes que foram incluídos no estudo, 51 foram alocados no grupo para receber tratamento com omaveloxolona, enquanto 52 receberam placebo. Algumas das avaliações não foram realizadas em todos os pacientes e houve descontinuações ao longo do estudo, e por isso, há variações do número amostral a depender da análise reportada. As características no *baseline* foram, de modo geral, semelhantes entre as populações FAS e ARP.

Em relação à população FAS, o grupo tratado com omaveloxolona (n = 40) apresentou uma redução média de -1,55 pontos (EP: 0,69 [IC 95%: -2,93 a -0,18]) no mFARS ao final de 48 semanas de tratamento, embora o critério pré-especificado de melhora clínica exigisse uma variação de pelo menos -1,9 pontos em relação ao *baseline*. Importante destacar que a melhora

¹⁵ Escalas (severidade, melhora geral e índice de eficácia) utilizadas por médicos para a avaliação da gravidade geral dos sintomas e respostas aos tratamentos em pacientes com transtornos mentais.

¹⁶ O PGIC é uma subescala adaptada do CGIC, para avaliar a percepção de melhoria da saúde, a partir do ponto de vista do paciente, quando submetido a qualquer tipo de tratamento.

¹⁷ Escala que reúne informações sobre a vida diária de um pessoa convivendo com AF, no intuito de avaliar o estado funcional e a qualidade de vida relacionada à saúde do paciente ao longo do tempo.

no mFARS no grupo omaveloxolona ocorreu de forma consistente em todos os domínios da escala. Por outro lado, o grupo placebo (n = 42) mostrou um aumento médio de 0,85 pontos (EP: 0,64 [IC 95%: -0,43 a 2,13]), sendo essa alteração não categorizada como piora clínica, de acordo com o critério de pelo menos +1,9 ponto de variação. A diferença das médias de mFARS entre os dois grupos ao final do tratamento foi estatisticamente significativa, sendo de $-2,40 \pm 0,96$ (IC 95%: -4,31 a -0,5; p = 0,014) em favor da omaveloxolona. Esses resultados reforçam o potencial terapêutico da omaveloxolona na AF, mostrando uma tendência de melhora clínica em relação ao placebo e sinalizando um efeito benéfico sobre a progressão da doença.

Com o objetivo de avaliar a robustez dos achados, foi conduzida uma análise de sensibilidade com a população ARP (n total = 103), a diferença de pontos no mFARS entre os dois grupos ao final do tratamento foi de -1,93 (DP: 0,90 [IC 95%: -3,7 a -0,15]; p-valor = 0,034) pontos, reforçando o efeito benéfico da omaveloxolona na doença. Além disso, uma análise *post hoc* foi realizada para explorar o impacto da metodologia de avaliação no desfecho primário. Nela, o efeito do tratamento foi ainda maior, mostrando uma melhora de -2,83 pontos em relação ao placebo (p-valor = 0,0068). Esses resultados enfatizam a eficácia da omaveloxolona na redução da progressão clínica da doença, sendo consistentes tanto na avaliação primária quanto nas alternativas de avaliação de sensibilidade.

As alterações médias na pontuação do CGIC e PGIC na semana 48, para o grupo tratado com omaveloxolona foram de 3,93 e 3,90, respectivamente, entretanto, tal variação em ambos os questionários não foram significativamente diferentes das pontuações do grupo placebo (diferença média entre grupos para CGIC de -0,13 e para PGIC de -0,43) (Tabela 14). Além disso, as alterações no mFARS ao final do tratamento apresentaram correlação (Pearson) positiva tanto para os dados de CGIC ($r = 0,47$; p-valor < 0,0001) quanto para PGIC ($r = 0,44$; p-valor < 0,0001).

Nos testes de 9-HPT e T25-FW, o grupo omaveloxolona melhorou o tempo de execução na semana 48 em relação ao *baseline* (p-valor = 0,04 e p-valor = 0,004, respectivamente), porém, essas melhorias não foram significativamente superiores às alterações observadas no grupo placebo (Tabela 14). A frequência de quedas foi maior no grupo placebo, embora sem diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo tratado com omaveloxolona. Da mesma forma, não houve melhora significativa na carga de trabalho máxima ao final do tratamento em ambos os grupos, e nenhuma diferença relevante foi observada entre eles na semana 48. Quanto ao escore FA-ADL, observou-se uma diferença estatística favorável em comparação ao

placebo ($p = 0,04$), embora o efeito a longo prazo na melhora intragrupo omaveloxolona não tenha sido observado quanto a sua significância estatística (Tabela 14).

Uma análise *post hoc* da alteração em FA-ADL, incluindo covariáveis como mFARS e histórico de cardiomiopatia, apontou efeito de tratamento ainda maior com omaveloxolona na semana 48, em relação ao placebo, com melhora de -1,50 pontos (p -valor = 0,020). A proporção de pacientes apresentando melhora ou piora nos parâmetros avaliados ao final do tratamento também estão apresentados na Tabela 14, e de modo geral, o tratamento com omaveloxolona melhorou os parâmetros avaliados em maior porcentagem do que o grupo placebo.

Tabela 14. Resultados dos desfechos secundários com análise *post hoc* comparando dados do *baseline* com o final do tratamento em 48 semanas.

	Alteração média a partir do <i>baseline</i>		Diferença média entre grupos $\pm$ erro padrão
	Placebo (n = 42)	Omaveloxolona (n = 40)	
CGIC	4,06	3,93	-0,13 (p -valor = 0,52)
PGIC	4,33	3,90	-0,43 (p -valor = 0,13)
9HPT, 1/s	-0,0001 $\pm$ 0,0006 (p -valor = 0,82)	-0,0014 $\pm$ 0,0007 (p-valor = 0,04)	-0,0013 $\pm$ 0,0009 (p -valor = 0,18)
T25W, 1/s	-0,0226 $\pm$ 0,0053 (p -valor < 0,0001)	-0,0169 $\pm$ 0,0056 (p-valor = 0,004)	0,0058 $\pm$ 0,0075 (p -valor = 0,46)
Frequência de quedas, mediana (min a máx)	8,5 (0 a 131)	3,0 (1 a 89)	0,30 $\pm$ 0,292 (p -valor = 0,30)
Pico de trabalho, W/kg	0,090 $\pm$ 0,033 (p-valor = 0,005)	0,03 $\pm$ 0,035 (p -valor = 0,33)	-0,06 $\pm$ 0,049 (p -valor = 0,22)
FA-ADL	1,14 $\pm$ 0,42 (p -valor = 0,009)	-0,17 $\pm$ 0,450 (p -valor = 0,71)	-1,30 $\pm$ 0,629 (p-valor = 0,04)
	Placebo, n (%)	Omaveloxolona, n (%)	Razão omaveloxolona/placebo
mFARS	41	34	-
Melhora ^a	11 (27)	16 (47)	1,75
Piora ^b	18 (44)	7 (21)	0,47
FA-ADL	41	36	-

Melhora^a	8 (20)	13 (36)	1,85
Piora^b	27 (66)	17 (47)	0,72
PGIC	41	36	-
Melhora^a	11 (27)	16 (44)	1,66
Piora^b	17 (42)	11 (31)	0,74
mFARS, FA-ADL, PGIC	41	34	-
Todas as melhoras	1 (2)	5 (15)	6,03
Nenhuma piora	7 (17)	13 (38)	2,24

Fonte: adaptado de Lynch, 2021. (65) ^a Melhora foi definida como mudança a partir do *baseline* $\leq -1,9$ pontos no mFARS, $\leq -0,4$ pontos no FA-ADL e de < 4 para PGIC. ^b Piora foi definido como mudança a partir do *baseline* $\geq 1,9$ pontos no mFARS, $\geq 0,4$ pontos no FA-ADL e de > 4 para PGIC. CGIC: *Clinician Global Impression of Change*; PGIC: *Patient Global Impression of Change*; 9-HPT: *9-hole peg test*; T25-FW: *timed 25 foot walk test*; FA-ADL: *Friedreich Ataxia's – Activities of Daily Living*; mFARS: *modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*.

Em relação à segurança, EAs de qualquer tipo foram relatados por todos os pacientes, tanto para o grupo omaveloxolona quanto placebo, enquanto EAs graves foram reportados por 6% do grupo placebo e por 10% do grupo omaveloxolona, todos ocorridos em pacientes adultos (Tabela 15). Os EAs ocorreram, na sua grande maioria, nas primeiras doze semanas de tratamento, que corresponde ao período de adaptação e desenvolvimento de tolerabilidade, enquanto na segunda metade do acompanhamento (a partir da semana doze) os EA foram menos frequentes e de ocorrência similar entre os grupos. Dos cinco pacientes tratados com omaveloxolona que relataram EAs graves, em dois destes os eventos ocorreram no período do acompanhamento, e quatro destes pacientes descontinuaram o tratamento após o EAs graves.

Tabela 15. EAs e EAs graves reportados por ambos os grupos.

	Placebo (n = 52)	Omaveloxolona (n = 51)
Qualquer EA	52 (100)	51 (100)
Qualquer EA grave	3 (6)	5 (10)
Descontinuação por EA	2 (4)	4 (8)
EA ocorrendo em > 20% dos pacientes		

Contusão	19 (37)	17 (33)
Dor de cabeça	13 (25)	19 (37)
Infecção do trato respiratório superior	15 (29)	14 (28)
Escoriação	12 (23)	13 (26)
Náusea	7 (14)	17 (33)
Aumento de ALT	1 (2)	19 (37)
Fadiga	7 (14)	11 (22)
Diarreia	5 (10)	10 (20)
Dor abdominal	3 (6)	11 (22)
EA grave		
Fibrilação atrial	1 (2)	1 (2)
Anemia	0	1 (2)
Fratura de tornozelo	1 (2)	0
Lesão craniocerebral	0	1 (2)
Distúrbio da vesícula biliar	1 (2)	0
Laringite	0	1 (2)
Dor no peito não-cardíaca	0	1 (2)
Palpitações	0	1 (2)
Taquicardia sinusal	0	1 (2)
Taquicardia ventricular	0	1 (2)
Infecção viral do trato respiratório superior	0	1 (2)

Fonte: adaptado de Lynch, 2021. (65) Dados apresentados em número de ocorrências (%). EA: eventos adversos; EAG: eventos adversos graves; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase.

Os autores concluíram que omaveloxolona melhorou a função neurológica dos pacientes ao final de um tratamento de 48 semanas, quando comparados àqueles tratados com placebo, além de ter sido considerada segura e bem tolerada pelos pacientes.

Lynch, 2023 – extensão do estudo MOXle II (NCT02255435)

Lynch *et al.*, 2023 (66) conduziram um EC aberto de extensão com objetivo de avaliar o tratamento em 72 semanas com omaveloxolona nos pacientes com AF do estudo MOXle II e se iniciar o tratamento precocemente oferece vantagens em relação ao início tardio. (65).

Nessa análise, foram incluídos os pacientes do MOXle II que finalizaram todo o período de acompanhamento de 48 semanas e de 52 semanas (visita de segurança). Os pacientes foram alocados em dois grupos, porém ambos para receber tratamento com omaveloxolona 150 mg/dia: grupo omaveloxolona-omaveloxolona são aqueles randomizados para o tratamento com omaveloxolona no MOXle II e continuaram com o mesmo tratamento nesta fase de extensão; o grupo placebo-omaveloxolona foi composto por pacientes anteriormente alocados no grupo placebo e que passaram a receber tratamento com omaveloxolona na fase de extensão.

O desfecho primário foi a comparação das alterações no mFARS: diferença dos valores entre os grupos (omaveloxolona e placebo) do MOXle II (do *baseline* à semana 48) *versus* a diferença dos valores entre os grupos (omaveloxolona-omaveloxolona e placebo-omaveloxolona) no estudo de extensão (do *baseline* à semana 72). O presente estudo teve início (dia 1) no mesmo dia da última visita do MOXle II (semana 52), com a avaliação do mFARS, que foi repetido a cada 24 semanas. As análises mantiveram a estratificação de avaliar todos os indivíduos randomizados no MOXle II (ARP) e somente aqueles sem pés cavos por uma análise completa de conjunto (FAS). A taxa de mudança no mFARS ao longo do período de extensão foi calculada usando um modelo misto de coeficientes aleatórios para ajustar a mudança no mFARS a partir do *baseline*, incluindo todos os dados do estudo de extensão para estimar inclinações anualizadas, baseadas no grupo de tratamento do MOXle II.

Este estudo de extensão contou com 39 indivíduos alocado no grupo placebo-omaveloxolona e 34 indivíduos no grupo omaveloxolona-omaveloxolona, que apresentaram características do *baseline* similares, incluindo para os valores de mFARS (média [DP]: 38,8 [11,0] *versus* 40,9 [10,4], respectivamente).

Os resultados do teste de não inferioridade usando um único modelo misto de medidas repetidas (MMRM) demonstraram que a diferença no mFARS entre os grupos tratados com omaveloxolona e o placebo, observada na fase placebo-controlada (diferença média dos mínimos quadrados = -2,17 [EP: 1,089]; p-valor = 0,0471) foi mantida ao final do período de início tardio (diferença média dos mínimos quadrados = -2,91 [EP: 1,437]; p-valor = 0,0433). O

limite superior do IC 90% para a estatística do teste ($\Delta_2 - 0,5 \times \Delta_1$) foi menor que zero (-0,090), o que representa evidência de não inferioridade. Esse resultado aponta que o benefício do tratamento com omaveloxolona observado inicialmente foi mantido a longo prazo, reforçando a evidência de que o início precoce do tratamento pode proporcionar maiores benefícios clínicos aos pacientes. Tendências semelhantes foram observadas no ARP: diferença no mFARS entre a omaveloxolona e placebo no MOXle II (diferença média dos mínimos quadrados = -1,81 [EP: 1,057]) e no final do estudo de extensão (diferença média dos mínimos quadrados = -2,17 [EP: 1,382]), porém, sem significância estatística.

As diferenças das alterações médias no mFARS observadas entre os grupos ao longo do estudo MOXle II se mantiveram até a semana 144 do estudo de extensão, mesmo com o limitado número de pacientes que conseguiram realizar as avaliações de mFARS, devido a dificuldades decorrentes da pandemia pela COVID-19.

As inclinações anualizadas para o grupo omaveloxolona-omaveloxolona na semana 144 foram de 0,45 (EP: 0,63; [IC 95%: -0,82 a 1,71]) e de 0,76 (EP: 0,28 [IC 95%: 0,21 a 1,31]) para o grupo placebo-omaveloxolona, porém, a diferença não foi significativa ($-0,31 \pm 0,71$ [IC 95%: -1,72 a 1,10]; p-valor = 0,66). A inclinação anual para cada grupo no período de extensão foi inferior ao agravamento esperado de cerca de dois pontos por ano com base nos dados de história natural. Não houve evidência de convergência entre os grupos, o que sugere efeito do tratamento com omaveloxolona, alterando o curso natural da doença.

Omaveloxolona apresentou perfil de segurança consistente em todos os períodos do MOXle, sendo bem tolerada no estudo de extensão (Tabela 16). EAs graves foram relatados em 13 (8,7%) pacientes, porém, considerados como não relacionados ao medicamento e nenhum resultou em descontinuação, além disso, nenhuma morte foi reportada.

Tabela 16. Desfechos de segurança ao longo do estudo de extensão.

	Placebo-omaveloxolona (n = 106)	Omaveloxolona- omaveloxolona (n = 43)	Total (n = 149)
Pacientes com ≥ 1 EA, n (%)	103 (97,2)	40 (93,0)	143 (96,0)
Pacientes com EAG, n (%)	8 (7,5)	5 (11,6)	13 (8,7)

Pacientes com EAG relacionado ao omaveloxolona, n (%)	0	0	0
Pacientes com EAG que levou à descontinuação, n (%)	0	0	0
EA comuns relatados em ≥ 10% dos pacientes em qualquer grupo, n (%)			
Aumento de ALT	24 (22,6)	4 (9,3)	28 (18,8)
Infecção por coronavírus	20 (18,9)	8 (18,6)	28 (18,8)
Dor de cabeça	20 (18,9)	7 (16,3)	27 (18,1)
Infecção do trato respiratório superior	15 (14,2)	10 (23,3)	25 (16,8)
Náusea	17 (16,0)	7 (16,3)	24 (16,1)
Fadiga	14 (13,2)	6 (14,0)	20 (13,4)
Diarreia	15 (14,2)	4 (9,3)	19 (12,8)
Escoriação	16 (15,1)	2 (4,7)	18 (12,1)
Contusão	14 (13,2)	4 (9,3)	18 (12,1)
Artralgia	13 (12,3)	5 (11,6)	18 (12,1)
Entorse de ligamento	14 (13,2)	3 (7,0)	17 (11,4)
Dor abdominal	9 (8,5)	7 (16,3)	16 (10,7)
Complicação da vacinação	9 (8,5)	6 (14,0)	15 (10,1)
Espasmo muscular	12 (11,3)	2 (4,7)	14 (9,4)
Nasofaringite	6 (5,7)	7 (16,3)	13 (8,7)
Vômito	7 (6,6)	5 (11,6)	12 (8,1)
Dor nas costas	6 (5,7)	5 (11,6)	11 (7,4)
Depressão	4 (3,8)	5 (11,6)	9 (6,0)
Constipação	3 (2,8)	5 (11,6)	8 (5,4)
EAG relacionados ao tratamento			
Insuficiência cardíaca congestiva	0	1 (2,3)	1 (0,7)
Taquicardia sinusal	0	1 (2,3)	1 (0,7)

Miocardite	1 (0,9)	0	1 (0,7)
Constipação	0	1 (2,3)	1 (0,7)
Cisto pilonidal	0	1 (2,3)	1 (0,7)
Infecção do trato respiratório superior	0	1 (2,3)	1 (0,7)
Norovírus gastroenterite	1 (0,9)	0	1 (0,7)
Sepse	1 (0,9)	0	1 (0,7)
Infecção viral do trato respiratório superior	1 (0,9)	0	1 (0,7)
Fratura dos ossos faciais	1 (0,9)	0	1 (0,7)

Fonte: adaptado de Lynch, 2023. (66) EA: eventos adversos; EAG: eventos adversos graves; ALT: alanina transferase.

Os dados do estudo de extensão sugerem um benefício persistente do tratamento com omaveloxolona no curso da doença e de forma segura.

Lynch, 2024

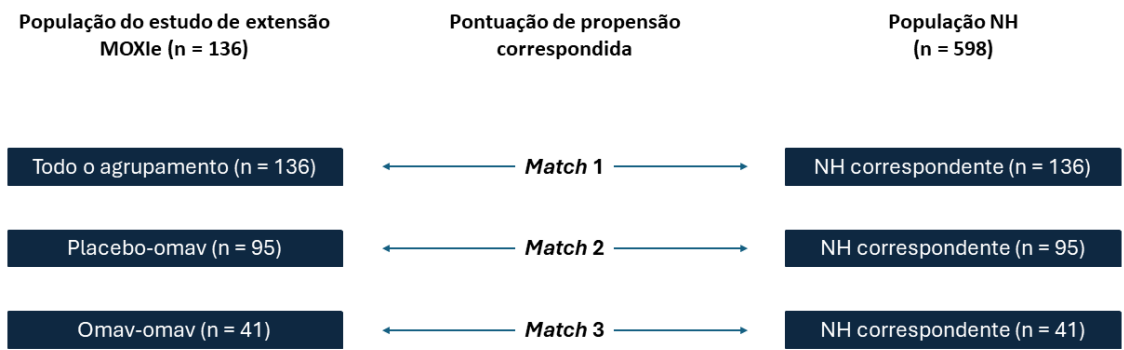
Lynch *et al.*, 2024 (68) conduziram uma comparação de propensão de dados com objetivo de avaliar os resultados clínicos dos pacientes com AF do estudo de extensão aberta de MOXIe (66) em comparação com os dados da história natural da AF reportados pelo estudo FACOMS (NCT03090789) (37).

FACOMS é um estudo que até o momento já registrou mais de 1.000 pacientes, que são anualmente avaliados por meio do FARS/mFARS, além de serem submetidos a investigações neurológicas e de qualidade de vida. FACOMS compreende um período de tempo que se sobrepõe ao do estudo MOXIe, além de contar com banco de dados que permitem as análises comparadas, e, portanto, os dados de FACOMS representam um controle (comparador) relevante para os dados de extensão do MOXIe II.

Nessa análise, os pacientes foram derivados das populações envolvidas no FACOMS e MOXIe II, e deveriam apresentar o valor do *baseline* de mFARS, pelo menos um valor de mFARS pós-*baseline* (dentro de três anos), além dos dados completos de todas as covariáveis utilizadas no modelo de propensão (sexo, pontuação basal de mFARS e de marcha, idade no *baseline* e idade

quando a AF se manifestou). Não houve estratificação por *status* da presença de pés cavos, porém, foram estabelecidas três populações de estudo: população de extensão MOXIe, população de história natural (NH) e a população NH de sensibilidade (SNH), que foi subdivida em três subpopulações de sensibilidade (população agrupada, placebo-omav e omav-omav). A população SNH é o subconjunto de pacientes da população NH que tinham uma pontuação mFARS no *baseline* entre oito e 74, e idade basal entre 16 e 41 anos, uma vez que a idade é o melhor preditor da taxa de progressão do mFARS, e a pontuação do *baseline* do mFARS é o melhor controle para os efeitos de teto na escala mFARS. Cada comparação de propensão foi realizada para cada população de análise de acordo com sua população NH correspondente, conforme apresentado na Figura 9.

Figura 9. Diagrama das populações incluídas na análise primária.



Fonte: adaptado de Lynch, 2024. **(68)** NH: história natural; omav: omaveloxolona.

Para o presente estudo de comparação, o desfecho primário de eficácia foi a variação na pontuação de mFARS do *baseline* até o terceiro ano de acompanhamento, enquanto os desfechos secundários de eficácia foram as variações na pontuação de mFARS do *baseline* até o primeiro e segundo ano. Além dos desfechos primários e secundários, foram realizadas análises de sensibilidade, todos por meio de MMRM.

Dos 149 pacientes do estudo MOXIe (I e II), 136 atenderam aos critérios de inclusão para a análise comparativa. Por outro lado, de 810 pacientes que consentiram em compartilhar os dados, somente 598 atenderam aos critérios de inclusão na população NH, e 278 atenderam aos critérios para serem incluídos na população SNH. Entretanto, o número amostral das populações derivadas de FACOMS foi equiparado ao número amostral das populações de MOXIe (Figura 9).

A alteração média na pontuação de mFARS no terceiro ano de acompanhamento, em relação ao *baseline*, foi significativamente menor para a população de extensão do MOXIe em comparação com a população controle (pacientes pareados do FACOMS que não receberam tratamento) (diferença de -3,61 [EP: 0,93]; p-valor = 0,0001), o que representou uma redução de 55% da progressão dos valores de mFARS para aqueles tratados com omaveloxolona em comparação com a população NH (*Match 1*) (Tabela 17). Resultados similares foram observados entre as populações do *Match 2* e 3 (Tabela 17), o que representou uma redução de 56% da progressão de mFARS para a população placebo-omaveloxolona, e de 61% para a população omaveloxolona-omaveloxolona, em comparações com suas respectivas populações controle, sugerindo o benefício prolongado do tratamento com omaveloxolona.

Tabela 17. Resultados das análises primárias de mFARS (desfecho primário).

	<i>Match 1</i>		<i>Match 2</i>		<i>Match 3</i>	
	FACOMS (n = 136)	MOXIe (n = 136)	FACOMS (n = 95)	MOXIe (n = 95)	FACOMS (n = 41)	MOXIe (n = 41)
Baseline, média (EP)	41,0 (16,1)	42,2 (12,6)	44,5 (18,0)	42,8 (12,8)	39,6 (16,8)	40,9 (12,2)
Alteração do mFARS a partir do <i>baseline</i> (LS média [EP])						
Ano 3	6,61 (0,65)	3,00 (0,66)	7,29 (0,72)	3,21 (0,76)	6,14 (1,24)	2,38 (1,33)
Diferença	-	-3,61 (0,93) ^a	-	-4,09 (1,05) ^a	-	-3,76 (1,82) ^b

Fonte: adaptado de Lynch, 2024. (68) ^a p-valor = 0,0001 e ^b p-valor = 0,04. EP: erro padrão; mFARS: *modified Friedreich’s Ataxia Rating Scale*; LS: *least square*.

As alterações médias na pontuação de mFARS no primeiro e segundo ano de acompanhamento, em relação ao *baseline*, também foram favoráveis para a população tratada com omaveloxolona que, a cada ano, apresentaram alterações menores em relação ao *baseline*, e significativamente diferentes da população controle (Tabela 18). Na população placebo-omaveloxolona, os pacientes apresentaram melhoria do mFARS em relação ao valor do *baseline* no primeiro ano, com diferença para a população controle de -2,75 (EP: 0,94; p-valor = 0,0035) pontos. A população omaveloxolona-omaveloxolona foi favorecida com o efeito do tratamento nos dois

primeiros anos, entretanto, a diferença da variação média na pontuação de mFARS entre os grupos, a partir do *baseline*, não foi estatisticamente significativa.

Tabela 18. Resultados das análises primárias de mFARS (desfechos secundários).

	Alteração do mFARS a partir do <i>baseline</i>					
	<i>Baseline</i>		Ano 1		Ano 2	
	<i>N</i>	Média (DP)	<i>N</i>	LS média (± EP)	<i>N</i>	LS média (± EP)
População agrupada						
MOXIe	136	42,2 (12,6)	133	0,015 (0,56)	102	1,18 (0,59)
FACOMS	136	41,0 (16,1)	108	2,11 (0,59)	103	4,58 (0,59)
Diferença	-	-	-	-2,10 (0,81); p-valor = 0,010	-	-3,41 (0,84); p-valor < 0,001
Placebo-omav						
MOXIe	95	42,8 (12,8)	95	-0,43 (0,63)	69	1,18 (0,69)
FACOMS	95	44,5 (18,0)	72	2,32 (0,69)	71	4,23 (0,68)
Diferença	-	-	-	-2,75 (0,94); p-valor = 0,0035	-	-3,06 (0,97); p-valor = 0,0017
Omav-omav						
MOXIe	41	40,9 (12,2)	38	1,05 (1,09)	33	1,10 (1,13)
FACOMS	41	39,6 (16,8)	34	2,48 (1,12)	33	3,57 (1,13)
Diferença	-	-	-	-1,43 (1,56); p-valor = 0,36	-	-2,47 (1,60); p-valor = 0,13

Fonte: adaptado de Lynch, 2024. **(68)** mFARS: *modified Friedreich’s Ataxia Rating Scale*; LS: *least square*; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; omav: omaveloxolona.

Os resultados de mFARS (ano 1 a 3) foram semelhantes nas populações de sensibilidade, sendo que em todos os momentos, as três subpopulações de sensibilidade se favoreceram com o tratamento com omaveloxolona (Tabela 19). As alterações em relação ao *baseline* foram estatisticamente significativas em cada ano (todas com p-valor < 0,05), exceto a alteração no primeiro ano para a população de sensibilidade omaveloxolona-omaveloxolona, provavelmente

porque estavam no segundo ano de tratamento com o medicamento, contudo o efeito do tratamento aumentou consistentemente ao longo do tempo

Tabela 19. Mudança na pontuação de mFARS nas populações de sensibilidade.

	Alteração do mFARS a partir do <i>baseline</i> (LS média [EP]); p-valor		
	Ano 1	Ano 2	Ano 3
População agrupada (n = 133)	-1,50 (0,71); 0,035	-1,57 (0,74); 0,035	-2,39 (0,82); 0,0039
Placebo-omav (n = 95)	-2,39 (0,88); 0,0072	-2,09 (0,92); 0,024	-3,15 (1,00); 0,0018
Omav-omav (n = 40)	-1,14 (1,33); 0,40	-3,41 (1,35); 0,013	-4,68(1,55); 0,0030

Fonte: adaptado de Lynch, 2024. (68) mFARS: *modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*; LS: *least square*; EP: erro padrão; omav: omaveloxolona.

Os autores concluíram que os resultados apontam benefício do tratamento com omaveloxolona, pela redução da progressão na pontuação de mFARS.

5.5.2 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência foi realizada por desfecho conforme apresentado na Tabela 20.

A certeza da evidência foi classificada como moderada nos desfechos PGIC, CGIC, T25-FW e frequência de quedas, por rebaixamento na imprecisão, devido ao amplo IC ou ausência do IC. A falta de IC impede a verificação exata da amplitude e da direção do efeito, mas, pelo p-valor e pela dispersão observada, é plausível que esses desfechos incluam tanto a possibilidade de benefício clinicamente relevante quanto a ausência de efeito.

Para o desfecho FA-ADL na avaliação da imprecisão, o estudo apresentou estimativa pontual com significância estatística e, embora o limite superior do IC se aproximasse de ausência de efeito, a maior parte do IC esteve no sentido de benefício. Por isso, não foi considerada imprecisão grave o suficiente para justificar rebaixamento da certeza da evidência.

A certeza da evidência foi considerada alta para o desfecho primário mFARS, para a segurança e o FA-ADL.

Tabela 20. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
mFARS	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
PGIC	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
CGIC	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
T25-FW	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
FA-ADL	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Frequência de quedas	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Fonte: elaboração própria. mFARS: *modified Friedreich’s Ataxia Rating Scale*; PGIC: *Patient Global Impression of Change*; CGIC: *Clinician Global Impression of Change*; T25-FW: *Timed 25-foot walk test*; FA-ADL: *Activities of Daily Living*.

6. Avaliação econômica

6.1 Introdução

Foi realizada uma avaliação econômica para estimar a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) do uso de Skyclarys™ (omaveloxona) para tratamento da Ataxia de Fiedreich em adultos e adolescentes ≥ 16 anos de idade versus o placebo na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

Com o objetivo de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos foram avaliados conforme *checklist* da *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022* (CHEERS 2022) (69) e a Tabela 21 apresenta as principais características do estudo desenvolvido.

Tabela 21. Características da análise de custo-utilidade.

População-alvo	Pacientes adultos e adolescentes com ≥ 16 anos de idade com AF
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde (SUS).
Intervenção	Skyclarys™ (omaveloxolona)
Comparadores	Placebo
Horizonte temporal	Lifetime
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e Anos de vida (AV)
Taxa de desconto	Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos
Estimativa de custos	Foram considerados os custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Tipo de modelo	Análise de custo-utilidade
Tipo de modelagem	Modelo de regressão com progressão contínua da doença baseada em escore clínico mFARS.
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e análise de sensibilidade probabilística - Método de Monte Carlo

Fonte: Elaboração própria. SUS: Sistema Único de Saúde; AVAQ: Anos de vida ajustados pela qualidade; AV: Anos de vida; mFARS: *modified Friedreich’s Ataxia Rating Scale*.

6.2 Métodos

6.2.1 População alvo

A população-alvo considerada na análise de custo-utilidade é a de pacientes adultos e adolescentes com ≥ 16 anos de idade com Ataxia de Friedreich.

6.2.2 Intervenção

A intervenção considerada na avaliação econômica foi o Skyclarys™ (omaveloxolona).

6.2.3 Comparadores

No modelo econômico, o placebo foi utilizado como comparador para estimar o impacto clínico e econômico incremental de Skyclarys™ (omaveloxolona), uma vez que, não foi publicado PCDT que aborde o manejo da AF no SUS. Dessa forma, não há medicamentos padronizados para o manejo da doença no SUS.

6.2.4 Perspectiva

O modelo foi desenvolvido sob a perspectiva do SUS, considerando exclusivamente os custos diretos relacionados à assistência médica prestada pelo sistema de saúde.

6.2.5 Horizonte temporal e duração do ciclo

O modelo considerou os custos e desfechos clínicos ao longo de um horizonte temporal de toda a vida (*lifetime*), de modo a capturar integralmente as implicações econômicas e clínicas associadas às alternativas avaliadas mantendo a consonância às diretrizes metodológicas do ministério da saúde. (70)

6.2.6 Taxa de desconto

Tanto os custos quanto os desfechos foram ajustados para o valor presente, utilizando-se uma taxa de desconto anual de 5%, conforme recomendado pelas diretrizes metodológicas para avaliações econômicas em saúde no Brasil. (70)

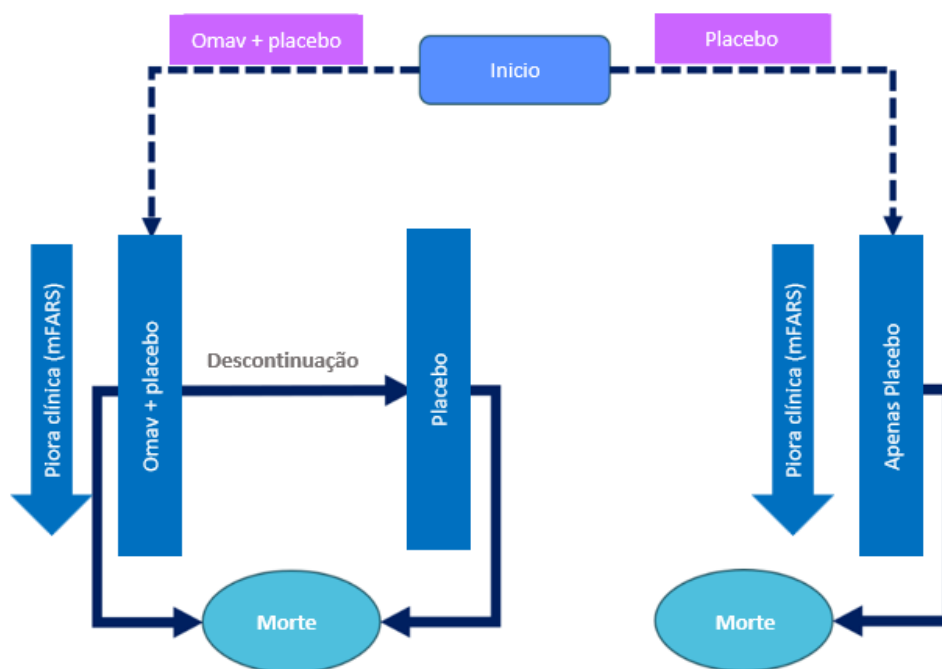
6.2.7 Desfechos considerados no modelo

Como desfecho primário, foram considerados os benefícios clínicos em termos de Anos de Vida Ajustados por Qualidade (QALY) e a Relação de Custo-utilidade Incremental (RCUI) para o uso de Skylarys™ (omaveloxolona).

6.2.8 Modelo econômico

Para a presente análise econômica foi desenvolvido um modelo baseado em regressão para estimar a progressão da doença ao longo do tempo a partir da trajetória do escore mFARS e está apresentado na Figura 10.

Figura 10. Estrutura do modelo desenvolvido.



Os pacientes iniciam o modelo no estado de saúde de tratamento com Skyclarys™ (omaveloxolona) ou tratamento com placebo. O modelo contempla a progressão da AF baseada na pontuação mFARS, utilizando equações de regressão que integram treze anos de dados do banco FA-COMS para prever a trajetória clínica individualizada.

A pontuação mFARS trata-se de um instrumento multidimensional validado, estruturado em quatro domínios funcionais: função bulbar, coordenação de membros superiores, coordenação de membros inferiores e estabilidade postural, incluindo a marcha. A pontuação total varia de 0 a 93 pontos, estabelecendo uma relação direta em que o incremento do escore reflete o agravamento do comprometimento neurológico e motor do paciente.

Os estados de saúde do modelo são interconectados pela trajetória de progressão funcional e risco de descontinuação, permitindo que o paciente transite entre diferentes estágios de declínio clínico ou permaneça sob a eficácia do tratamento ativo. Assim, o indivíduo pode manter-se sob o uso de Skyclarys™ (omaveloxolona), transitar para o tratamento com placebo após a descontinuação ou evoluir em sua pontuação mFARS independentemente do braço terapêutico.

Além disso, duas categorias de mortalidade são incorporadas ao modelo:

Morte por todas as causas, que representa a probabilidade de óbito independente do tratamento ou histórico de progressão, estando disponível como transição a partir de qualquer estado de saúde.

Morte associada à gravidade da Ataxia de Friedreich, que é aplicada conforme a progressão da doença; sendo o risco modelado em função da idade e da pontuação mFARS, representando o impacto clínico e a sobrevida reduzida associados ao avanço dos estágios da doença.

6.2.9 Principais pressupostos do modelo

O modelo assume que a coorte de pacientes inicia a análise com idade igual ou superior a 16 anos, utilizando características basais fundamentadas na base de dados de história natural FA-COMS para assegurar a representatividade clínica frente ao cenário de mundo real. Sob a perspectiva do SUS, a análise concentra-se estritamente nos custos médicos diretos,

abrangendo a aquisição de Skyclarys™ (omaveloxolona) e o manejo de eventos adversos moderados e graves no primeiro ciclo, sem incorporar perdas de produtividade ou custos de cuidadores informais. No que tange à progressão da doença, o modelo adota uma extrapolação linear multivariada para o escore mFARS, incorporando um teto logístico de 93 pontos para refletir o retardamento natural da evolução clínica em estágios avançados.

O efeito do tratamento é aplicado como uma razão de taxas constante sobre a trajetória de declínio funcional, assumindo-se a manutenção do benefício terapêutico após o terceiro ano ao longo do horizonte temporal remanescente. Além disso, a utilização de recursos de saúde é estimada por meio do mapeamento direto entre a pontuação mFARS e as escalas de atividades de vida diária, vinculando custos recorrentes e pontuais à gravidade funcional do paciente. O modelo não contempla a ocorrência de comorbidades não relacionadas à Ataxia de Friedreich como indutores de custos adicionais, restringindo o impacto econômico aos eventos diretamente associados à progressão da patologia e ao uso da tecnologia avaliada.

Outro pressuposto adotado diz respeito à aplicação de riscos competitivos, onde o risco de mortalidade é priorizado em relação ao risco de descontinuação do tratamento em cada ciclo anual. Esses pressupostos reduzem a complexidade estrutural do modelo e permitem maior transparência analítica na projeção dos benefícios de longo prazo, ainda que impliquem simplificações frente ao comportamento clínico heterogêneo da doença. Vale pontuar que os pressupostos adotados possuem caráter conservador, uma vez que a interrupção da terapia implica a perda imediata de todo o benefício clínico incremental acumulado e a assíntota de progressão limita o agravamento projetado no braço comparador. Consequentemente, tais simplificações tendem a reduzir o ganho clínico potencial da tecnologia, conferindo maior robustez aos resultados apresentados para a tomada de decisão.

6.2.10 Dados clínicos

O modelo captura a progressão natural da Ataxia de Friedreich por meio da estimativa da pontuação mFARS ao longo do tempo, fundamentada nas características basais dos pacientes e na idade de início da doença, definida como o principal fator prognóstico.

Essa abordagem permite projetar o declínio funcional contínuo da coorte, vinculando o avanço clínico aos subgrupos específicos de idade de início para refletir com precisão a heterogeneidade da população afetada no cenário de vida real. Além da progressão natural, a estrutura analítica

incorpora outros parâmetros clínicos fundamentais, como o efeito do tratamento e as taxas de descontinuação para os pacientes em uso de Skyclarys™ (omaveloxolona).

O modelo também considera o risco de mortalidade e a prevalência de comorbidades específicas para cada subgrupo de idade de início, garantindo que as complicações associadas à evolução da patologia e o impacto na sobrevida sejam devidamente capturados em cada ciclo.

6.2.10.1 Progressão natural da doença

O modelo projeta a progressão dos pacientes sob padrão de tratamento utilizando um modelo linear multivariado, fundamentado em treze anos de dados observacionais provenientes do registro FA-COMS (71) e extrapolados para o horizonte temporal de expectativa de vida. Essa abordagem metodológica possibilita a captura de trajetórias específicas da escala mFARS para cada subgrupo estratificado pela idade de início da patologia durante o período de observação.

Pressupõe-se que a coorte do FA-COMS seja representativa da população típica de Ataxia de Friedreich, tendo sido selecionados para a análise pacientes com dados consistentes de mFARS, escore de marcha basal, idade de início e sexo. Esses pressupostos asseguram a robustez da análise de longo prazo, permitindo que a modelagem reflita o curso clínico esperado da doença de forma transparente e tecnicamente rigorosa para a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

Foram explorados diversos ajustes de modelos para descrever a progressão do mFARS, abrangendo abordagens lineares e não lineares. Transformações matemáticas do tempo que utilizavam limites superiores orientados por dados, como as funções logarítmica e de raiz quadrada, resultaram em extrapolações de longo prazo clinicamente implausíveis e foram descartadas. Dentre os modelos não lineares, o modelo logístico apresentou a melhor plausibilidade clínica ao permitir a especificação de um limite superior fixo de 93 pontos na escala mFARS.

Considerando a tendência linear dos dados observados e o limite máximo da escala, a análise concentrou-se na comparação entre o modelo linear e o logístico. A avaliação da adequação do ajuste demonstrou que o modelo linear reflete com maior precisão os dados do registro FA-COMS.

Dessa forma, assume-se que o modelo linear multivariado é a representação mais adequada da progressão do mFARS durante o período inicial de acompanhamento de 13 anos. Essa escolha metodológica prioriza a fidelidade estatística aos dados observados, garantindo que a base da modelagem econômica seja sustentada por parâmetros de ajuste robustos e transparentes, reduzindo a incerteza estatística no período em que há maior disponibilidade de evidências clínicas diretas.

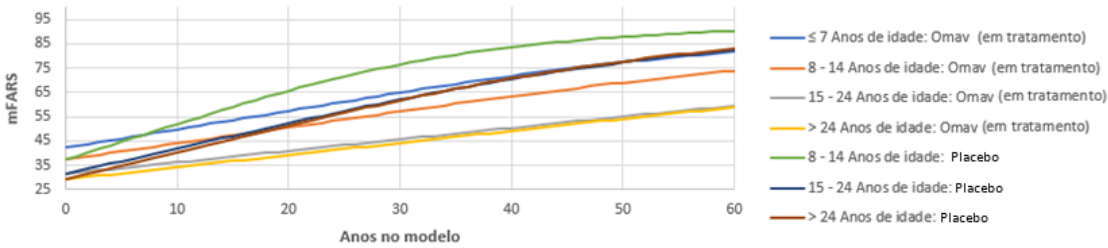
O modelo assume que a progressão da doença para além do período de observação direta de treze anos pode ser projetada por duas metodologias distintas. A primeira abordagem considera a manutenção da trajetória linear até que o limite máximo de 93 pontos na escala mFARS seja atingido, sendo utilizada prioritariamente em análises de cenário devido à sua simplicidade estrutural e transparência analítica.

Para o caso base, todavia, adotou-se a extrapolação logística, que incorpora um teto funcional fixado em 93 pontos. Este pressuposto metodológico permite capturar a desaceleração da progressão clínica observada em estágios mais avançados da patologia, refletindo de maneira mais fiel o comportamento biológico esperado da doença em longo prazo. Dessa forma, o indivíduo que apresenta um agravamento severo de sua condição neurológica tende a uma estabilização do escore nos estágios finais, evitando projeções que excederiam a capacidade técnica da escala de medida.

Além disso, a escolha pela trajetória logística fundamenta-se na maior plausibilidade clínica deste modelo, conforme validado em discussões com especialistas da área. Essa abordagem confere maior robustez à análise de custo-utilidade, assegurando que os ganhos em saúde e os custos assistenciais associados sejam estimados de forma conservadora e tecnicamente rigorosa. Em síntese, a utilização da extrapolação logística no caso base garante que a modelagem econômica respeite os limites funcionais da Ataxia de Friedreich, proporcionando uma base sólida para a tomada de decisão no âmbito do Sistema Único de Saúde.

O modelo linear multivariado para a progressão do mFARS de pacientes em uso de placebo está detalhado na Tabela 22. A trajetória resultante do mFARS para os pacientes em uso de placebo está apresentada na Figura 11 (trajetória com extrapolação logística, conforme utilizada no caso base).

Figura 11. Progressão de mFARS para pacientes em uso de placebo comparado a pacientes em tratamento Omav.



Fonte: Elaboração própria. mFARS: Escala de Avaliação de Ataxia de Friedreich Modificada; Omav: Skylclarys™ (omaveloxolona).

Tabela 22. Parâmetros da modelagem linear

% Masculino	0,69
Escore de marcha basal	0,43
mFARS basal	0,85
Categoria de idade de início: ≤ 7 anos	7,49
Categoria de idade de início: 8–14 anos	6,30
Categoria de idade de início: 15–24 anos	5,58
Categoria de idade de início: > 24 anos	4,74
Tempo (anos) desde o basal: ≤ 7 anos	1,66
Tempo (anos) desde o basal: 8–14 anos	1,44
Tempo (anos) desde o basal: 15–24 anos	1,04
Tempo (anos) desde o basal: > 24 anos	1,10

Fonte: Elaboração própria. mFARS: Escala de Avaliação de Ataxia de Friedreich Modificada.

6.2.10.2 Efeito do tratamento na progressão do mFARS

Conforme exposto, o modelo foi delineado para comparar a terapia com Skylclarys™ (omaveloxolona) em relação ao placebo ao longo de todo o horizonte temporal de vida do paciente. Entretanto, uma vez que os estudos clínicos MOXle apresentam evidência direta de comparação da progressão na escala mFARS por um período limitado de 48 semanas, o efeito

do tratamento para o horizonte remanescente foi derivado de uma análise de pareamento por escore de propensão (propensity score matching). (67)

Esta análise comparou os pacientes que receberam Skyclarys™ (omaveloxolona) nos estudos de extensão MOXle com a coorte de história natural do registro FA-COMS, a mesma base de dados utilizada para estimar a progressão funcional do braço placebo no modelo. Esta abordagem metodológica possibilitou a utilização de dados de acompanhamento de três anos do estudo de extensão de braço único, em substituição aos dados limitados de apenas um ano do ensaio controlado por placebo (MOXle Parte 2), mediante a criação de um braço de controle sintético.

Os resultados dessa análise foram estratificados em três populações: pacientes previamente tratados, pacientes que ainda não fizeram o tratamento e a população agrupada. Visando conferir maior robustez estatística aos resultados por meio de uma amostra ampliada, o caso base utiliza os dados da população agrupada, premissa devidamente validada por especialistas clínicos da área.

Devido ao tamanho amostral reduzido no estudo de extensão (n=136), o efeito terapêutico foi estimado por meio de uma razão de taxas (*rate ratio*) aplicada sobre a mudança cumulativa do mFARS, em vez de valores absolutos anuais (Tabela 23). Esta razão de taxas foi utilizada tanto para o período observado (anos 1 a 3) quanto para a extrapolação dos anos subsequentes ao longo do horizonte temporal do modelo.

Por fim, assume-se que a razão de taxas é uniforme para todos os subgrupos de idade de início da doença. A aplicação deste parâmetro reflete um efeito terapêutico modificador do curso da doença, o que se alinha à evidência clínica de retardamento da progressão funcional demonstrada pela Skyclarys™ (omaveloxolona). Tais pressupostos asseguram que o modelo capture o benefício clínico de longo prazo de forma tecnicamente rigorosa e em conformidade com as diretrizes metodológicas para avaliações econômicas do Ministério da Saúde.

Tabela 23. Variação Cumulativa no mFARS por População na Análise de Pareamento por Escore de Propensão.

Tempo	Cumulativo (população agrupada)					
	Omax	Placebo	Omax	Placebo	Omax	Placebo
Ano 1	0,02	2,11	-0,43*	2,32	1,05	2,48
Ano 2	1,18	4,58	1,18	4,23	1,10	3,57
Ano 3	3,00	6,61	3,21	7,29	2,38	6,14

Fonte: Elaboração própria. Omax: Skylarys™ (omaveloxolona).

A razão de taxas foi definida como o quociente entre a variação da pontuação mFARS observada nos pacientes tratados com Skylarys™ (omaveloxolona) associada ao SoC e a variação verificada nos pacientes recebendo apenas padrão de tratamento, para um determinado intervalo temporal.

$$RR = \frac{(\Delta mFARS)_{omax}}{(\Delta mFARS)_{SoC}}$$

RR: Razão de taxa; omax: Skylarys™ (omaveloxolona); SoC: padrão de tratamento.

Para a estimativa deste parâmetro, foram avaliadas três opções metodológicas (Tabela 24):

Cálculo individualizado para cada ano de acompanhamento;

Efeito diferenciado no primeiro ano, com a aplicação de uma razão de taxas específica para o Ano 1 e uma média ponderada para os Anos 2 e 3 (indicado caso assuma que o benefício terapêutico inicial difere do padrão observado nos anos subsequentes);

Média integral dos três anos, consolidando os dados de todo o período observado.

No caso base, adotou-se a média da razão de taxas referente ao período total de três anos, visto que o agrupamento de um volume maior de dados clínicos contribui para a redução da incerteza estatística nas projeções de longo prazo. Essa escolha assegura que o efeito modificador da doença seja capturado de forma robusta e conservadora, conforme preconizado pelas diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde para análises de custo-utilidade.

Tabela 24. Variação Cumulativa no mFARS por População na Análise de Pareamento por Escore de Propensão.

tempo	Razão de taxa		
	(Cada ano especificado de forma independente)	(Ano 1 especificado independentemente e Ano 2 e 3 Ano Médio)	(Média nos 3 anos)
Ano 1	0,02/2,11 = 0,01	0,02/2,11 = 0,01	
Ano 2	(1,18-0,02)/(4,58-2,11) = 0,47	(3,00-0,02)/(6,61-2,11) = 0,662	3,00/6,61 = 0,454
Ano 3	(3,00-1,18)/(6,61-4,58) = 0,90		
Ano 4+	0,90	0,662	0,454

Fonte: Elaboração própria.

Atenuação do Efeito Terapêutico durante o Tratamento

O efeito terapêutico extrapolado no modelo pode ser configurado de duas formas: por meio de uma atenuação progressiva (*waning*), onde o benefício desaparece lentamente até que a progressão do mFARS dos pacientes tratados com Skyclarys™ (omaveloxolona) + padrão de tratamento se iguale à do grupo em apenas padrão de tratamento (ou pela manutenção indefinida do efeito observado no terceiro ano).

No caso base, assume-se a ausência de atenuação do efeito. Essa decisão fundamenta-se nos dados de longo prazo obtidos na análise de pareamento por escore de propensão e no parecer de especialistas clínicos, que indicam não haver evidências que sugiram a perda de eficácia (67) da tecnologia ao longo do tempo. Apesar disso, o modelo permite incluir a atenuação em um período definido pelo usuário para análises de cenário. Caso essa opção seja ativada, o modelo assume que os pacientes permanecem em tratamento ativo.

O modelo projeta a redução do efeito fazendo com que o valor da razão de taxas se aproxime linearmente de 1, partindo do valor aplicado no terceiro ano do horizonte temporal:

$$RR_{atual} = \frac{1 - RR_{Ano\ 3}}{ano_{perda\ de\ efeito\ de\ tratamento} - 3} (Ano\ atual - 3) + RR_{Ano\ 3}$$

Fonte: Elaboração própria. RR: Razão de taxa

6.2.10.3 Descontinuação do tratamento

A taxa de descontinuação do tratamento com Skyclarys™ (omaveloxolona) foi investigada com base nos dados do estudo MOXle Parte 2 e de sua respectiva extensão aberta. (72,73) Especificamente, foram geradas curvas de tempo até a descontinuação para a coorte de pacientes virgens de tratamento (*treatment-naïve*), as quais serviram de base para o cálculo do risco exponencial de interrupção da terapia no primeiro ano e no período compreendido entre os anos 2 e 4.

Conforme detalhado na Tabela 25, 13% dos pacientes tratados com Skyclarys™ (omaveloxolona) descontinuaram a terapia no primeiro ano, ao passo que 5,6% descontinuaram anualmente nos anos subsequentes.

A taxa de descontinuação para o primeiro ano na coorte de pacientes *treatment-naïve* no estudo de extensão aberto MOXle é similar à taxa verificada no estudo MOXle Parte 2, de um ano de duração, no qual 7 de 51 pacientes (13,7%) em uso de Skyclarys™ (omaveloxolona) descontinuaram o tratamento. (73)

Tabela 25. Descontinuação de tratamento

Parâmetro	Value
Curva de tempo até a descontinuação (TTD) no Ano 1 (Mês 12)	87,0%
Curva de tempo até a descontinuação (TTD) no Ano 4 (Mês 40)	76,1%
Risco anual exponencial de descontinuação (Ano 1)	$1 - (87,0\%) = 13,0\%$
Risco anual exponencial de descontinuação (Anos 2 a 4)	$1 - \text{EXP}(\text{LN}(76,1\%/87,0\%)/((40-12)/12)) = 5,6\%$

Fonte: Internal Evidera analysis of MOXle open-label extension. (74) TTD: Tempo até a descontinuação.

Para os pacientes que interrompem o uso de Skyclarys™ (omaveloxolona), o modelo assume a perda total do benefício terapêutico. Dessa forma, a variação anual na pontuação mFARS desses pacientes passa a ser idêntica à observada no braço placebo. Como não existem dados clínicos que descrevam o efeito residual após a interrupção da droga, a reversão imediata para a taxa de progressão da história natural da doença é uma premissa conservadora e tecnicamente adequada para a análise de custo-utilidade.

6.2.11 Mortalidade

Para estimar a mortalidade no modelo de custo-utilidade, foram exploradas diversas abordagens. No entanto, a literatura disponível sobre o tema é escassa e os dados do registro FA-COMS, embora incluam informações sobre óbitos, foram considerados incompletos e pouco confiáveis após testes estatísticos e discussões com especialistas. (71)

Dessa forma, o método que fundamenta as premissas do modelo foi utilizar dados publicados da literatura para correlacionar a pontuação mFARS com o risco de óbito.

Um ponto metodológico central é que os riscos de mortalidade específicos da doença são sempre ajustados pela mortalidade da população geral. Isso garante que o risco de óbito projetado para o paciente nunca seja inferior ao da população geral para a mesma faixa etária e sexo.

Os dados de referência para a mortalidade da população geral foram extraídos da Tábua de mortalidade do IBGE de 2024 (75), sendo específicos para idade e sexo. A distribuição demográfica de cada subgrupo de início da doença foi utilizada para calcular o risco basal que servirá de limite inferior para o modelo. Essa abordagem garante que a análise de custo-utilidade do Skyclarys™ (omaveloxolona) em comparação ao padrão de tratamento utilize parâmetros de sobrevida robustos e demograficamente consistentes.

6.2.11.1.1 Risco de mortalidade baseado no mFARS

A primeira metodologia para estimativa de mortalidade correlaciona o risco de óbito à pontuação na escala mFARS, fundamentando-se no estudo de Indelicato et al. (2023). (76) Esta investigação analisou a mortalidade na Ataxia de Friedreich utilizando dados individuais de pacientes acompanhados por 12 anos no registro EFACTS, além de análises complementares do FA-COMS. (71)

Este método estimou valores Hazard Ratio (HR) estratificados por pontuação mFARS, aplicando-os a uma curva de Sobrevida Global (SG) derivada para a população total de AF. Dessa forma, à medida que os pacientes progridem para categorias superiores do mFARS (pior funcionalidade), assume-se que o seu risco de óbito passa a ser regido pela nova curva de SG correspondente ao estágio atual.

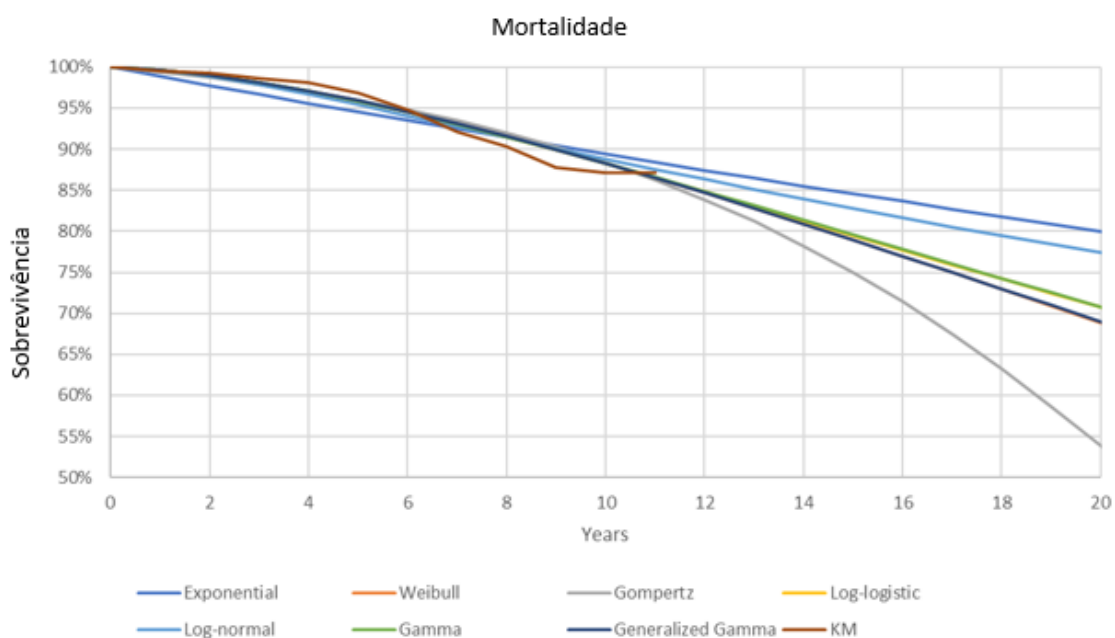
A implementação desta abordagem seguiu duas etapas principais:

1. **Geração da Curva de Sobrevida Global:** As curvas de Kaplan-Meier (KM) publicadas por Indelicato et al. (2023) (76), baseadas em fatores prognósticos, foram consolidadas em

uma única curva KM representativa de toda a população de AF observada no estudo durante os 12 anos.

2. **Ajuste de Distribuições Estatísticas:** A curva KM geral foi ajustada a diversas distribuições paramétricas para permitir a projeção da mortalidade a longo prazo. As curvas resultantes desses ajustes estão apresentadas na Figura 12, enquanto os parâmetros e as métricas de qualidade de ajuste; Critério de Informação de Akaike (AIC) e Critério de Informação Bayesiano (BIC) estão detalhados na Tabela 26.

Figura 12. Sobrevida Global (Kaplan-Meier) e Distribuições Ajustadas para a População Total de Ataxia de Friedreich em Indelicato et al. (2023) (76)



Fonte: Elaboração própria. KM: Kaplan-Meier.

Tabela 26. Parâmetros das Distribuições de Sobrevida Global e Métricas de AIC/BIC

Distribuição	Parâmetro 1	Parâmetro 2	Parâmetro 3	AIC	BIC
Exponential [rate (log)]	-4,494			485,491	489,857
Weibull [scale (log), shape (log)]	-5,703	0,454		477,530	486,263
Gompertz [rate (log), shape]	-5,170	0,139		479,420	488,153
Log-logistic [scale (log), shape (log)]	3,539	0,488		477,394	486,126
Log-normal [meanlog, sdlog (log)]	4,113	0,397		482,253	490,986
Gamma [scale (log), shape (log)]	-3,196	0,510		477,690	486,423
Generalized Gamma [mu, sigma(log), Q]	3,626	-0,446	0,991	479,530	492,629

Fonte: Indelicato et al. (2023) (76) AIC: Critério de informação Akaike; BIC: Critério de informação bayesiano; SG: Sobrevida Global.

As estatísticas de qualidade de ajuste (AIC/BIC) não apresentaram diferenças significativas entre as distribuições e, visualmente, nenhuma delas seguiu de forma estrita o formato da curva de KM. Portanto, não houve uma distribuição que se destacasse claramente pelo ajuste visual.

Com base estritamente nas métricas de AIC/BIC, a distribuição log-logística apresentou o melhor ajuste estatístico. No entanto, considerando que os pacientes transitam entre diferentes curvas de mortalidade conforme o estágio de incapacidade funcional, o uso dessa distribuição poderia gerar cenários clinicamente implausíveis (como um risco de mortalidade menor para um estágio mais grave da doença). Isso ocorre devido à propriedade matemática da distribuição log-logística, na qual o risco (*hazard*) pode aumentar e depois diminuir ao longo do tempo.

Esse mesmo tipo de inconsistência clínica poderia ocorrer com qualquer outra distribuição cujos riscos variam ao longo do tempo (dependendo do parâmetro de forma), com exceção da distribuição exponencial, que possui um risco constante. Por essa razão, a distribuição exponencial foi selecionada para o caso base do modelo de mortalidade, buscando maior consistência biológica e lógica nas projeções de custo-utilidade de Skylarys™ (omaveloxolona).

O passo seguinte consistiu em estimar os valores de razão de riscos (HR) por categoria da escala mFARS (em incrementos de 10 pontos). Esta etapa vinculou os dados de sobrevida derivados de Indelicato et al. (2023) (76) à pontuação mFARS do registro FA-COMS para aplicação no modelo:

1. Indelicato et al. (2023) (76) relataram a HR da sobrevida global com base no escore de incapacidade (*disability score*), apresentando um valor de 2,01 para cada unidade de aumento no escore basal (baseado em uma mediana de 5). Esta escala possui definição semelhante ao estadiamento da ataxia (*disease ataxia staging*), parâmetro este presente na base de dados FA-COMS.
2. Dada a similaridade entre as definições de escore de incapacidade e estadiamento da ataxia, foi possível realizar um mapeamento (*crosswalk*) entre os dois sistemas. Isso permitiu obter a HR pelo estágio basal de ataxia, viabilizando o uso desses dados no presente modelo. Os valores de HR associados ao estágio de incapacidade (e de ataxia) estão detalhados na Tabela 27.
3. Em seguida, foi realizada uma análise interna do FA-COMS para gerar a distribuição dos estágios de ataxia por categorias de mFARS (definidas em intervalos de 10 pontos).
4. Essa distribuição foi utilizada para calcular uma média ponderada das razões de risco (HR) relatadas por estágio de incapacidade. O resultado são os valores de HR por categoria de mFARS, apresentados na Tabela 28.

Tabela 27. Razões de Risco (HR) por Estágio de Incapacidade e Estadiamento de Ataxia.

Estágio de Incapacidade (Definição)	Estágio de Ataxia da Doença (Mapeado)	HR*
1 (Sem deficiência funcional, mas com sinais detectáveis ao exame físico)	0 (Normal)	$2,01^{(1-5)}=0,061$
2 (Leve; capaz de correr e caminhar sem restrições)	1 (Sinais mínimos detectados pelo médico; consegue correr e pular sem perda de equilíbrio. Sem incapacidade,)	$2,01^{(2-5)}=0,123$
3 (Moderado; incapaz de correr, caminhada limitada sem auxílio)	2 (Sintomas presentes, mas ainda leves. Não consegue correr ou pular sem perda de equilíbrio. Capaz de vida independente, mas com Atividades de Vida Diária (AVD) restritas, Incapacidade mínima.)	$2,01^{(3-5)}=0,248$
4 (Grave; caminha com auxílio de uma bengala/apoio)	3 (Sintomas evidentes e significativos, Apoio regular/periódico em paredes ou móveis,	$2,01^{(4-5)}=0,498$

ou uso de bengala para estabilidade e marcha, Incapacidade leve.)

5 (Caminha com auxílio de duas bengalas/apoios)	4 (Requer andador, muletas canadenses, duas bengalas ou outros auxílios. Consegue realizar algumas AVD, Incapacidade moderada.)	$2,01^{(5-5)}=1$
6 (Incapaz de caminhar; requer cadeira de rodas)	5 (Restrito, mas consegue conduzir cadeira de rodas. Consegue realizar algumas AVD que não exijam ficar de pé ou caminhar, Incapacidade grave.)	$2,01^{(6-5)}=2,01$
7 (Restrito ao leito)	6 (Restrito à cadeira de rodas ou ao leito, com dependência total para todas as AVD, Incapacidade total.)	$2,01^{(7-5)}=4,04$

Fonte: Definições de estágio de incapacidade (Indelicato et al. 2023)(76); definições de estadiamento de ataxia da doença (Delatycki 2009)(77); HR para aumento unitário no estágio de incapacidade (Indelicato et al. 2023)(76).
*Observação: A HR é estimada utilizando a diferença entre o estágio de incapacidade de referência (5) e o estágio em questão. AVD: Atividades de vida diária; HR: Hazard Ratio.

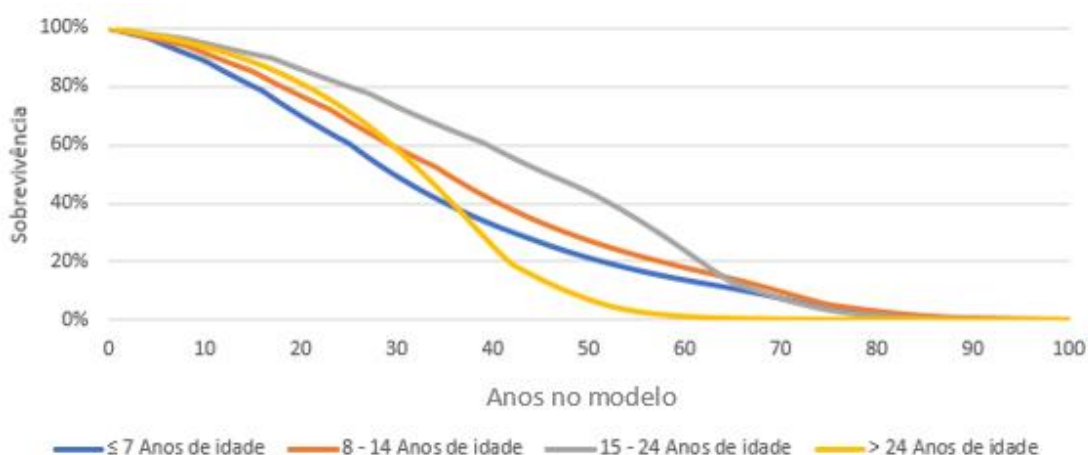
Tabela 28. HR com base no mFARS.

Categoria de mFARS	HR
0–10	0,130
10–20	0,214
20–30	0,291
30–40	0,411
40–50	0,711
50–60	1,283
60–70	1,847
70–80	2,594
80–90	3,690
90+	3,965

Fonte: Calculado utilizando a distribuição dos estágios de ataxia por mFARS (análise interna da Evidera da base de dados FA-COMS) e a razão de riscos (HR) calculada para o estágio de ataxia (HR para aumento unitário relatada em Indelicato et al. [2023]. (76)

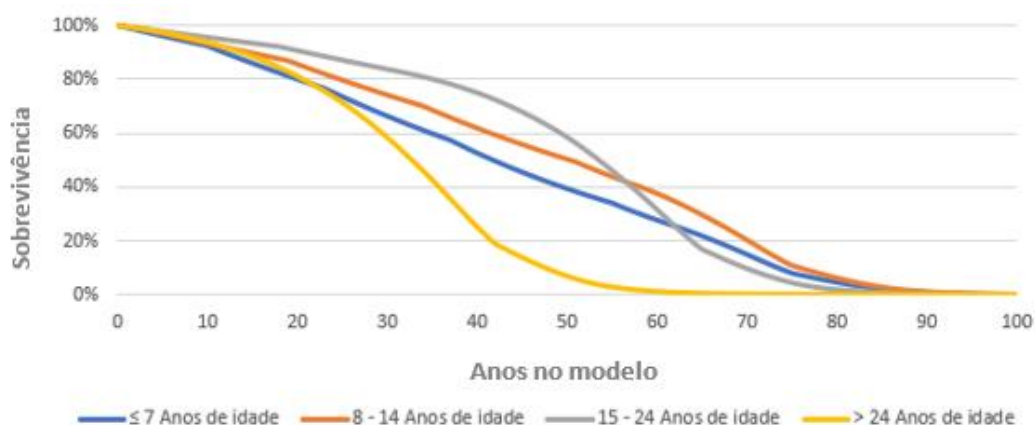
As curvas de Sobrevida Global (SG) para os pacientes em uso de placebo e para aqueles em tratamento estão apresentadas na Figura 13 e Figura 14. Para os pacientes que descontinuam o uso de Skyclarys™ (omaveloxolona), assume-se que o risco de mortalidade passa a ser o mesmo dos pacientes que nunca utilizaram a terapia.

Figura 13. Curvas de sobrevivência para pacientes em uso de placebo.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 14. Curva de sobrevivência para pacientes em Omav.



Fonte: Elaboração própria. Omav: Skyclarys™ (omaveloxolona).

Outra limitação desta abordagem reside na população do estudo. Especificamente, a população do EFACTS (71) inclui apenas pacientes adultos, embora uma grande parcela dos pacientes tenha desenvolvido a AF antes dos 18 anos. A idade mediana de início da doença nessa população é de 13 anos (IIQ 8–18 anos), mas a idade mediana na inclusão do estudo é de 31 anos (IIQ 22–43 anos).

Isso resulta em uma população de estudo com progressão avançada da doença, como demonstrado pelo estágio de incapacidade mediano de 5 (IIQ 3–6).

Ao relacionar o risco de mortalidade à gravidade da doença, este método assume um efeito indireto do tratamento sobre a sobrevivência. Não é assumido um efeito direto do tratamento na mortalidade devido à

ausência de evidências, no estudo MOXIe, de que o Skyclarys™ (omaveloxolona) impacte diretamente este desfecho.

6.2.12 Comorbidades

As prevalências de comorbidades comuns na população com AF, capturadas no modelo e estratificadas por idade, incluem cardiomiopatia, escoliose e diabetes. Devido à escassez de evidências demonstrando que a prevalência desses distúrbios se correlaciona com a gravidade da doença, o modelo não vincula o mFARS à incidência de comorbidades. As prevalências dessas condições na AF estão apresentadas na Tabela 29.

A prevalência de cardiomiopatia foi estimada a partir de dados de Hanson et al. (2019) (78) para diferentes faixas etárias. Para o diabetes, a estimativa baseou-se em Cnop et al. (2012) (79), um estudo caso-controle com 41 pacientes com AF submetidos a testes de tolerância à glicose.

Quanto à escoliose, a prevalência foi extraída de Rummey et al. (2021) (80), que relatou o status da condição (ausente, leve, intermediário, avançado ou submetido a cirurgia corretiva) por subgrupo de idade de início e idade do paciente, com base em dados do registro FA-COMS. O modelo assume que pacientes previamente submetidos a cirurgia corretiva não apresentam mais escoliose, uma vez que foi relatado que a maioria dos pacientes não possui medidas de curvatura da coluna após o procedimento. Detalhes sobre as prevalências de escoliose em Rummey et al. (2021). (80)

Tabela 29. Prevalência de comorbidades por idade.

Idade	Cardiomiopatia	Escoliose	Diabetes
0–20 Anos de idade	89%	65%	12%
20–30 Anos de idade	78%	59%	12%
30–40 Anos de idade	72%	60%	12%
40–50 Anos de idade	36%	56%	12%
50–60 Anos de idade	31%	61%	12%
60+ Anos de idade	20%	61%	12%

Fontes: Elaboração própria.

As comorbidades estão associadas ao uso adicional de recursos (ou seja, custos) no modelo, mas não estão vinculadas a qualquer desutilidade ou aumento do risco de mortalidade. Apesar de, saber-se que uma grande parcela dos pacientes evolui para óbito devido à cardiomiopatia ou complicações relacionadas (78), não existem dados suficientes para separar o efeito isolado da cardiomiopatia na SG das populações com AF. Desta forma, o risco aumentado de mortalidade desta condição não foi incluído separadamente no modelo para evitar *double-counting*. O relato incompleto de comorbidades na base de dados FA-COMS impede a desagregação do impacto individual de cada condição na utilidade do paciente. Portanto, o modelo não considera separadamente os impactos das comorbidades na utilidade para evitar redundância estatística. Vale ressaltar que, como o formato atual das comorbidades está vinculado à idade e não ao escore mFARS, o modelo assume que o tratamento com Skyclarys™ (omaveloxolona) não terá impacto na presença ou incidência dessas condições.

6.2.13 Eventos adversos

Os eventos adversos (EAs) incluídos no modelo econômico foram selecionados com base nos dados de segurança do estudo clínico MOXIe e validados por meio de painéis com especialistas clínicos. Seguindo as recomendações de especialistas e as evidências de estudos de fase 2/3, o

modelo adota a premissa de que a incidência desses eventos ocorre predominantemente no primeiro ciclo de tratamento (primeiro ano).

Esta abordagem reflete o perfil de adaptabilidade terapêutica observado na prática clínica para o Skylarys™ (omaveloxolona). As taxas de EAs aplicadas, detalhadas na Tabela 30, correspondem às frequências relatadas para eventos de intensidade moderada a grave observadas no estudo MOXIe.

Tabela 30. Taxa de eventos adversos.

Eventos adversos	Omaveloxolona	Placebo
Náusea	6%	0%
Diarreia	2%	2%
Dor orofaríngea	2%	0%
Gripe	8%	0%

Fonte: Elaboração própria.

6.2.14 Dados de utilidade

Foi realizada uma análise de regressão utilizando dados individuais de SF-36 do registro FA-COMS, convertidos para o índice EQ-5D-3L (conjunto de valores do Reino Unido/UK) por meio de um algoritmo de mapeamento publicado. (81) O modelo estima a utilidade do paciente diretamente a partir do escore mFARS.

Os parâmetros da regressão linear estão detalhados na Tabela 31. A análise incluiu tanto respostas autorreferidas pelos pacientes quanto respostas reportadas por cuidadores no questionário SF-36, garantindo a representatividade de toda a coorte do FA-COMS, independentemente do nível de progressão funcional.

Tabela 31. Parâmetros da regressão da utilidade.

Parâmetro	Valor
Intercept	0,8632827
Slope	-0,0043211
Idade média da população de origem	28 anos

Fonte: Elaboração própria.

6.2.14.1 Desutilidade de eventos adversos

O modelo mensura a perda de anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) decorrente de eventos adversos considerando a magnitude da desutilidade e a duração de cada evento. Os parâmetros de desutilidade e tempo de permanência, detalhados na Tabela 16, fundamentam-se em precedentes metodológicos de submissões do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) em áreas terapêuticas correlatas (TA767, TA706, TA533).

Conforme estabelecido em submissões de referência (TA767, baseada em Mauskopf et al., 2016) (82) não foi atribuída desutilidade para eventos de náusea ou diarreia (graves ou não graves). De forma análoga, a submissão TA706 assume ausência de impacto na utilidade para dor orofaríngea. Para sintomas gripais (*influenza-like symptoms*), o modelo adota uma desutilidade de -0,08, parâmetro validado em avaliações prévias do NICE (TA533 e TA441) para eventos de qualquer gravidade. Esta abordagem assegura que o ônus clínico dos efeitos colaterais do Skyclarys™ (omaveloxolona) seja incorporado de forma conservadora.

Tabela 32. Desutilidade de evento adverso.

Evento adverso	Desutilidade	Duração	Perda de AVAQ por episódio
Náusea	0	11 Dias	0
Diarreia	0	20 Dias	0
Dor orofaríngea	0	20 Dias	0
Gripe	-0,08	1 Dias	-0,000219

Fonte: Elaboração própria. EAs: Eventos adversos. AVAQ: Anos de vida ajustados pela qualidade.

6.2.15 Custos de aquisição de Skyclarys™ (omaveloxolona)

Os custos por embalagem do Skyclarys™ (omaveloxolona), apresentados na Tabela 33, são utilizados como base para o cálculo do custo por miligrama (mg). Subsequentemente, este valor é aplicado para determinar o custo final por administração, garantindo a precisão na estimativa do impacto financeiro direto por ciclo do modelo.

O valor proposto para incorporação de Skyclarys™ (omaveloxolona) representa um desconto de 40% sobre o PMVG 18 (CMED 04/2026).

O regime posológico adotado no modelo segue a recomendação de bula, consistindo na administração diária de 150 mg de Skyclarys™ (omaveloxolona) e estão refletidos na Tabela 34. Para refletir o consumo real de recursos observado no ambiente de pesquisa, foi aplicada uma Intensidade de Dose Relativa (RDI) de 96%, conforme os dados de utilização do estudo MOXIe.

Este ajuste por RDI é utilizado para calibrar o custo total do tratamento, incorporando reduções de dose ou interrupções temporárias ocorridas durante o período clínico.

Tabela 33. Parâmetros de custo e cálculos da embalagem de Skyclarys™ (omaveloxolona).

Parâmetro	Valor
Custo da embalagem	R\$88.850,88
Unidades por embalagem	90
Concentração por unidade	50 mg
Custo por mg	R\$19,74
Custo por administração	R\$2.574,06

Fonte: Elaboração própria. mg: miligrama.

Tabela 34. Parâmetros da dose de tratamento.

Parâmetros de dose	Valor
Número de administrações anuais	365,25 (Administração diária)
Dose por administração	150 mg
RDI*	87%
Método de administração	Oral

Fonte: Elaboração própria. RDI: Intensidade relativa da dose; mg: miligrama.

6.2.16 Custo de medicamentos concomitantes

Não foram incluídos custos relativos a medicamentos concomitantes no modelo. Dessa forma, os custos associados a medicações de suporte não são considerados a análise.

6.2.17 Custos do manejo de eventos adversos

Os custos dos eventos adversos foram estimados com base em microcusteios feitos de acordo com a realidade do sistema de saúde brasileiro abrangendo despesas médicas diretas associadas aos seus manejos e baseado na opinião de especialistas clínicos. O microcusteio na íntegra está apresentado no ANEXO 7.

Contudo, devido ao fato de que os valores atualmente registrados nas bases oficiais de remuneração do Sistema Único de Saúde não refletem integralmente o custo real dos cuidados ofertados, foi aplicado um fator de correção de 2,8 aos valores estimados. Essa correção visa aproximar os custos modelados da realidade financeira observada na prestação dos serviços, uma vez que estudos nacionais têm demonstrado defasagem relevante entre valores de tabela e gastos efetivos, especialmente em condições clínicas de maior complexidade, como as fraturas osteoporóticas. (70)

Tabela 35. Custo do manejo de eventos adversos.

Eventos adversos	Custo de manejo
Náusea	R\$ 84,66
Diarreia	R\$ 60,69
Dor orofaríngea	R\$ 29,91
Gripe	R\$ 1.332,49

Fonte: Elaboração própria.

6.2.18 Custos de manejo por estados de saúde

Os custos médicos diretos do modelo incluem as consultas com profissionais de saúde. A maior parte desses recursos foi extraída da base do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP).

A utilização e os custos foram segregados em recorrência anual e custos únicos (não recorrentes). Os custos recorrentes e únicos foram estimados para cada pontuação mFARS e comorbidades. Os valores considerados no modelo estão apresentados na Tabela 36. Maiores detalhes dos itens considerados para estimar cada valor apresentado a seguir estão apresentados no ANEXO 8.

Tabela 36. Custos considerados no modelo econômico.

Pontuação mFARS/Comorbidade	Custo recorrente	Custos únicos
mFARS 0 - 10	R\$ 110,61	R\$ 926,23
mFARS 10 - 20	R\$ 255,16	R\$ 48,59
mFARS 20 - 30	R\$ 749,52	R\$ 143,94
mFARS 30 - 40	R\$ 1.387,00	R\$ 190,69
mFARS 40 - 50	R\$ 2.361,33	R\$ 421,97
mFARS 50 - 60	R\$ 3.946,86	R\$ 686,00
mFARS 60 - 70	R\$ 5.808,78	R\$ 766,96
mFARS 70 - 80	R\$ 7.435,86	R\$ 364,80
mFARS 80 - 90	R\$ 8.494,59	R\$ 118,69
mFARS 90+	R\$ 12.201,80	R\$ 66,14
Cardiomiopatia	R\$ 4.247,74	R\$ 0,00
Escoliose	R\$ 2.176,23	R\$ 0,00
Diabetes	R\$ 60,00	R\$ 0,00

Fonte: Elaboração própria. mFARS:Taxa de escala modificada de Ataxia de Friedreich.

6.2.19 Caracterização da incerteza

A incerteza paramétrica foi avaliada por meio de uma análise de sensibilidade determinística univariada (DSA), na qual os principais parâmetros do modelo foram individualmente variados para mensurar seu impacto sobre a Razão de Custo-utilidade Incremental (RCUI). Adicionalmente, foram conduzidas análises de sensibilidade probabilísticas (PSA). Nessas análises, os parâmetros foram amostrados a partir de distribuições de probabilidade previamente definidas, utilizando-se simulações de Monte Carlo de segunda ordem com 1.000 iterações. Os resultados da PSA foram apresentados por meio de gráficos de dispersão no plano

de custo-utilidade. Todas as análises foram implementadas em planilhas do Microsoft Excel™, com uso de programação em Visual Basic for Applications (VBA).

6.3 Resultados

6.3.1 Análise de custo-utilidade

Uma visão geral dos resultados do cenário é apresentada na

Tabela 37. O modelo de custo-utilidade demonstrou que o tratamento com Skyclarys™ (omaveloxolona) proporcionou um ganho de Anos de Vida (AV) de 0,42 e foi associado a um incremento de 0,57 AVAQs.

Os ganhos em saúde e qualidade de vida associados ao Skyclarys™ (omaveloxolona) resultaram em um custo total vitalício superior em comparação ao placebo (R\$ 7.779.385), gerando uma Razão de Custo-Utilidade Incremental (RCUI) de R\$13.662.186 por AVAQ ganho.

Tabela 37. Resultado da análise de custo-utilidade.

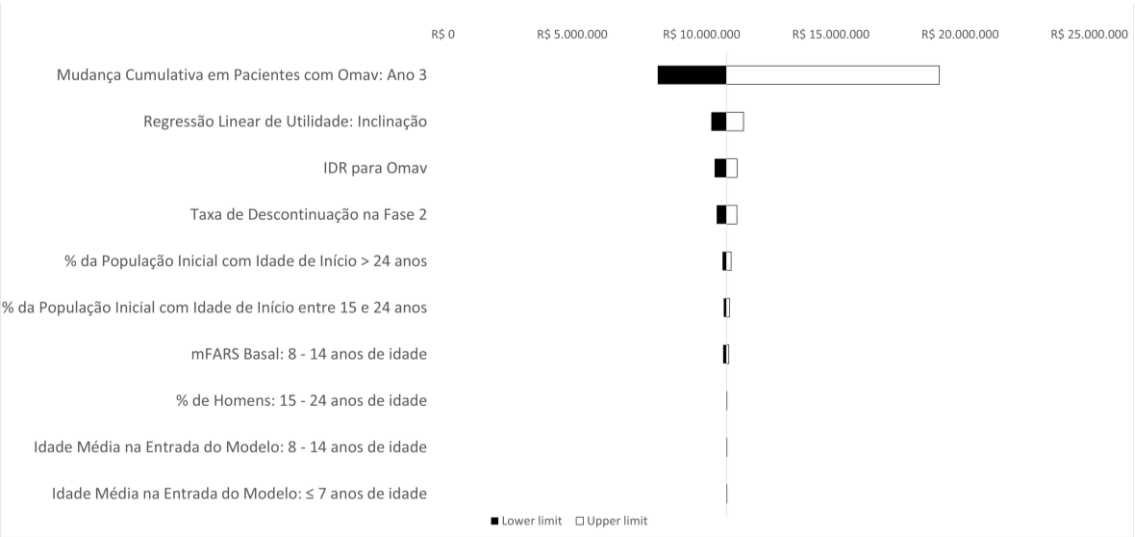
Parâmetros	Omaveloxolona	Placebo	Incremental
Custo total	R\$ 7.909.243	R\$ 129.857,83	R\$ 7.779.385
AVs total	16,10	15,68	0,42
AVAQs total	10,28	9,71	0,57
RCUI por AVs	-	-	R\$18.586.506
RCUI por AVAQs	-	-	R\$13.662.186

Fonte: Elaboração própria. AV: Anos de vida; AVAQ: Anos de vida ajustados pela qualidade; RCUI: Razão de custo-utilidade incremental.

6.3.2 Análise de sensibilidade determinística (DSA)

Os resultados da DSA estão representados graficamente no Diagrama de Tornado (Figura 15) e estão apresentados em maiores detalhes na Tabela 38.

Figura 15. Diagrama de tornado.



Fonte: Elaboração própria.

Tabela 38. Os 10 parâmetros mais impactantes nos resultados.

Parâmetros	Limite superior	Limite inferior
Mudança Cumulativa em Pacientes com Omav: Ano 3	R\$ 8.301.977	R\$ 19.197.816
Regressão Linear de Utilidade: Inclinação	R\$ 10.375.158	R\$ 11.623.801
IDR para Omav	R\$ 10.505.322	R\$ 11.374.652
Taxa de Descontinuação na Fase 2	R\$ 10.585.989	R\$ 11.366.410
% da População Inicial com Idade de Início > 24 anos	R\$ 10.812.091	R\$ 11.139.506
% da População Inicial com Idade de Início entre 15 e 24 anos	R\$ 10.856.093	R\$ 11.074.658
mFARS Basal: 8 - 14 anos de idade	R\$ 10.831.717	R\$ 11.056.865
% de Homens: 15 - 24 anos de idade	R\$ 10.959.313	R\$ 10.982.699
Idade Média na Entrada do Modelo: 8 - 14 anos de idade	R\$ 10.964.044	R\$ 10.980.081
Idade Média na Entrada do Modelo: ≤ 7 anos de idade	R\$ 10.964.044	R\$ 10.977.985

Fonte: Elaboração própria. Omav: Skyclarys™ (omaveloxolona). mFARS: modified Friedreich's Ataxia Rating Scale.

O principal direcionador de incerteza foi a mudança cumulativa em pacientes tratados com omaveloxolona no terceiro ano, que apresentou a maior amplitude de variação nos resultados, evidenciando elevada sensibilidade do modelo às estimativas de benefício clínico ao longo do tempo.

Parâmetros como inclinação da regressão de utilidade, IDR para omaveloxolona e taxa de descontinuação na fase 2 também exerceram impacto relevante, indicando dependência das premissas relacionadas à qualidade de vida e à permanência em tratamento.

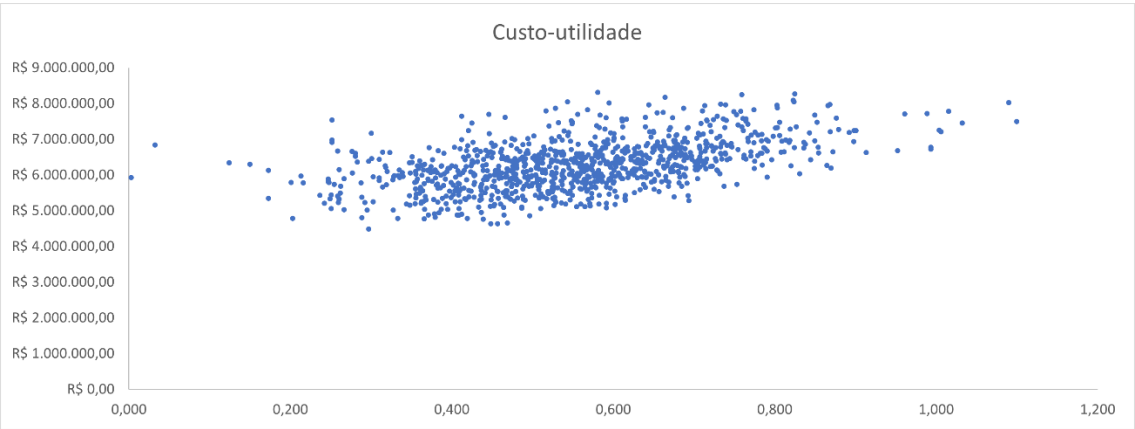
Variáveis demográficas e clínicas basais apresentaram impacto moderado, enquanto parâmetros como proporção de sexo e idade média de entrada no modelo demonstraram influência marginal.

6.3.3 Análise de sensibilidade probabilística (PSA)

Os resultados da PSA estão representados no gráfico de dispersão (

Figura 16) e na Tabela 39.

Figura 16. Plano de Custo-Efetividade.



Fonte: Elaboração própria.

Tabela 39. resultados consolidados da PSA.

Parâmetro	Média	Percentil 2,5%	Percentil 97,5%
Efeito Incremental (AVAQ)	0,5547	0,2602	0,8537
Custo Incremental (R\$)	R\$ 6.271.191,56	R\$ 5.043.212,84	R\$ 7.768.692,00
RCUI (R\$/AVAQ)	R\$ 11.306.319,38	R\$ 7.974.058,14	R\$ 22.166.355,12

Fonte: Elaboração própria. RCUI: Razão de custo-utilidade incremental; AVAQ: Anos de vida ajustados pela qualidade.

Os resultados indicam que o tratamento com Skyclarys™ (omaveloxolona) está associado a um ganho médio incremental de 0,5547 AVAQ, com intervalo entre 0,2602 e 0,8537, evidenciando benefício clínico consistente, ainda que com variabilidade moderada.

O custo incremental médio foi estimado em R\$ 6.271.191,56, variando entre R\$ 5.043.212,84 e R\$ 7.768.692,00, refletindo incerteza associada principalmente aos parâmetros de custo e duração do tratamento.

A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) apresentou valor médio de R\$ 11.306.319,38 por AVAQ, com intervalo entre R\$ 7.974.058,14 e R\$ 22.166.355,12, indicando elevada dispersão dos resultados.

A distribuição dos resultados no plano de custo-efetividade sugere que a intervenção se posiciona predominantemente no quadrante de maior efetividade e maior custo, sem interseção com regiões de dominância.

7. Impacto orçamentário

7.1 Introdução

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário do Skyclarys™ (omaveloxolona) para o tratamento de pacientes com Ataxia de Friedreich (AF) no cenário brasileiro.

O objetivo central deste estudo foi estimar o impacto financeiro da incorporação da Skyclarys™ (omaveloxolona) sob a perspectiva do sistema público de saúde (SUS). Para garantir a transparência e a robustez científica da análise, os principais aspectos metodológicos foram avaliados e reportados conforme o checklist da CHEERS 2022 (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022*) (69) e a Tabela 40 apresenta as principais características do estudo desenvolvido.

Tabela 40. Características da análise de impacto orçamentário

População-alvo	Pacientes adultos e adolescentes com ≥ 16 anos de idade com AF
Perspectiva da análise	Sistema nico de Saúde (SUS)
Intervenção	Skyclarys™ (omaveloxolona)
Comparadores	Placebo
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica.
Estimativa de custos	Foram considerados os custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Tipo de modelagem	Impacto orçamentário
Análise de sensibilidade	Análise de cenários

Fonte: Elaboração própria.

7.2 Métodos

7.2.1 População alvo

A população-alvo considerada na análise de custo-utilidade é a de pacientes adultos e adolescentes com ≥ 16 anos de idade com Ataxia de Friedreich.

7.2.2 Intervenção

A intervenção considerada na avaliação econômica foi o Skyclarys™ (omaveloxolona).

7.2.3 Comparadores

No modelo econômico, o placebo foi utilizado como comparador para estimar o impacto clínico e econômico incremental da Skyclarys™ (omaveloxolona).

7.2.4 Perspectiva

O modelo foi desenvolvido sob a perspectiva do SUS, considerando exclusivamente os custos diretos relacionados à assistência médica prestada pelo sistema de saúde.

7.2.5 Horizonte temporal

O modelo considerou o horizonte temporal de cinco anos, conforme diretrizes metodológicas brasileiras de análise de impacto orçamentário. (83)

7.2.6 Taxa de desconto

Não foram aplicadas taxas de desconto, conforme preconizado nas Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário, publicado pelo Ministério da Saúde. (83)

7.2.7 População elegível

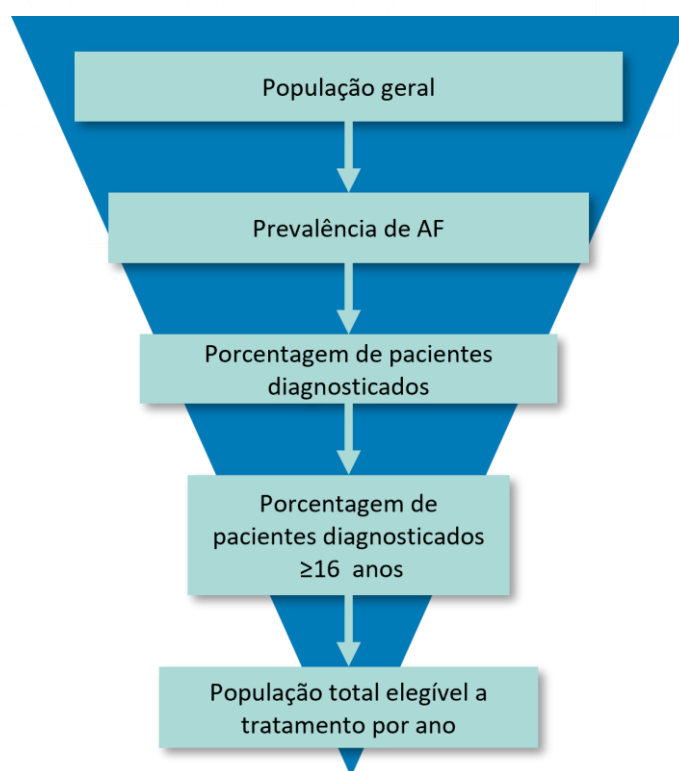
A estimativa da população elegível para o tratamento com Skyclarys™ (omaveloxolona) é estruturado por meio de um funil epidemiológico que permite estimar o contingente de pacientes no cenário brasileiro. Inicialmente, aplica-se a taxa de prevalência da AF de 0,367/100.000 pacientes (16), conforme estabelecido na literatura científica, sobre a população total do país (84) para identificar o número total de indivíduos acometidos pela patologia. Deste

montante, assumiu-se que 80% dos pacientes possuem diagnóstico confirmado para AF anualmente, o que reflete a realidade clínica de identificação da doença.

Posteriormente, esse grupo é refinado pela aplicação do critério de idade, considerando que apenas indivíduos com 16 anos ou mais são elegíveis para a terapia de acordo com as evidências clínicas atuais. Esse percentual de elegibilidade etária é estimado em 93% da população diagnosticada, com base nas Projeções populacionais do IBGE. (84) Ao final deste processo de filtragem sucessiva, obtém-se o número total de pacientes elegíveis ao tratamento com Skyclarys™ (omaveloxolona) para o ano 1. Para os demais anos da análise, foi considerado o crescimento populacional calculado com base na projeção populacional do IBGE. (84)

A Figura 17 representa o diagrama do funil epidemiológico, cujos dados estão detalhados na Tabela 41. A população elegível estimada por ano da análise está apresentada na Tabela 42.

Figura 17. Funil epidemiológico.



Fonte: Elaboração própria.

Tabela 41. Dados epidemiológicos para a população elegível

Parâmetros	%	Valor
População total Brasil		214.211.951
Prevalência de AF (% , N)	0,0004%	786
Porcentagem de pacientes diagnosticados (% , N)	80%	629
Porcentagem de pacientes diagnosticados maiores de 16 anos	79,48%	500
População elegível no primeiro ano		500

Fonte: Elaboração própria. AF: Ataxia de Friederich.

Tabela 42. População elegível por ano da análise.

Parâmetro	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População elegível	500	502	503	505	506

Fonte: Elaboração própria.

7.2.8 Dados de custo

Os dados de custo utilizados no modelo de impacto orçamentário foram derivados diretamente da análise de custo-utilidade previamente descrita, assegurando consistência metodológica entre as avaliações econômicas apresentadas. Dessa forma, os custos considerados compreendem tanto os valores associados ao tratamento farmacológico quanto aqueles relacionados ao manejo clínico das fraturas osteoporóticas conforme anteriormente apresentados nas seções 6.2.15, 6.2.16, 6.2.17 e 6.2.18.

7.2.9 Market-share

Para o cenário atual, devido a ausência de medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento de AF, foi considerado que 100% dos pacientes estão em tratamento com placebo. Para o cenário projeto, foram considerados três cenários distintos:

- Cenário base: Skyclarys™ (omaveloxolona) possui 30%, 40%, 50%, 60% e 70% de participação do mercado entre os anos 1 e 5 da análise.
- Market-share mínimo: Skyclarys™ (omaveloxolona) possui 10%, 20%, 30%, 40% e 50% de participação do mercado entre os anos 1 e 5 da análise.

- Market-share máximo: Skyclarys™ (omaveloxolona) possui 40%, 55%, 70%, 85% e 100% de participação do mercado entre os anos 1 e 5 da análise.

7.3 Resultados

7.3.1 Impacto orçamentário – cenário base

Os resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário base estão apresentados na Tabela 43.

Tabela 43. Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário base (R\$).

Cenários	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário atual	9.964.335	10.409.904	10.867.160	11.303.841	11.720.864	54.266.105
Cenário projetado	150.968.879	208.395.216	259.974.872	311.134.771	362.222.821	1.292.696.560
Incremental	141.004.544	197.985.313	249.107.712	299.830.930	350.501.957	1.238.430.455

Fonte: elaboração própria.

No primeiro ano, o impacto incremental estimado é de R\$ 141.004.544, aumentando para R\$ 197.985.313 no segundo ano e R\$ 249.107.712 no terceiro ano. Nos anos subsequentes, observa-se a continuidade dessa tendência, com valores de R\$ 299.830.930 no quarto ano e R\$ 350.501.957 no quinto ano.

No acumulado do período analisado, o impacto orçamentário incremental totaliza R\$ 1.238.430.455.

A evolução temporal do impacto incremental acompanha a ampliação gradual da participação de mercado da omaveloxolona no cenário base (de 30% no primeiro ano até 70% no quinto ano), refletindo a expansão do número de pacientes tratados ao longo do período.

Dessa forma, os resultados indicam incremento orçamentário progressivo associado à incorporação de Skyclarys™ (omaveloxolona), conforme as premissas de adoção consideradas na análise.

7.3.2 Impacto orçamentário – cenário market-share mínimo

Os resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário base estão apresentados na Tabela 44.

Tabela 44. Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário market-share mínimo (R\$).

Cenários	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário atual	9.964.335	10.409.904	10.867.160	11.303.841	11.720.864	54.266.105
Cenário projetado	56.965.850	107.848.739	159.076.546	210.361.694	261.650.840	795.903.669
Incremental	47.001.515	97.438.835	148.209.386	199.057.853	249.929.976	741.637.564

Fonte: elaboração própria.

No primeiro ano, o impacto incremental estimado é de R\$ 47.001.515, aumentando para R\$ 97.438.835 no segundo ano e R\$ 148.209.386 no terceiro ano. Nos anos subsequentes, observa-se a continuidade dessa tendência, com valores de R\$ 199.057.853 no quarto ano e R\$ 249.929.976 no quinto ano.

No acumulado do período analisado, o impacto orçamentário incremental totaliza R\$ 741.637.564.

A evolução temporal do impacto incremental acompanha a ampliação gradual da participação de mercado da omaveloxolona no cenário base (de 10% no primeiro ano até 50% no quinto ano), refletindo a expansão do número de pacientes tratados ao longo do período.

Dessa forma, os resultados deste cenário também indicam incremento orçamentário progressivo associado à incorporação de Skyclarys™ (omaveloxolona), conforme as premissas de adoção consideradas na análise.

7.3.3 Impacto orçamentário – cenário market-share máximo

Os resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário base estão apresentados na Tabela 45.

Tabela 45. Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário market-share máximo (R\$).

Cenários	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário atual	9.964.335	10.409.904	10.867.160	11.303.841	11.720.864	54.266.105
Cenário projetado	197.970.394	282.251.253	359.304.147	435.856.967	512.330.804	1.787.713.565
Incremental	188.006.059	271.841.349	348.436.987	424.553.126	500.609.940	1.733.447.460

Fonte: elaboração própria.

No primeiro ano, o impacto incremental estimado é de R\$ 188.006.059, aumentando para R\$ 271.841.349 no segundo ano e R\$ 348.436.987 no terceiro ano. Nos anos subsequentes, observa-se a continuidade dessa tendência, com valores de R\$ 424.553.126 no quarto ano e R\$ 500.609.940 no quinto ano.

No acumulado do período analisado, o impacto orçamentário incremental totaliza R\$ 1.733.447.460.

A evolução temporal do impacto incremental acompanha a ampliação gradual da participação de mercado da omaveloxolona no cenário base (de 40% no primeiro ano até 100% no quinto ano), refletindo a expansão do número de pacientes tratados ao longo do período.

Dessa forma, os resultados deste cenário indicam incremento orçamentário progressivo associado à incorporação de Skyclarys™ (omaveloxolona), conforme as premissas de adoção consideradas na análise.

8. Considerações finais

Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura com objetivo de avaliar a eficácia e segurança de Skylarys™ (omaveloxolona) no tratamento de pacientes ≥ 16 anos de idade com diagnóstico de AF. Ao final da seleção foram incluídas quatro publicações, sendo três referentes ao programa clínico MOXle, conduzido em três fases distintas. O programa incluiu dois ECRs de fase II duplo-cego (64,65) — MOXle parte I e MOXle parte II — e um estudo aberto de extensão. (66) Ressalta-se que o programa MOXle apresenta robustez metodológica suficiente para fundamentar as evidências descritas nesta revisão, contemplando os desfechos clínicos mais relevantes no contexto da AF. Foi incluído também o estudo de Lynch *et al.*, 2024 (67) que realizou uma análise comparativa com pareamento por escore de propensão utilizando dados da extensão aberta do estudo MOXle e do registro de história natural da doença do FACOMS.

É importante destacar que quando consideradas as doenças genéticas raras, um dos principais desafios metodológicos para a condução de estudos clínicos está relacionado ao tamanho amostral limitado. A baixa prevalência dessas condições dificulta a identificação e o recrutamento de pacientes que atendam aos critérios de elegibilidade, o que frequentemente resulta em estudos com populações reduzidas. Nesse contexto, o número de participantes incluídos nos estudos MOXle é consistente com o observado em outras pesquisas realizadas em doenças genéticas raras. Além disso, o uso de controles históricos ou externos é uma das alternativas para aumentar a eficiência dos estudos, reduzindo o tempo associados à geração de dados clínicos relevantes. (85,86)

Na avaliação de omaveloxolona, foi utilizada a escala mFARS, atualmente reconhecida como a principal ferramenta internacionalmente validada para a avaliação clínica de pacientes com AF. Desenvolvida especificamente para essa condição, ela permite mensurar de forma precisa a progressão neurológica e as manifestações funcionais da doença. Sua elevada sensibilidade às mudanças clínicas ao longo do tempo a torna particularmente adequada para monitoramento longitudinal em contextos de pesquisa. No programa clínico MOXle, a mFARS foi adotada como instrumento de avaliação primária, possibilitando uma análise padronizada e confiável da evolução da doença e da resposta terapêutica. Dessa forma, consolida-se como a ferramenta mais apropriada para ensaios clínicos envolvendo essa população, contribuindo significativamente para a geração de evidências robustas sobre a eficácia das intervenções avaliadas. (34–36)

No estudo MOXle I, os resultados da escala mFARS indicaram que os pacientes tratados com omaveloxolona e sem a condição de pés cavos apresentaram melhora clínica significativa, tanto em comparação ao *baseline* (p-valor< 0,001) quanto em relação ao grupo placebo (omaveloxolona 160 mg; p-valor= 0,01), evidenciando redução na progressão da AF. Por outro lado, pacientes com pés cavos não demonstraram melhora significativa, o que pode estar relacionado à maior gravidade clínica e presença de déficits neurológicos fixos, menos responsivos em curto prazo. Além disso, a deformidade ortopédica pode ter interferido na execução de testes clínicos funcionais, como levantar-se ou pedalar, impactando negativamente os escores da mFARS. O estudo também demonstrou que, entre os pacientes tratados, a melhora na mFARS foi dependente do tempo, com desaceleração progressiva da deterioração neurológica ao longo do seguimento, padrão não observado no grupo placebo. (64)

Os resultados do estudo MOXle II evidenciaram de forma consistente o benefício clínico da omaveloxolona em retardar a progressão da AF. Os escores na escala mFARS foram superiores em todos os domínios avaliados quando comparados ao placebo, refletindo melhora funcional significativa. Entre os pacientes que receberam omaveloxolona, 47% apresentaram melhora nos escores da mFARS, enquanto apenas 27% dos pacientes do grupo placebo demonstraram progresso semelhante. Ao final de 48 semanas, os pacientes tratados com omaveloxolona apresentaram uma melhora média de 1,55 ponto em relação ao *baseline*, contrastando com a piora de 0,85 ponto observada no grupo placebo, o que representa uma diferença entre os grupos de 2,40 pontos. (65) Esse resultado ganha relevância clínica adicional ao se considerar que pequenas variações nos escores da mFARS podem traduzir-se em mudanças funcionais significativas, como a transição entre caminhar com ou sem auxílio, número de quedas semanais e capacidade de realizar atividades da vida diária com ou sem assistência. (33,37) Assim, os achados do MOXle II reforçam o impacto positivo da omaveloxolona na preservação da função neurológica e na desaceleração da progressão da doença. (65)

No estudo de extensão, os resultados indicaram evidência significativa de não inferioridade, apontando que o efeito do tratamento inicial foi mantido após o período de extensão. Além disso, reforçou que o início precoce do tratamento pode proporcionar maiores benefícios clínicos aos pacientes. (66)

Outras ferramentas utilizadas na avaliação dos pacientes com AF são os testes 9HPT e T25W, que têm o objetivo de avaliar a habilidade motora através da destreza dos dedos e de avaliar a mobilidade através da mensuração de passos diários, respectivamente. Tais desfechos avaliados no MOXle II apontaram melhoras significativas para os pacientes em uso de omaveloxolona em

relação ao *baseline*. Outro desfecho avaliado pelo MOXle II foi o FA-ADL, que avalia a vida diária dos pacientes e a qualidade de vida dos pacientes com AF. Os resultados de FA-ADL apontaram maior efeito do tratamento com omaveloxolona na semana 48, em relação ao placebo (p-valor = 0,020). Além disso, a frequência de quedas foi menor nos pacientes em uso de omaveloxolona na comparação com o grupo placebo. (65,66)

Omaveloxolona apresentou perfil aceitável de segurança. Os principais EAs ocorridos foram infecção do trato respiratório superior, cefaleia e contusão. Ressalta-se que a maioria dos EAs ocorreram nas primeiras 12 semanas de tratamento, o que corresponde ao período de adaptação e tolerabilidade. Nos pacientes do MOXle I apenas um paciente foi descontinuado por erupção cutânea, todos os outros EAs reportados foram gerenciáveis. (64–66)

Adicionalmente, vale destacar que estudos longitudinais indicam que, sem tratamento, pacientes com AF apresentam uma piora média de aproximadamente dois pontos por ano na escala mFARS. (37) Na análise conduzida por Lynch *et al.* (2024), que comparou pacientes tratados com omaveloxolona no estudo MOXle II com pacientes da coorte observacional FACOMS (que não receberam o tratamento), observou-se que as variações médias na mFARS ao longo do primeiro e segundo ano foram significativamente menores no grupo tratado, refletindo desaceleração na progressão da doença. No terceiro ano de acompanhamento, os dados mostraram uma redução de 55% na progressão dos escores de mFARS nos pacientes que utilizaram omaveloxolona, em comparação aos não tratados. Vale destacar que o FACOMS representa uma coorte de história natural da AF, o que confere relevância à comparação. Esses achados reforçam a eficácia da omaveloxolona em retardar a progressão clínica da AF, com potencial impacto positivo sobre a funcionalidade e qualidade de vida dos pacientes. (68)

A análise de custo-utilidade demonstrou que Skyclarys™ (omaveloxolona) está associado a ganhos clínicos relevantes, com incremento de 0,42 anos de vida e 0,57 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ), refletindo benefício na progressão da doença. Esse ganho foi acompanhado por um custo incremental ao longo do horizonte de vida, resultando em uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 13.662.186 por AVAQ ganho.

Na análise de impacto orçamentário, observou-se incremento progressivo dos custos ao longo de cinco anos, com impacto incremental acumulado de R\$ 1.238.430.455 no cenário base. Nas análises de cenário, o impacto incremental total variou entre R\$ 741.637.564 (cenário de market-share mínimo) e R\$ 1.733.447.460 (cenário de market-share máximo), refletindo diferentes níveis de adoção da tecnologia ao longo do período.

Destaca-se que esses resultados devem ser interpretados considerando o cenário atual do SUS, no qual não há terapias modificadoras da doença disponíveis para Ataxia de Friedreich, sendo o comparador equivalente ao placebo. Assim, a incorporação de Skyclarys™ (omaveloxolona), **único medicamento aprovado para a AF**, representa a introdução de uma alternativa terapêutica específica, associada a ganhos clínicos e à incorporação de novos custos diretos relacionados ao tratamento.

Cabe pontuar que a AF é uma doença neurodegenerativa ultrarrara, progressiva e incapacitante, em que os pacientes podem, inclusive, perder a capacidade de deambular em poucos anos após o início dos sintomas. Considerando que os pacientes são diagnosticados ainda jovens, o impacto negativo da doença é significativo. Soma-se a isso o fato de não haver no âmbito do SUS um PCDT para o correto manejo da doença ou a disponibilização de terapia direcionada para esses pacientes. (5,6,16,51)

Nesse contexto, diante dos resultados clínicos apresentados, Skyclarys™ (omaveloxolona) mostrou ser uma terapia potencialmente transformadora do curso natural da doença para os pacientes com AF. A terapia foi eficaz e segura para o tratamento desses pacientes, principalmente na melhora das alterações das funções neurológicas, com capacidade de retardar a progressão da doença, preservando a funcionalidade e a qualidade de vidas dos pacientes.

A incorporação de Skyclarys™ (omaveloxolona) no SUS representa uma oportunidade relevante para alterar a trajetória clínica da ataxia de Friedreich no Brasil. De forma complementar, iniciativas que apoiem a organização da linha de cuidado e o acompanhamento longitudinal dos pacientes, como o programa ALLCARE, podem contribuir para a qualificação do cuidado e para a efetiva tradução dos benefícios clínicos na prática assistencial.

A terapia tem o potencial de modificar o curso da ataxia de Friedreich no Brasil, com impacto significativo na funcionalidade, na qualidade de vida e na trajetória clínica dos pacientes.

9. Referências bibliográficas

1. Williams CT, Jesus O de. StatPearls [Internet] [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 15]. Friedreich Ataxia. [Updated 2023 Aug 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563199/>
2. Machado DS, Silveira C, Vinagre AM, Rezende TJR, Dogini D, Martinez ARM, et al. Survival in Brazilian Patients with Friedreich's Ataxia. *The Cerebellum*. 2025 Nov 22;24(6):182. doi:10.1007/s12311-025-01936-6
3. Giunti P, Greenfield J, Stevenson AJ, Parkinson MH, Hartmann JL, Sandtmann R, et al. Impact of Friedreich's Ataxia on health-care resource utilization in the United Kingdom and Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):38. doi:10.1186/1750-1172-8-38
4. Polek B, Roach MJ, Andrews WT, Ehling M, Salek S. Burden of Friedreich's Ataxia to the Patients and Healthcare Systems in the United States and Canada. *Front Pharmacol*. 2013;4. doi:10.3389/fphar.2013.00066
5. Keita M, McIntyre K, Rodden LN, Schadt K, Lynch DR. Friedreich Ataxia: Clinical Features and New Developments. *Neurodegener Dis Manag*. 2022 Oct 29;12(5):267–83. doi:10.2217/nmt-2022-0011
6. Corben LA, Collins V, Milne S, Farmer J, Musheno A, Lynch D, et al. Clinical management guidelines for Friedreich ataxia: best practice in rare diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Nov 12;17(1):415. doi:10.1186/s13023-022-02568-3
7. Buesch K, Zhang R. A systematic review of disease prevalence, health-related quality of life, and economic outcomes associated with Friedreich's Ataxia. *Curr Med Res Opin*. 2022 Oct 3;38(10):1739–49. doi:10.1080/03007995.2022.2112870
8. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Approved Drugs [Internet]. 2023 [cited 2024 Nov 25]. SKYCLARYS (omaveloxolone). Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>

9. European Medicines Agency (EMA). Skyclarys (omaveloxolone) [Internet]. 2024 [cited 2024 Nov 25]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyclarys>
10. ORPHANET. Rare diseases - Friedreich ataxia [Internet]. 2014 [cited 2024 Jul 15]. Available from: [https://www.orpha.net/en/disease/detail/95?name=Friedreich ataxia&mode=name](https://www.orpha.net/en/disease/detail/95?name=Friedreich%20ataxia&mode=name)
11. Lynch DR, Schadt K, Kichula E, McCormack S, Lin KY. Friedreich Ataxia: Multidisciplinary Clinical Care. *J Multidiscip Healthc*. 2021;14:1645–58. doi:10.2147/JMDH.S292945 PubMed PMID: 34234452.
12. Lynch DR, Schadt K, Kichula E, McCormack S, Lin KY. Friedreich Ataxia: Multidisciplinary Clinical Care. *J Multidiscip Healthc*. 2021;14:1645–58. doi:10.2147/JMDH.S292945 PubMed PMID: 34234452.
13. Tsou AY, Paulsen EK, Lagedrost SJ, Perlman SL, Mathews KD, Wilmot GR, et al. Mortality in Friedreich Ataxia. *J Neurol Sci*. 2011 Aug;307(1–2):46–9. doi:10.1016/j.jns.2011.05.023
14. Friedreich’s Ataxia Research Alliance (FARA). DEFINING FRIEDREICH’S ATAXIA [Internet]. 2024. Available from: <https://www.curefa.org/understanding-fa/what-is-friedreichs-ataxia/>
15. Coutinho P, Ruano L, Loureiro JL, Cruz VT, Barros J, Tuna A, et al. Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia in Portugal. *JAMA Neurol*. 2013 Jun 1;70(6):746. doi:10.1001/jamaneurol.2013.1707
16. Machado DS, Viana CF, Pedrosa JL, Barsottini OGP, Tomaselli PJ, Marques W, et al. Prevalence and Diagnostic Journey of Friedreich’s Ataxia in the State of São Paulo, Brazil. *The Cerebellum*. 2024 Mar 23. doi:10.1007/s12311-024-01687-w
17. Fussiger H, Saraiva-Pereira ML, Leistner-Segal S, Jardim LB. Friedreich Ataxia: Diagnostic Yield and Minimal Frequency in South Brazil. *Cerebellum*. 2019;18(1):147–51. doi:10.1007/s12311-018-0958-x PubMed PMID: 29938355.
18. Rede Nacional de Doenças Raras. Apps RARAS - ataxia de Friedreich [Internet]. 2024. Available from: <https://apps.raras.org.br:8502/>

19. Santos S, Kok F, Weller M, Paiva FRL de, Otto PA. Inbreeding levels in Northeast Brazil: strategies for the prospecting of new genetic disorders. *Genet Mol Biol*. 2010 Mar 12;33(2):220–3. doi:10.1590/S1415-47572010005000020
20. Weller M, Tanieri M, Pereira JC, Almeida EDS, Kok F, Santos S. Consanguineous unions and the burden of disability: A population-based study in communities of Northeastern Brazil. *American Journal of Human Biology*. 2012 Nov 5;24(6):835–40. doi:10.1002/ajhb.22328
21. Pilotto F, Chellapandi DM, Puccio H. Omaveloxolone: a groundbreaking milestone as the first FDA-approved drug for Friedreich ataxia. *Trends Mol Med*. 2024 Jan. doi:10.1016/j.molmed.2023.12.002
22. Indelicato E, Nachbauer W, Eigentler A, Amprosi M, Matteucci Gothe R, Giunti P, et al. Onset features and time to diagnosis in Friedreich’s Ataxia. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Dec 3;15(1):198. doi:10.1186/s13023-020-01475-9
23. Abrahão A, Pedroso JL, Braga-Neto P, Bor-Seng-Shu E, de Carvalho Aguiar P, Barsottini OGP. Milestones in Friedreich ataxia: more than a century and still learning. *Neurogenetics*. 2015 Jul 8;16(3):151–60. doi:10.1007/s10048-015-0439-z
24. National Cancer Institute (NIH). NCI Dictionary of Genetics Terms - Missense Mutation [Internet]. 2024 [cited 2024 Aug 29]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics-dictionary/def/missense-mutation>
25. (NINDS) NI of ND and S. Health information - Friedreich ataxia [Internet]. Available from: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/friedreich-ataxia>
26. Schulz JB, Boesch S, Bürk K, Dürr A, Giunti P, Mariotti C, et al. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. *Nat Rev Neurol*. 2009 Apr;5(4):222–34. doi:10.1038/nrneurol.2009.26
27. Krasilnikova MM, Humphries CL, Shinsky EM. Friedreich’s ataxia: new insights. Yuen R, editor. *Emerg Top Life Sci*. 2023 Dec 14;7(3):313–23. doi:10.1042/ETLS20230017

28. Indelicato E, Reetz K, Maier S, Nachbauer W, Amprosi M, Giunti P, et al. Predictors of Survival in Friedreich's Ataxia: A Prospective Cohort Study. *Movement Disorders*. 2024 Mar 23;39(3):510–8. doi:10.1002/mds.29687
29. Delatycki MB, Corben LA. Clinical Features of Friedreich Ataxia. Maria BL, editor. *J Child Neurol*. 2012 Sep 29;27(9):1133–7. doi:10.1177/0883073812448230
30. van de Warrenburg BPC, van Gaalen J, Boesch S, Burgunder J -M., Dürr A, Giunti P, et al. FNS/ENS Consensus on the diagnosis and management of chronic ataxias in adulthood. *Eur J Neurol*. 2014 Apr 13;21(4):552–62. doi:10.1111/ene.12341
31. Novis LE, Alavi S, Pellerin D, Della Coleta MV, Raskin S, Spitz M, et al. Unraveling the genetic landscape of undiagnosed cerebellar ataxia in Brazilian patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2024 Feb;119:105961. doi:10.1016/j.parkreldis.2023.105961
32. Rummey C, Corben LA, Delatycki M, Wilmot G, Subramony SH, Corti M, et al. Natural History of Friedreich Ataxia. *Neurology*. 2022 Oct 4;99(14). doi:10.1212/WNL.0000000000200913
33. Subramony SH, May W, Lynch D, Gomez C, Fischbeck K, Hallett M, et al. Measuring Friedreich ataxia: Interrater reliability of a neurologic rating scale. *Neurology*. 2005 Apr 12;64(7):1261–2. doi:10.1212/01.WNL.0000156802.15466.79
34. Friedreich's Ataxia Research Alliance (FARA). Friedreich ' s Ataxia Rating Scale (FARS) and Modified FARS (mFARS). FARA; 2023. p. 17.
35. Rummey C, Perlman S, Subramony SubH, Farmer J, Lynch DR. Evaluating mFAR in pediatric Friedreich's ataxia: Insights from the FACHILD study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024 May 31;11(5):1290–300. doi:10.1002/acn3.52057
36. Rummey C, Corben LA, Delatycki MB, Subramony SH, Bushara K, Gomez CM, et al. Psychometric properties of the Friedreich Ataxia Rating Scale. *Neurol Genet*. 2019 Dec;5(6). doi:10.1212/NXG.0000000000000371
37. Patel M, Isaacs CJ, Seyer L, Brigatti K, Gelbard S, Strawser C, et al. Progression of Friedreich ataxia: quantitative characterization over 5 years. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016 Sep 25;3(9):684–94. doi:10.1002/acn3.332

38. Traschütz A, Fleszar Z, Hengel H, Klockgether T, Erdlenbruch F, Falkenburger BH, et al. FARS-ADL across Ataxias: Construct Validity, Sensitivity to Change, and Minimal Important Change. *Movement Disorders*. 2024 Jun 20;39(6):965–74. doi:10.1002/mds.29788
39. Fahey MC, Corben LA, Collins V, Churchyard AJ, Delatycki MB. The 25-foot walk velocity accurately measures real world ambulation in Friedreich ataxia. *Neurology*. 2007 Feb 27;68(9):705–6. doi:10.1212/01.wnl.0000256037.63832.6f
40. Giugliani L, Vanzella C, Zambrano MB, Donis KC, Wallau TKW, Costa FM da, et al. Clinical research challenges in rare genetic diseases in Brazil. *Genet Mol Biol*. 2019;42(1 suppl 1):305–11. doi:10.1590/1678-4685-gmb-2018-0174
41. Chaudhary A, Kumar V. Rare diseases: a comprehensive literature review and future directions. *Journal of Rare Diseases*. 2025 Jul 3;4(1):33. doi:10.1007/s44162-025-00099-6
42. Haq I, Brashear A. The vital role of natural history studies in rare disease: insights from X-linked dystonia parkinsonism. *Brain Commun*. 2023 May 2;5(3). doi:10.1093/braincomms/fcad125
43. Li R, Ma L, Li F, Li L, Bi Y, Yuan Y, et al. Model-Informed Approach Supporting Drug Development and Regulatory Evaluation for Rare Diseases. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2022 Dec 3;62(S2). doi:10.1002/jcph.2143
44. Dorsey ER. Natural History of Huntington Disease. *JAMA Neurol*. 2013 Oct 14. doi:10.1001/jamaneurol.2013.4408
45. Lamb MM, West NA, Ouyang L, Yang M, Weitzenkamp D, James K, et al. Corticosteroid Treatment and Growth Patterns in Ambulatory Males with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Pediatr*. 2016 Jun;173:207-213.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2016.02.067
46. Jones S, Coker M, López AGM, Sniadecki J, Mayhew J, Hensman P, et al. Open-label phase 1/2 study of vestronidase alfa for mucopolysaccharidosis VII. *Mol Genet Metab Rep*. 2021 Sep;28:100774. doi:10.1016/j.ymgmr.2021.100774

47. Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, De Lorenzo AG, Kampmann C, et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest*. 2004 Dec 7;34(12):838–44. doi:10.1111/j.1365-2362.2004.01424.x
48. Pérez-Flores J, Hernández-Torres A, Montón F, Nieto A. Health-related quality of life and depressive symptoms in Friedreich ataxia. *Quality of Life Research*. 2020 Feb 28;29(2):413–20. doi:10.1007/s11136-019-02311-9
49. Chauhan S, Gaidhane S, Priya GP, Sharma P, Bhat M, Sharma S, et al. Burden of neurologic diseases in BRICS countries (1990 to 2021): an analysis of 2021 Global Burden of Disease Study. *Front Neurol*. 2024 Dec 5;15. doi:10.3389/fneur.2024.1500551
50. Wilmot G., Marriotti C, Lynch D, Tai G, Pandolfo M. Clinical Management Guidelines for Friedreich Ataxia. 2024.
51. Zesiewicz TA, Hancock J, Ghanekar SD, Kuo SH, Dohse CA, Vega J. Emerging therapies in Friedreich’s Ataxia. *Expert Rev Neurother*. 2020 Dec 1;20(12):1215–28. doi:10.1080/14737175.2020.1821654
52. Delatycki MB, Corben LA. Clinical Features of Friedreich Ataxia. Maria BL, editor. *J Child Neurol*. 2012 Sep 29;27(9):1133–7. doi:10.1177/0883073812448230
53. Network ER. Neurological Diseases - Patient Journey Friedreich’s Ataxia [Internet]. Available from: <https://www.ern-rnd.eu/patient-journey-friedreichs-ataxia/>
54. Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. SKYCLARYS (omaveloxolona). 2024. p. 20.
55. Canada’s Drug Agency (CDA-AMC). Reimbursement Recommendation [Skyclarys]. 2025.
56. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
57. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-

randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;j4008. doi:10.1136/bmj.j4008

58. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.0 Development Group. 2019. 72 p.
59. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013.
60. Sterne JA, 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 Oct;i4919. doi:10.1136/bmj.i4919
61. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.
62. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E MZ, editor. JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.
63. Lynch DR, Farmer J, Hauser L, Blair IA, Wang QQ, Mesaros C, et al. Safety, pharmacodynamics, and potential benefit of omaveloxolone in Friedreich ataxia. Ann Clin Transl Neurol. 2019 Jan 10;6(1):15–26. doi:10.1002/acn3.660
64. Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB, Subramony SH, Corti M, Hoyle JC, et al. Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (<sc>MOXIe</sc> Study). Ann Neurol. 2021 Feb 5;89(2):212–25. doi:10.1002/ana.25934
65. Lynch DR, Chin MP, Boesch S, Delatycki MB, Giunti P, Goldsberry A, et al. Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia: Delayed-Start Analysis of the MOXIe Extension. Movement Disorders. 2023 Feb;38(2):313–20. doi:10.1002/mds.29286
66. Lynch DR, Goldsberry A, Rummey C, Farmer J, Boesch S, Delatycki MB, et al. Propensity matched comparison of omaveloxolone treatment to Friedreich ataxia natural history data. Ann Clin Transl Neurol. 2024 Jan 10;11(1):4–16. doi:10.1002/acn3.51897

67. Lynch DR, Goldsberry A, Rummey C, Farmer J, Boesch S, Delatycki MB, et al. Propensity matched comparison of omaveloxolone treatment to Friedreich ataxia natural history data. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024 Jan 10;11(1):4–16. doi:10.1002/acn3.51897
68. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Health.* 2022 Jan;25(1):10–31. doi:10.1016/j.jval.2021.10.008 PubMed PMID: 35031088.
69. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica em saúde. 3. ed. [Internet]. Brasília; 2026 [cited 2026 Feb 1]. Report. Available from: https://rebrats.saude.gov.br/images/DiretrizesMetodologicas/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica_3ed.pdf
70. Friedreich’s Ataxia Research Alliance (FARA). Biogen Data on File – Friedreich’s Ataxia Integrated Clinical Database (FA-ICD) – Clinical Outcome Measures in Friedreich’s Ataxia (FACOMS) study. 2026.
71. Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB, Subramony SH, Corti M, Hoyle JC, et al. Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (<scp>MOXIe</scp> Study). *Ann Neurol.* 2021 Feb 5;89(2):212–25. doi:10.1002/ana.25934
72. Lynch DR, Chin MP, Boesch S, Delatycki MB, Giunti P, Goldsberry A, et al. Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich’s Ataxia: Delayed-Start Analysis of the MOXIe Extension. *Movement Disorders.* 2023 Feb 29;38(2):313–20. doi:10.1002/mds.29286
73. Chan P, Holford N. Drug Treatment Effects on Disease Progression. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001 Apr;41(1):625–59. doi:10.1146/annurev.pharmtox.41.1.625
74. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. 2024 [cited 2025 Dec 18]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>

75. Indelicato E, Reetz K, Maier S, Nachbauer W, Amprosi M, Giunti P, et al. Predictors of Survival in Friedreich's Ataxia: A Prospective Cohort Study. *Movement Disorders*. 2024 Mar 23;39(3):510–8. doi:10.1002/mds.29687
76. Delatycki MB. Evaluating the progression of Friedreich ataxia and its treatment. *J Neurol*. 2009 Mar;256(S1):36–41. doi:10.1007/s00415-009-1007-y
77. Hanson E, Sheldon M, Pacheco B, Alkubeysi M, Raizada V. Heart disease in Friedreich's ataxia. *World J Cardiol*. 2019 Jan 26;11(1):1–12. doi:10.4330/wjc.v11.i1.1
78. Cnop M, Igoillo-Esteve M, Rai M, Begu A, Serroukh Y, Depondt C, et al. Central role and mechanisms of β -cell dysfunction and death in friedreich ataxia–associated diabetes. *Ann Neurol*. 2012 Dec 31;72(6):971–82. doi:10.1002/ana.23698
79. Rummey C, Flynn JM, Corben LA, Delatycki MB, Wilmot G, Subramony SH, et al. Scoliosis in Friedreich's ataxia: longitudinal characterization in a large heterogeneous cohort. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 Jun 5;8(6):1239–50. doi:10.1002/acn3.51352
80. Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? *Health Qual Life Outcomes*. 2009 Dec 31;7(1):27. doi:10.1186/1477-7525-7-27
81. Mauskopf J, Fay M, Iyer R, Sarda S, Livingston T. Cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in the United States. *J Med Econ*. 2016 Apr 2;19(4):432–42. doi:10.3111/13696998.2015.1135805
82. Ministério da Saúde. (Brasil). Secretaria de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. p. 76.
83. Agência IBGE Notícias. Projeção da População 2024: número de habitantes do país deve parar de crescer em 2047 [Internet]. Rio de Janeiro: Agência IBGE Notícias; 2024. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de>

imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/21837-projecao-da-populacao-2018-numero-de-habitantes-do-pais-deve-parar-de-crescer-em-2047

84. Griggs RC, Batshaw M, Dunkle M, Gopal-Srivastava R, Kaye E, Krischer J, et al. Clinical research for rare disease: opportunities, challenges, and solutions. *Mol Genet Metab*. 2009 Jan;96(1):20–6. doi:10.1016/j.ymgme.2008.10.003 PubMed PMID: 19013090.
85. Bell SA, Tudur Smith C. A comparison of interventional clinical trials in rare versus non-rare diseases: an analysis of ClinicalTrials.gov. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Dec 26;9(1):170. doi:10.1186/s13023-014-0170-0
86. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.o Development Group. 2019. 72 p.
87. Hendrix S, Goldsberry A, Meyer C, Lynch D. Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich’s Ataxia: Post-Hoc Analysis Using Global Statistics Test to Strengthen Secondary Endpoint Analyses (P8-11.011). *Neurology*. 2023 Apr 25;100(17_supplement_2). doi:10.1212/WNL.0000000000203544
88. Gavriilaki M, Chatzikiyriakou E, Moschou M, Arnaoutoglou M, Sakellari I, Kimiskidis VK. Therapeutic Biomarkers in Friedreich’s Ataxia: a Systematic Review and Meta-analysis. *The Cerebellum*. 2023 Oct 27;23(3):1184–203. doi:10.1007/s12311-023-01621-6
89. Jain P, Badgujar L, Spoorendonk J, Buesch K. Clinical evidence of interventions assessed in Friedreich ataxia: a systematic review. *Therapeutic Advances in Rare Disease*. 2022 Jan 29;3:263300402211398. doi:10.1177/26330040221139872
90. Umrao A, Pahuja M, Chatterjee NS. Safety and efficacy of omaveloxolone v/s placebo for the treatment of Friedreich’s ataxia in patients aged more than 16 years: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2024 Dec 30;19(1):495. doi:10.1186/s13023-024-03474-6
91. Ewencyk C, Gioiosa V, Goizet C, et al. Données cliniques descriptives en vie réelle chez des patients atteints d’ataxie de Friedreich (AF) traités par omaveloxolone

en France : un programme d'accès précoce (AP). Rev Neurol (Paris) 2026;182:S60–S61; doi: 10.1016/J.NEUROL.2026.01.184.

ORIGIN
THE HEALTH

ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – SKYCLARYS™

gov.br

Ministério da Saúde

Órgãos do Governo

Acesso à Informação

Legislação

Acessibilidade

PT

Entrar com gov.br

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

O que você procura?

> Assuntos

> Medicamentos

> Novos medicamentos e indicações

> Skyclarys (omaveloxolona): novo registro

Skyclarys (omaveloxolona): novo registro

O medicamento é o primeiro aprovado para tratamento da ataxia de Friedreich (AF).

Publicado em 11/04/2025 16h39

Compartilhe: [f](#) [X](#) [in](#) [wh](#) [link](#)

Nome do produto	SKYCLARYS (omaveloxolona)
Empresa	Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos LTDA
Categoria	Registro de Medicamento Novo
Indicação	Tratamento da ataxia de Friedreich (AF) em adultos e adolescentes com 16 anos de idade ou mais.
Publicação no DOU	11/04/2025

Mais informações

A Ataxia de Friedreich (AF) é uma doença genética, autossômica, recessiva, rara, caracterizada pela ataxia cerebelar progressiva. Pacientes com AF apresentam perda progressiva de coordenação motora e deambulação, fadiga, cardiomiopatia e distúrbios metabólicos. Atualmente não existem terapias aprovadas para o tratamento de pacientes com esta doença, sendo, portanto, uma necessidade médica não atendida.

A AF está listada no inventário de doenças raras mantido pela Orphanet, com uma prevalência variável nas diferentes populações. Apesar da escassez de dados epidemiológicos no Brasil, um estudo realizado no sul do país estimou uma prevalência de 0,20:100.000.

O que é o SKYCLARYS?

O SKYCLARYS é composto pela omaveloxolona, um potente ativador do fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2). A omaveloxolona tem demonstrado efeitos benéficos em vários modelos não clínicos relevantes para a ataxia de Friedreich (AF). Em células isoladas de pacientes com AF, a omaveloxolona aumentou a atividade de Nrf2, restaurou o equilíbrio redução-oxidação (redox) e melhorou a função mitocondrial. A omaveloxolona também diminuiu as espécies reativas de oxigênio, preveniu a despolarização da

ANEXO 2. PREÇO - SKYCLARYS™

	PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO										Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos									
	PREÇO FÁBRICA - PF (PREÇO PARA LABORATÓRIOS E DISTRIBUIDORES)										- CMED -									

Publicada em 09/03/2026 12h30min.

GGREM	Medicamento (Laboratório)	Apresentação	0%	12%	17%	17,5%	18%	19%	19,5%	20%	20,5%	21%	22%	22,5%	23%
Laboratório			PF 0%	PF 12%	PF 17%	PF 17,5%	PF 18%	PF 19%	PF 19,5%	PF 20%	PF 21%	PF 21%	PF 22%	PF 22,5%	PF 23%
Desc. Jud. Aut. Reg. CAP Reg. Preço ICMS/50%			PMVG 0%	PMVG 12%	PMVG 11%	PMVG 17,5%	PMVG 18%	PMVG 19%	PMVG 19%	PMVG 20%	PMVG 21%	PMVG 21%	PMVG 22%	PMVG 22,5%	PMVG 23%
OMALIZUMABE															
545125100001907	OMALYCLYO (GENÉRICO/PRODUTOS FARMACÊUTICOS DO BRASIL)	150 MG/ML SOL. INJ. SC CT 1 SER PREENC VO TRANS C/ PROT ESP AGU X 0,5 ML	1203,88	1365,05	1450,46	1459,25	1469,15	1486,27	1495,50	1504,85	1514,31	1523,90	1543,44	1553,39	1563,48
			846,69	1073,51	1135,16	1145,07	1152,08	1166,28	1173,32	1180,86	1188,28	1195,90	1211,14	1216,94	1226,86
OMAVELOXOLONA															
536325050003101	SKYCLARYS (GENÉRICO/PRODUTOS FARMACÊUTICOS L.TDA)	50 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 90	149057,02	169394,40	179598,78	180897,27	181793,02	184033,37	185176,42	186333,78	187505,74	188692,46	191111,62	192244,60	193583,43
			116972,80	132623,79	140931,16	141785,30	142643,84	144410,98	145327,84	146216,12	147135,75	148066,97	149995,21	150932,81	151912,81
OMEPRAZOL															
513423120035106	OMEPRAZOL (GENÉRICO/PRODUTOS FARMACÊUTICOS L.TDA)	40 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS P/VOZ OPC X 7	32,82	37,30	39,54	39,78	40,02	40,52	40,77	41,03	41,28	41,54	42,08	42,35	42,62
			25,75	29,27	31,03	31,21	31,40	31,80	31,99	32,20	32,39	32,60	33,02	33,23	33,44
513423120035206	OMEPRAZOL (GENÉRICO/PRODUTOS FARMACÊUTICOS L.TDA)	40 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS P/VOZ OPC X 30	140,61	159,78	169,41	170,44	171,48	173,59	174,67	176,76	178,87	177,99	180,27	181,43	182,61
			110,34	125,38	132,94	133,75	134,56	136,22	137,06	138,79	139,67	141,46	142,37	143,29	
507719401118111	OMEPRAZOL (GEN. EX)	10 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC TRANS X 14	35,31	32,17	34,11	34,32	34,52	34,95	35,17	35,39	35,61	35,84	36,29	36,53	36,77
			22,21	25,24	26,77	26,93	27,09	27,43	27,60	27,77	27,94	28,12	28,48	28,67	28,85
507719402114118	OMEPRAZOL (GEN. EX)	20 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC TRANS X 7	27,36	31,09	32,96	33,16	33,37	33,78	33,99	34,20	34,42	34,63	35,08	35,30	35,53
			21,47	24,45	25,96	26,02	26,19	26,51	26,67	26,84	27,01	27,17	27,50	27,70	27,89
507719403110116	OMEPRAZOL (GEN. EX)	20 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC TRANS X 14	45,80	52,05	55,18	55,52	55,85	56,54	56,89	57,25	57,61	57,97	58,72	59,10	59,48
			35,94	40,84	43,30	43,57	43,82	44,37	44,64	44,92	45,21	45,49	46,08	46,38	46,67
507719406111113	OMEPRAZOL (GEN. EX)	20 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC TRANS X 28	89,72	101,95	108,10	108,75	109,41	110,77	111,45	112,15	112,86	113,57	115,03	115,77	116,52
			70,40	80,00	84,63	85,34	85,85	86,92	87,45	88,00	88,56	89,12	90,26	90,85	91,43
507719404117114	OMEPRAZOL (GEN. EX)	40 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC TRANS X 7	45,69	51,92	55,05	55,38	55,72	56,41	56,76	57,11	57,47	57,84	58,58	58,95	59,34
			35,65	40,74	43,20	43,46	43,72	44,27	44,54	44,81	45,10	45,39	45,97	46,26	46,56
541821110174706	OMEPRAZOL (GEN. EX)	10 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC TRANS X 7	14,15	16,08	17,05	17,15	17,26	17,47	17,58	17,69	17,81	17,91	18,14	18,26	18,38
			11,10	12,62	13,38	13,46	13,54	13,71	13,80	13,89	13,97	14,05	14,23	14,33	14,42
541821110174806	OMEPRAZOL (GEN. EX)	10 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC TRANS X 28	56,62	64,34	68,22	68,63	69,05	70,34	70,76	71,22	71,67	72,59	73,06	73,53	73,93
			44,43	50,49	53,53	53,85	54,18	54,85	55,20	55,54	55,89	56,24	56,96	57,33	57,70
541821110174906	OMEPRAZOL (GEN. EX)	10 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC TRANS X 56	113,23	128,67	136,42	137,25	138,09	139,79	140,66	141,54	142,43	143,33	145,17	146,10	147,05
			89,85	100,97	107,05	107,70	108,36	109,69	110,35	111,07	111,77	112,47	113,92	114,64	115,39
541821110174306	OMEPRAZOL (GEN. EX)	20 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC TRANS X 56	169,76	192,91	204,63	205,77	207,02	209,58	210,88	212,20	213,53	214,89	217,64	219,05	220,47
			133,21	151,36	160,49	161,47	162,45	164,46	165,49	166,51	167,56	168,63	170,78	171,89	173,00

	PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO										CMED									

Publicada em 09/03/2026 12h30min.

GGREM	Medicamento	Apresentação	0%	12%	17%	17,5%	18%	19%	19,5%	20%	20,5%	21%	22%	22,5%	23%
Desc. Jud. Aut. Reg. CAP Reg. Preço ICMS/50%			PF 0%	PF 12%	PF 17%	PF 17,5%	PF 18%	PF 19%	PF 19,5%	PF 20%	PF 20,5%	PF 21%	PF 22%	PF 22,5%	PF 23%
			PMVC 0%	PMVC 12%	PMVC 17%	PMVC 17,5%	PMVC 18%	PMVC 19%	PMVC 19,5%	PMVC 20%	PMVC 20,5%	PMVC 21%	PMVC 22%	PMVC 22,5%	PMVC 23%
OMALIZUMABE															
545125100002007	OMALYCLYO (GENÉRICO/PRODUTOS FARMACÊUTICOS DO BRASIL)	150 MG/ML SOL. INJ. SC CT 1 SER PREENC VO TRANS C/ PROT ESP AGU X 1 ML	2407,78	2736,09	2900,91	2918,50	2936,29	2972,54	2991,01	3008,70	3028,63	3047,80	3086,87	3106,79	3126,96
			3328,59	3782,48	4010,34	4034,96	4059,25	4109,36	4134,90	4160,73	4186,90	4213,40	4267,42	4294,95	4322,84
545125100001907	OMALYCLYO (GENÉRICO/PRODUTOS FARMACÊUTICOS DO BRASIL)	150 MG/ML SOL. INJ. SC CT 1 SER PREENC VO TRANS C/ PROT ESP AGU X 0,5 ML	1203,88	1365,05	1450,46	1459,25	1469,15	1486,27	1495,50	1504,85	1514,31	1523,90	1543,44	1553,39	1563,48
			1604,29	1891,25	2005,18	2017,33	2029,63	2054,68	2067,44	2080,37	2093,44	2106,70	2133,72	2147,47	2161,42
OMAVELOXOLONA															
536325050003101	SKYCLARYS (GENÉRICO/PRODUTOS FARMACÊUTICOS L.TDA)	50 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 90	149007,02	169394,40	179598,78	180897,27	181789,02	184033,37	185176,42	186333,78	187505,74	188692,46	191111,62	192244,60	193583,49
			109068,10	127235,56	140925,37	142885,54	143883,90	146874,21	148407,57	149960,13	151532,27	153124,22	156369,30	158023,43	159698,77
OMEPRAZOL															
513423120035106	OMEPRAZOL (GENÉRICO/PRODUTOS FARMACÊUTICOS L.TDA)	40 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS P/VOZ OPC X 7	32,82	37,30	39,54	39,78	40,02	40,52	40,77	41,03	41,28	41,54	42,08	42,35	42,62
			45,37	51,57	54,06	54,90	55,33	56,02	56,36	56,72	57,07	57,43	58,17	58,55	58,92
513423120035206	OMEPRAZOL (GENÉRICO/PRODUTOS FARMACÊUTICOS L.TDA)	40 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS P/VOZ OPC X 30	140,61	159,78	169,41	170,44	171,48	173,59	174,67	176,76	178,87	177,99	180,27	181,43	182,61
			194,39	220,89	234,20	235,62	237,06	239,98	241,47	242,98	244,51	246,06	249,21	250,82	252,45
507719401118111	OMEPRAZOL (GEN. EX)	10 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC TRANS X 14	35,31	32,17	34,11	34,32	34,52	34,95	35,17	35,39	35,61	35,84	36,29	36,53	36,77
			30,14	44,47	47,16	47,45	47,72	48,32	48,62	48,92	49,23	49,55	50,17	50,50	50,83
507719402114118	OMEPRAZOL (GEN. EX)	20 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC TRANS X 7	27,36	31,09	32,96	33,16	33,37	33,78	33,99	34,20	34,42	34,63	35,08	35,30	35,53
			37,82	42,98	45,57	45,84	46,13	46,70	46,99	47,28	47,58	47,87	48,80	49,10	
507719403110116	OMEPRAZOL (GEN. EX)	20 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC TRANS X 14	45,80	52,05	55,18	55,52	55,85	56,54	56,89	57,25	57,61	57,97	58,72	59,10	59,48
			63,32	71,96	76,28	76,79	77,21	78,18	78,65	79,14	79,64	80,14	81,18	81,70	82,23
507719406111113	OMEPRAZOL (GEN. EX)	20 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC TRANS X 28	89,72	101,95	108,10	108,75	109,41	110,77	111,45	112,15	112,86	113,57	115,03	115,77	116,52
			124,03	140,94	149,44	150,34	151,25	153,13	154,07	155,04	156,02	157,00	159,02	160,05	161,08
507719404117114	OMEPRAZOL (GEN. EX)	40 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC TRANS X 7	45,69	51,92	55,05	55,38	55,72	56,41	56,76	57,11	57,47	57,84	58,58	58,95	59,34
			63,16	71,78	76,10	76,58	77,03	77,96	78,47	78,95	79,45	79,96	80,96	81,49	82,03
541821110174706	OMEPRAZOL (GEN. EX)	10 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC TRANS X 7	14,15	16,08	17,05	17,15	17,26	17,47	17,58	17,69	17,80	17,91	18,14	18,26	18,38
			19,96	22,23	23,67	23,71	23,86	24,15	24,30	24,46	24,61	24,76	25,08	25,24	25,41

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
EMBASE	www.embase.com	RESTRITO

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



ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

A análise de risco de viés dos ECR MOXle parte II foi realizada com a ferramenta RoB 2.0 (87) que analisa os seguintes domínios: processo de randomização (randomization process), desvios das intervenções pretendidas (deviations from intended interventions), dados faltantes do desfecho (missing outcome data), mensuração do desfecho (measurement of the outcomes), seleção do resultado reportado (selection of the reported result) e viés geral (overall bias). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou incerto, não havendo um escore numérico derivado.

Conforme demonstrado na Figure 18 o estudo MOXle parte II apresentou risco de viés com algumas preocupações para os desfechos mFARS, PGIC, CGIC, T25-FW, FA-ADL e frequência de quedas. No domínio dois (viés devido a desvios da intervenção), o estudo utilizou uma análise FAS para os referidos desfechos, que é uma forma de avaliação por intenção de tratar (ITT) modificada, excluindo pacientes randomizados com pés cavos e aqueles sem nenhuma medida pós-*baseline*. Essa exclusão pós-randomização, ainda que pré-especificada e de pequeno impacto quantitativo, afasta a análise do princípio de ITT estrita e mantém um risco potencial de viés, resultando no julgamento de algumas preocupações nesse domínio para os desfechos citados. Para os desfechos de segurança, a análise incluiu todos os participantes randomizados (ARP), sem exclusões pós-randomização, o que é consistente com o princípio de ITT e levou ao julgamento de baixo risco no domínio dois.

Cabe citar que no domínio um (viés decorrente do processo de randomização), embora tenham sido observadas pequenas diferenças nas características de *baseline* entre os grupos (mFARS ligeiramente mais alto, maior proporção de cardiomiopatia e repetição GAA1 mais longa no grupo omaveloxolona), análises de sensibilidade ajustando para esses fatores não reduziram o efeito estimado — ao contrário, aumentaram a magnitude e a significância do resultado. Isso indica que as diferenças de *baseline* provavelmente não favoreceram artificialmente o grupo experimental e não sugerem problema no processo de randomização, levando ao julgamento de baixo risco nesse domínio.

Figure 18. Risco de viés dos ECRs segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*.

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall		
1	Lynch, 2021	Omaveloxolone	Placebo	mFARS	1	+	!	+	+	+	!	+	Low risk
2	Lynch, 2021	Omaveloxolone	Placebo	PGIC	1	+	!	+	+	+	!	!	Some concerns
3	Lynch, 2021	Omaveloxolone	Placebo	CGIC	1	+	!	+	+	+	!	!	High risk
4	Lynch, 2021	Omaveloxolone	Placebo	T25-FW	1	+	!	+	+	+	!		
5	Lynch, 2021	Omaveloxolone	Placebo	FA-ADL	1	+	!	+	+	+	!	D1	Randomisation process
6	Lynch, 2021	Omaveloxolone	Placebo	Frequência de quedas	1	+	!	+	+	+	!	D2	Deviations from the intended interventions
7	Lynch, 2021	Omaveloxolone	Placebo	Segurança	1	+	+	+	+	+	+	D3	Missing outcome data
												D4	Measurement of the outcome
												D5	Selection of the reported result

Fonte: RoB2 Development Group, 2019. (87) mFARS: *modified Friedreich’s Ataxia Rating Scale*; PGIC: *Patient Global Impression of Change*; CGIC: *Clinician Global Impression of Change*; T25-FW: *Timed 25-foot walk test*; FA-ADL: *Activities of Daily Living*.

ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Hendrix <i>et al.</i>	2023	(88)	Dados do estudo não publicados como artigo na íntegra
2. Gavrilaki <i>et al.</i>	2024	(89)	Revisão sistemática dos estudos com Skyclarys™ cujos ECRs foram incluídos na íntegra
3. Jain <i>et al.</i>	2022	(90)	Revisão sistemática dos estudos com Skyclarys™ cujos ECRs foram incluídos na íntegra
4. Umrao <i>et al.</i>	2024	(91)	Revisão sistemática dos estudos com Skyclarys™ cujos ECRs foram incluídos na íntegra

Fonte: elaboração própria. ECRs: ensaios clínicos randomizados.

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment							
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certainty
mFARS							
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
PGIC							
1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ¹	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
CGIC							
1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ¹	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
T25-FW							
1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ¹	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Certainty assessment				Certainty
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
FA-ADL							
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave ²	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Frequência de quedas							
1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ¹	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Segurança							
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta

Fonte: elaboração própria. mFARS: *modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*; PGIC: *Patient Global Impression of Change*; CGIC: *Clinician Global Impression of Change*; T25-FW: *Timed 25-foot walk test*; FA-ADL: *Activities of Daily Living*.

¹ intervalo de confiança amplo ou ausência de significância estatística, com não apresentação dos ICs em alguns desfechos.

² O IC esteve majoritariamente no sentido de benefício, apesar de limite próximo à nulidade.

ANEXO 7. MICROCUSTEIO

Eventos adversos

Evento Adverso	Valor	Duração do evento
Náusea	R\$ 84,66	11 dias
Diarreia	R\$ 60,69	20 dias
Dor orofaríngea	R\$ 29,91	20 dias
Influenza	R\$ 1.332,49	6,5 dias

Náusea						
Item	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 11/2024	03.01.01.007-2
Avaliação nutricional	100%	2	R\$ 6,30	R\$ 12,60	SIGTAP 11/2024	03.01.01.004-8
Ondansetrona 4mg	100%	60	R\$ 0,33	R\$ 19,79	BPS, 11/2024	BR0268506
Omeprazol 40mg	100%	30	R\$ 0,20	R\$ 5,87	BPS, 11/2024	BR0267713
Metoclopramida 10mg	30%	60	R\$ 0,06	R\$ 1,09	BPS, 11/2024	BR0267312
Bromoprida 10mg	60%	60	R\$ 0,17	R\$ 5,98	BPS, 11/2024	BR0269954
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 11/2024	02.02.02.038-0
Glicose	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 11/2024	02.02.01.047-3
Sódio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 11/2024	02.02.01.063-5
Potássio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 11/2024	02.02.01.060-0
Custo total				R\$ 84,66		

Diarreia						
Item	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 11/2024	03.01.01.007-2
Loperamida 12 mg/dia	100%	14	R\$ 0,63	R\$ 8,82	BPS, 11/2024	BR0273264
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 11/2024	02.02.02.038-0
Glicose	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 11/2024	02.02.01.047-3
Ureia	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 11/2024	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 11/2024	02.02.01.031-7
Sódio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 11/2024	02.02.01.063-5
Potássio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 11/2024	02.02.01.060-0
ECG	100%	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15	SIGTAP 11/2024	02.11.02.003-6
Custo total				R\$ 60,69		

Dor orofaríngea						
Item	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 11/2024	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 11/2024	02.02.02.038-0
Proteína C reativa	100%	1	R\$ 2,83	R\$ 2,83	SIGTAP 11/2024	02.02.03.020-2
Nimesulida 100mg	100%	6	R\$ 0,09	R\$ 0,51	BPS, 11/2024	BR0273710
Benzetacil 300.000 UI/ml	33%	1	R\$ 7,36	R\$ 2,45	BPS, 11/2024	BR0365542
Custo total				R\$ 29,91		

Influenza					
Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil					
AIH aprovadasInternaçõesValor totalValor médio AIHMédia permanência por Região					
Procedimento: 0303140151 TRATAMENTO DE PNEUMONIAS OU INFLUENZA (GRIPE)					
Período:2023					
Região	AIH aprovadas	Internações	Valor_total	Valor_médio_AIH	Média_permanência
1 Região Norte	77480	77480	R\$ 82.486.721,36	R\$ 1.064,62	5,8
2 Região Nordeste	186290	186290	R\$ 210.774.207,02	R\$ 1.131,43	6,3
3 Região Sudeste	239936	239936	R\$ 368.709.527,03	R\$ 1.536,70	7,2
4 Região Sul	115185	115185	R\$ 151.435.122,92	R\$ 1.314,71	6
5 Região Centro-Oeste	54154	54154	R\$ 83.417.913,17	R\$ 1.540,38	6,1
Total	673045	673045	R\$ 896.823.491,50	R\$ 1.332,49	6,5
Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)					

Notas:
Dados referentes aos últimos seis meses, sujeitos a atualização.
A partir do processamento de junho de 2012, houve mudança na classificação da natureza e esfera dos estabelecimentos. Com isso, temos que:

Até maio de 2012 estas informações estão disponíveis como "Natureza" e "Esfera Administrativa".
De junho de 2012 a outubro de 2015, estão disponíveis tanto como "Natureza" e "Esfera Administrativa", como "Natureza Jurídica" e "Esfera Jurídica".
A partir de novembro de 2015, estão disponíveis como "Natureza Jurídica" e "Esfera Jurídica".

ANEXO 8. RACIONAL CUSTOS RECORRENTES E CUSTOS ÚNICOS POR ESTADO DE SAÚDE

Visits to Health Care Professionals

	Microcusteio			Resource Use by mFARS Score										Resource Use By Comorbidity		
	Unit Costs (Per Visit)	Recurring or One-Time Resource Use	% Paid by Payer	mFARS: 0-10	mFARS: 10-20	mFARS: 20-30	mFARS: 30-40	mFARS: 40-50	mFARS: 50-60	mFARS: 60-70	mFARS: 70-80	mFARS: 80-90	mFARS: 90+	Cardiomyopathy	Scoliosis	Diabetes
Neurologist	R\$ 10,00	Recurring (Annual)	100%	2,05	2,18	2,58	3,03	3,88	4,80	5,72	7,23	8,49	10,00	2,00	2,00	0,00
Cardiologist	R\$ 10,00	Recurring (Annual)	100%	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	3,00	0,00	0,00
Primary Care Physician	R\$ 10,00	Recurring (Annual)	100%	1,00	1,00	1,06	1,13	1,17	1,29	1,48	1,82	2,12	3,30	0,00	0,00	3,00
Orthopedic Specialist	R\$ 10,00	Recurring (Annual)	100%	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	3,00	0,00
Psychiatrist	R\$ 10,00	Recurring (Annual)	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Occupational Therapist	R\$ -	Recurring (Annual)	100%	2,09	2,99	3,93	4,83	5,76	6,80	8,28	9,47	9,85	9,65	0,00	0,00	0,00
Dietician	R\$ -	Recurring (Annual)	100%	1,00	1,00	1,04	1,06	1,07	1,11	1,18	1,38	1,67	2,65	0,00	0,00	12,00
Nurse Practitioner	R\$ -	Recurring (Annual)	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Physiotherapist	R\$ 4,67	Recurring (Annual)	100%	8,00	11,20	13,12	14,83	15,29	14,14	11,51	10,78	10,54	10,17	0,00	8,00	0,00
Speech therapist	R\$ 10,90	Recurring (Annual)	100%	2,09	3,78	4,82	5,26	5,90	7,21	8,91	10,86	12,24	12,83	0,00	0,00	0,00
Palliative care physician	R\$ 10,00	Recurring (Annual)	100%	0,00	0,00	0,01	0,03	0,16	0,70	1,69	2,52	3,84	5,48	2,00	0,00	0,00
Home health nurse	R\$ -	Recurring (Annual)	100%	0,00	0,00	0,05	0,14	0,41	1,60	3,79	6,24	10,21	16,35	4,00	0,00	0,00
Endocrinologist	R\$ 10,00	Recurring (Annual)	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3,00
Hospitalizations	R\$ 2.088,87	Recurring (Annual)	100%	0,00	0,05	0,28	0,57	1,03	1,78	2,66	3,41	3,90	5,65	2,00	1,00	0,00
Total Cost by mFARS or Comorbidity: Recurring (Annual)				R\$ 110,61	R\$ 255,16	R\$ 749,52	R\$ 1.387,00	R\$ 2.361,33	R\$ 3.946,86	R\$ 5.808,78	R\$ 7.435,86	R\$ 8.494,59	R\$ 12.201,80	R\$ 4.247,74	R\$ 2.176,23	R\$ 60,00
Total Cost by mFARS or Comorbidity: One-Time (Number Used)				R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -

Home Modifications, Aids and Medical Devices

	Microcusteio			Resource Use by mFARS Score										Resource Use By Comorbidity		
	Unit Costs	Recurring or One-Time Resource Use	% Paid by Payer	mFARS: 0-10	mFARS: 10-20	mFARS: 20-30	mFARS: 30-40	mFARS: 40-50	mFARS: 50-60	mFARS: 60-70	mFARS: 70-80	mFARS: 80-90	mFARS: 90+	Cardiomyopathy	Scoliosis	Diabetes
Cane/Walker	R\$ -	One-Time (Number Used)	100%	0,00	0,05	0,10	0,17	0,30	0,29	0,08	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Wheelchair	R\$ 890,60	One-Time (Number Used)	100%	1,00	0,05	0,15	0,20	0,46	0,75	0,84	0,38	0,11	0,06	0,00	0,00	0,00
Adaptive bath/shower	R\$ 485,60	One-Time (Number Used)	7%	1,05	0,05	0,29	0,26	0,39	0,44	0,66	0,82	0,73	0,35	0,00	0,00	0,00
Changes to home flooring	R\$ -	One-Time (Number Used)	0%	1,00	0,05	0,15	0,20	0,46	0,75	0,84	0,38	0,11	0,06	0,00	0,00	0,00
Door widening	R\$ -	One-Time (Number Used)	7%	1,00	0,05	0,15	0,20	0,46	0,75	0,84	0,38	0,11	0,06	0,00	0,00	0,00
Electric bed	R\$ -	One-Time (Number Used)	47%	1,00	0,00	0,05	0,03	0,09	0,22	0,33	0,21	0,04	0,03	0,00	0,00	0,00
Handrail and grabrail	R\$ -	One-Time (Number Used)	29%	0,05	0,10	0,34	0,41	0,66	0,74	0,84	0,75	0,72	0,33	0,00	0,00	0,00
Hoists	R\$ -	One-Time (Number Used)	18%	0,00	0,00	0,08	0,04	0,23	0,56	1,02	0,91	0,75	0,37	0,00	0,00	0,00
Ramps	R\$ -	One-Time (Number Used)	6%	1,00	0,05	0,15	0,20	0,46	0,75	0,84	0,38	0,11	0,06	0,00	0,00	0,00
Specialized mattress	R\$ -	One-Time (Number Used)	61%	0,00	0,00	0,05	0,03	0,16	0,47	0,82	0,54	0,52	0,35	0,00	0,00	0,00
Stair lift	R\$ -	One-Time (Number Used)	38%	1,00	0,05	0,15	0,20	0,46	0,75	0,84	0,38	0,11	0,06	0,00	0,00	0,00
Stair rail	R\$ -	One-Time (Number Used)	45%	0,00	0,40	0,33	0,38	0,40	0,33	0,09	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Extensive home improvement	R\$ -	One-Time (Number Used)	0%	1,00	0,05	0,15	0,20	0,46	0,75	0,84	0,38	0,11	0,06	0,00	0,00	0,00
Feeding tube	R\$ 28,00	Recurring (Annual)	100%	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,01	0,03	0,08	0,39	0,00	0,00	0,00
Catheter	R\$ 428,64	Recurring (Annual)	100%	0,00	0,00	0,02	0,06	0,09	0,14	0,26	0,31	0,21	0,39	0,00	0,00	0,00
Total Cost by mFARS or Comorbidity: Recurring (Annual)				R\$ -	R\$ -	R\$ 8,93	R\$ 23,79	R\$ 39,83	R\$ 59,79	R\$ 112,54	R\$ 134,62	R\$ 92,41	R\$ 178,69	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Total Cost by mFARS or Comorbidity: One-Time (Number Used)				R\$ 926,23	R\$ 48,59	R\$ 143,94	R\$ 190,69	R\$ 421,97	R\$ 686,00	R\$ 766,96	R\$ 364,80	R\$ 118,69	R\$ 66,14	R\$ -	R\$ -	R\$ -

ANEXO 9. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Declaração de conflitos de interesses

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do(a) *título do parecer técnico-científico*, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade o desempenho das funções que lhe foram atribuídas.

- **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

Nome: Laura Murta Amaral	
Instituição: Origin	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com	Sim ☐

interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.

- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

30/04/2026

Vanessa Fluta Amaral

Assinatura

Nome: Vanessa da Silva Gomes	
Instituição: Origin	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒

4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐

10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

30/04/2026



Assinatura

Nome: Rafael Guilen de Oliveira	
Instituição: Origin	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento	Sim ☐

benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

30/04/2026

Rafael Guillem de Oliveira

Assinatura

Nome: Gabriel Leonel Marasco	
Instituição: Origin	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒

3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒

10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

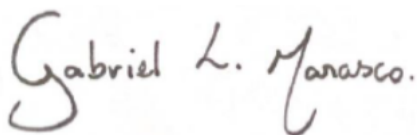
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

30/04/2026



Assinatura

ANEXO 1. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Declaração de conflitos de interesses

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do(a) *título do parecer técnico-científico*, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade o desempenho das funções que lhe foram atribuídas.

ANEXO 1. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Declaração de conflitos de interesses

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do(a) *título do parecer técnico-científico*, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade o desempenho das funções que lhe foram atribuídas.

- **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

Nome: <u>Tatiana Branco</u> Clique aqui para inserir o texto.	
Instituição: <u>Biogen</u> Clique ou toque aqui para inserir o texto.	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☐
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☐
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☐
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☐
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro	Sim ☐

órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Não ☐
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☐
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☐
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☐
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☐
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☐

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Questão	Descrição do conflito	Beneficiário	Valor	Período
1	Exemplo: funcionário da empresa X, atuando na área de desenvolvimento de novos produtos	Eu	R\$ 2.500,00	Setembro 2015 a agosto 2016
3	Exemplo: passagem aérea para o congresso X, pago pela empresa XX	Esposa	R\$ 1.300,00	Junho de 2016
3	Exemplo: atuação como perito judicial a favor da empresa XX	Eu	R\$ 1.500,00	Agosto de 2019
3	Exemplo: pagamento de cinco jantares pela empresa XX	Eu	R\$ 1.200,00	Fevereiro 2015 – dezembro 2017
6	Exemplo: participar em diretrizes clínicas em tópico semelhante	Eu		Fevereiro 2015 – dezembro

				2017
10	Exemplo: atuar em projeto ou associação XX que defende o uso de tratamento avaliado no documento	Eu		Março 2018 – atualmente

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Clique ou toque aqui para inserir o texto.

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Clique ou toque aqui para inserir o texto.

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

06 mai 2026
Clique ou toque aqui para inserir uma data.

Assinatura

DocuSigned by:

 3D0149A206D6462...

- **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

Nome: Fernando Ramirez Clique ou toque aqui para inserir o texto.	
Instituição: Biogen Clique ou toque aqui para inserir o texto.	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro	Sim ☐

órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☒
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Questão	Descrição do conflito	Beneficiário	Valor	Período
1	Exemplo: funcionário da empresa X, atuando na área de desenvolvimento de novos produtos	Eu	R\$ 2.500,00	Setembro 2015 a agosto 2016
3	Exemplo: passagem aérea para o congresso X, pago pela empresa XX	Esposa	R\$ 1.300,00	Junho de 2016
3	Exemplo: atuação como perito judicial a favor da empresa XX	Eu	R\$ 1.500,00	Agosto de 2019
3	Exemplo: pagamento de cinco jantares pela empresa XX	Eu	R\$ 1.200,00	Fevereiro 2015 – dezembro 2017
6	Exemplo: participar em diretrizes clínicas em tópico semelhante	Eu		Fevereiro 2015 – dezembro

				2017
10	Exemplo: atuar em projeto ou associação XX que defende o uso de tratamento avaliado no documento	Eu		Março 2018 – atualmente

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Clique ou toque aqui para inserir o texto.

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R:Clique ou toque aqui para inserir o texto.

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

06 mai 2026

Clique ou toque aqui para inserir uma data.

Assinatura

Assinado por:


ANEXO 1. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Declaração de conflitos de interesses

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do(a) *título do parecer técnico-científico*, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade o desempenho das funções que lhe foram atribuídas.

- **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

Nome: Bernardo Rahe	
Instituição: Biogen Brasil	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro	Sim ☐

órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Questão	Descrição do conflito	Beneficiário	Valor	Período
1	Exemplo: funcionário da empresa X, atuando na área de desenvolvimento de novos produtos	Eu	R\$ 2.500,00	Setembro 2015 a agosto 2016
3	Exemplo: passagem aérea para o congresso X, pago pela empresa XX	Esposa	R\$ 1.300,00	Junho de 2016
3	Exemplo: atuação como perito judicial a favor da empresa XX	Eu	R\$ 1.500,00	Agosto de 2019
3	Exemplo: pagamento de cinco jantares pela empresa XX	Eu	R\$ 1.200,00	Fevereiro 2015 – dezembro 2017
6	Exemplo: participar em diretrizes clínicas em tópico semelhante	Eu		Fevereiro 2015 – dezembro

				2017
10	Exemplo: atuar em projeto ou associação XX que defende o uso de tratamento avaliado no documento	Eu		Março 2018 – atualmente

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Clique ou toque aqui para inserir o texto.

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R:Clique ou toque aqui para inserir o texto.

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

08-Apr-2026
Clique aqui para inserir uma data.

Assinatura

DocuSigned by:
Bernardo Rake
F079CF1F7ED64E5...