



Brasília, DF | Fevereiro, 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Edaravona

para o tratamento de pacientes adultos com esclerose lateral amiotrófica (ELA), graus 1 ou 2, e duração da doença menor ou igual a 2 anos (*early stage*).

2026 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

CENTRO COLABORADOR DO SUS PARA AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE

DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – CCATES/UFMG

Adson José Moreira

Álex Brunno do Nascimento Martins

Bárbara Rodrigues Alvernaz dos Santos

Isabela Miranda Nunes Rossi

Kênya Patrícia Pereira do Amaral Vilaça

Lívia Silva Nassif

Mariana Dias Lula

Marina Nascimento Silva

Augusto Afonso Guerra Júnior

Juliana Alvares-Teodoro

Monitoramento do horizonte tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Karine Medeiros Amaral

Tháís Conceição Borges

Ana Carolina de Freitas Lopes

Patente

Munique Gonçalves Guimarães – CMTS/DGITS/SCTIE/MS

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

Perspectiva do Paciente - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Anna Júlia Medeiros Lopes Garcia

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Dyana Helena de Souza

Marina Kuebler Silva

Melina Sampaio de Ramos Barros

Andrea Brígida de Souza

Laura Mendes Ribeiro

Revisão

Wallace Breno Barbosa – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/SCTIE/MS
Tereza Raquel Tavares Serejo - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Cecília Menezes Farinasso – CGATS/DGITS/SCTIE/MS
Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SCTIE/MS
Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SCTIE/MS

Relatório preliminar

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

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

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

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

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

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

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

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

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

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma PRISMA.....	25
Figura 2: Análise do risco de viés (ROB 2.0).....	45
Figura 3: Análise do risco de viés (ROBINS-I V2, novembro 2025)	45
Figura 4. Estrutura do modelo de Markov desenvolvido na ACU do demandante	50
Figura 5. Probabilidades de transição aplicadas ao braço comparador no modelo desenvolvido pelo demandante.....	51
Figura 6. Probabilidades de transição iniciais aplicadas ao braço edaravona no modelo desenvolvido pelo demandante.....	52
Figura 7. Probabilidades de transição finais aplicadas ao braço edaravona no cenário base do modelo desenvolvido pelo demandante.....	53
Figura 8. Valores de utilidade por estágio de ELA	53
Figura 9. Probabilidades de transição aplicadas ao braço comparador no cenário alternativo do modelo desenvolvido pelo demandante.....	54
Figura 10. Probabilidades de transição iniciais aplicadas ao braço edaravona no cenário alternativo do modelo desenvolvido pelo demandante	54
Figura 11. Probabilidades de transição finais aplicadas ao braço edaravona no cenário alternativo do modelo desenvolvido pelo demandante	54
Figura 12. Resultado da análise de sensibilidade determinística da ACU desenvolvida pelo demandante.....	57
Figura 13. Resultado da análise de sensibilidade probabilística da ACU desenvolvida pelo demandante	57
Figura 14. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade da ACU desenvolvida pelo demandante	58

Lista de Tabelas

Tabela 1: Extração dos dados de ALSFRS-R	32
Tabela 2: Análise da ALSFRS-R por domínio	33
Tabela 3: Extração dos dados de CVF	34
Tabela 4: Extração dos dados de sobrevida.....	35
Tabela 5: Extração dos dados de qualidade de vida pela ferramenta ALSAQ-40.....	36
Tabela 6: Análise da qualidade de vida pela ferramenta ALSAQ-40 total e por domínio	37
Tabela 7: Extração dos dados da ALSFRS-R dos estudos de mundo real.....	38
Tabela 8: Extração dos dados de CVF dos estudos de mundo real	39
Tabela 9: Extração dos dados de sobrevida do estudo de mundo real.....	39
Tabela 10: Extração dos dados de eventos de morte, traqueostomia, VAP e hospitalização.....	40
Tabela 11: Eventos adversos do estudo de Abe et al. (2017c).....	41
Tabela 12: Eventos adversos mais comuns e graves	41
Tabela 13. Cálculo de população elegível conforme modelo do demandante	91
Tabela 14. Número de pacientes das coortes a cada ano	91
Tabela 15. Número de pacientes em uso de edaravona considerando apenas a progressão da doença	91
Tabela 16. Custos de tratamento anuais com edaravona	92
Tabela 17. Número de pacientes em uso de edaravona considerando a progressão da doença e a taxa de descontinuação.....	92
Tabela 18. Custos de aquisição do edaravona considerando apenas a progressão da doença	92
Tabela 19. Custos de aquisição do edaravona considerando a progressão e a taxa de descontinuação	93

Lista de Quadros

Quadro 1. Estágios de progressão da ELA	14
Quadro 2. Comparação entre as escalas ALSFRS-R e King's Clinical Staging System	15
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	19
Quadro 4. Preço proposto para incorporação.....	21
Quadro 5. Esquema de administrações de edaravona.....	21
Quadro 6. Custo estimado do tratamento com edaravona por fase de tratamento	22
Quadro 7. Custo estimado do tratamento com riluzol.....	22

Quadro 8. Questão elaborada pelo demandante e estruturada no formato PICO.....	23
Quadro 9. Estudos selecionados pelo demandante	23
Quadro 10. Pergunta PICO elaborada pelo parecerista	24
Quadro 11. Estudos incluídos por meio da nova busca.....	26
Quadro 12. Características dos estudos incluídos neste Relatório	30
Quadro 13. Resultados da avaliação da certeza da evidência - GRADE	46
Quadro 14. Características da avaliação econômica elaborada pelo demandante	49
Quadro 15. Parâmetros de custos adotados na ACU elaborada pelo demandante.....	51
Quadro 16. Resultado da análise de custo-utilidade no cenário base apresentado pelo demandante	56
Quadro 17. Resultados das análises de custo-utilidade para o cenário base, cenário alternativo e cenários exploratórios elaborados pelo demandante.....	56
Quadro 18. Cálculo de população elegível conforme modelo do demandante.....	61
Quadro 19. AIO no cenário base.....	63
Quadro 20. AIO para os cenários base e alternativos	63
Quadro 21. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), grau 1 ou 2, e duração da doença ≤ 2 anos (<i>early stage</i>)......	68

Relatório preliminar

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	8
2. CONFLITO DE INTERESSES	8
3. RESUMO EXECUTIVO	9
4. INTRODUÇÃO	13
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	13
4.1.1 Escalas de avaliação e estadiamento da esclerose lateral amiotrófica	13
4.1.2 Causas genéticas associadas	17
4.2 Tratamento recomendado	18
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	18
5.1 Preço proposto para incorporação	21
5.2 Custo do tratamento	21
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	22
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	22
6.2 Nova busca de evidências	24
6.3 Evidências clínicas	26
6.3.1 Descrição dos estudos incluídos	26
6.3.2 Efeitos desejáveis da tecnologia	32
6.3.2.1 ECR e estudos de extensão	32
6.3.2.2 Estudos de mundo real	37
6.3.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia	40
6.3.3.1 ECR e estudos de extensão	40
6.3.3.2 Estudos de mundo real	42
6.3.4 Considerações importantes	43
6.4 Análise de risco de viés	43
6.5 Certeza geral das evidências (GRADE)	46
6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	48
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	49
7.1 Avaliação econômica	Erro! Indicador não definido.
7.1.1 Descrição do modelo	49
7.1.2 Premissas consideradas no modelo	50
7.1.3 Custos	51
7.1.4 Probabilidades e parâmetros de eficácia	51
7.1.5 Valores de utilidade	53
7.1.6 Demais análises	53
7.1.7 Resultado	55
7.1.8 Considerações sobre o modelo do demandante	58
7.2 Análise de Impacto Orçamentário	60
7.2.1 Descrição do modelo do demandante	60
7.2.2 Considerações sobre a AIO do demandante	64
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	66
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	68
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE	72

12	DISCUSSÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	73
13	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	76
14	REFERÊNCIAS	77
	APÊNDICE 1 – Patentes vigentes.....	83
	APÊNDICE 2 – Busca estratégica complementar pelo parecerista	85
	APÊNDICE 3 – Estudos excluídos pelo parecerista após leitura completa.....	86
	APÊNDICE 4 – Estimativa de recurso e custo de aquisição do edaravona.....	90
	ANEXO 1 – Busca estratégica do demandante	94

Relatório preliminar

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela empresa Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda para o medicamento edaravona. As evidências avaliadas incluem dados de eficácia, efetividade, segurança, custo-utilidade e impacto orçamentário. O edaravona foi avaliado em monoterapia ou em associação ao tratamento padrão com riluzol. A análise tem como foco pacientes adultos com esclerose lateral amiotrófica (ELA), graus 1 ou 2, e duração da doença ≤ 2 anos, a fim de avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

A análise crítica foi realizada pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais (CCATES/UFMG), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

Relatório preliminar

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Edaravona solução injetável, 30 mg/20 mL.

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

Demandante: Daiichi Sankyo Brasil.

Introdução: A ELA é uma doença caracterizada pela degeneração progressiva dos neurônios motores superiores e inferiores. A condição manifesta-se por perda gradual da força muscular, comprometimento da função motora voluntária, alterações da fala e da deglutição e, em fases mais avançadas, insuficiência respiratória. A evolução clínica é progressiva e apresenta variabilidade entre os indivíduos, com sobrevida média estimada entre três e cinco anos após o início dos sintomas. A avaliação da progressão da ELA baseia-se em instrumentos que mensuram diferentes dimensões da doença. A escala de avaliação funcional da ELA - revisada (ALSFRS-R) é a escala padrão-ouro para medir a incapacidade funcional, avaliando domínios como fala, deglutição, funções motoras e respiração. A pontuação na escala varia entre 0 e 48 e uma pontuação maior indica maior gravidade da doença. A função ventilatória é monitorada especificamente pela capacidade vital forçada (CVF), que mede o volume total de ar que uma pessoa consegue expelir dos pulmões com o máximo esforço. A análise de sobrevida pode utilizar desfechos compostos, como a avaliação combinada de função e sobrevida (CAFS) que integra o status funcional e o tempo de sobrevivência em um ranking único. Os pacientes são classificados primeiro pelo tempo até a morte (ou evento de ventilação) e, para os sobreviventes, pela magnitude da mudança na ALSFRS-R. Outro desfecho composto é o modelo de integração funcional e de sobrevida (ALS/SURV), que integra a função e a sobrevida em uma escala normalizada (variando de 0 a 1), permitindo avaliar a trajetória clínica global do paciente. A doença pode ser avaliada para mensurar qualidade de vida sob a perspectiva do paciente através das ferramentas Questionário de Avaliação da ELA-40 (ALSAQ-40) e Questionário de Avaliação da ELA versão curta (ALSAQ-5).

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

Evidências clínicas: A análise incluiu oito artigos sobre o edaravona intravenoso no tratamento da ELA, consistindo em um ECR fase 3 (MCI186-19), cinco análises *post-hoc* (quatro do estudo MCI186-19 e uma do estudo MCI186-16) e dois estudos observacionais. No ECR MCI186-19 e no estudo de Takei et al., 2017, o edaravona demonstrou redução estatisticamente significativa no declínio funcional pela ALSFRS-R, com diferença de 2,49 pontos em 24 semanas ($p = 0,0013$) e de 4,17 pontos em 48 semanas no grupo de início precoce ($p = 0,0037$), respectivamente. Para a CVF, não houve diferença significativa em 24 semanas ($p = 0,0942$). Contudo, no acompanhamento de longo prazo (48 semanas), evidenciou-se um benefício sustentado no grupo edaravona, que apresentou um declínio significativamente menor na porcentagem da CVF em comparação ao grupo controle. A diferença média ajustada entre os grupos foi de $11,88 \pm 5,05$ (IC 95%: 1,85 a 21,91; $p = 0,0207$). Os desfechos de sobrevida e funcionalidade integrada, avaliados por CAFS e ALS/SURV, além da qualidade de vida pelo ALSAQ-40, apresentaram resultados favoráveis ao tratamento com edaravona, no cenário controlado ($p < 0,05$). Em contrapartida, os estudos de mundo real não identificaram diferenças estatisticamente significativas para os desfechos de ALSFRS-R, CVF e sobrevida. No âmbito da qualidade de vida, os estudos observacionais indicaram piora progressiva na percepção dos pacientes, sem benefício demonstrado em relação aos controles históricos. O perfil de segurança foi comparável ao placebo nos ECRs, com eventos adversos majoritariamente leves a moderados. No cenário de vida real, foram relatados eventos raros, como trombose venosa profunda e síndrome nefrótica. Em todos os casos, os óbitos foram classificados como não relacionados à intervenção. A avaliação do risco de viés indicou algumas preocupações para o ECR pivotal e alto risco para os estudos de extensão. De forma semelhante, nos estudos observacionais, avaliados pela ferramenta ROBINS-I, observou-se alto risco de viés para todos os desfechos analisados. As principais fragilidades foram observadas no domínio viés de confundimento, devido às diferenças nas características

basais entre os grupos tratado e controle, e no domínio de viés devido a dados faltantes. Em relação à certeza da evidência avaliada pelo sistema GRADE, a confiança foi classificada como alta para funcionalidade motora, segurança e qualidade de vida, e moderada para sobrevida e CVF.

Avaliação econômica: O demandante desenvolveu uma avaliação de custo-utilidade (ACU) por meio de um modelo de Markov com ciclos mensais comparando o edaravona associado ao cuidado padrão (que incluía o riluzol) e o próprio cuidado padrão. Os ciclos do modelo refletiam as mudanças entre os estágios da doença segundo a escala King's. Foram considerados custos com descontinuação do tratamento e seguimento dos pacientes. Os custos incidiram de acordo com a condição clínica dos pacientes em cada estágio. Ao braço edaravona as probabilidades de transição foram corrigidas por um *hazard ratio* (HR) de transição homogênea entre os estágios. Foi corrigida ainda por um HR de mortalidade. Segundo a ACU, a estimativa de custo do tratamento com edaravona associado ao cuidado padrão foi de R\$ 73.413,00 e a efetividade foi estimada em 2,62 anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). Por outro lado, a estimativa de custo do cuidado padrão foi de R\$ 32.673,56 e a sua efetividade foi estimada em 1,92 QALY. Desse modo, calculou-se uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 58.121,93 por QALY. O demandante destacou que o tratamento com edaravona é custo-efetivo considerando o limiar de custo-efetividade de R\$ 120.000,00. Uma análise alternativa e outras duas análises exploratórias resultaram em RCUI abaixo do limiar de custo-efetividade. O parecerista destacou como limitações do modelo o emprego de um HR de transição homogêneo e que foi aplicado a pacientes em graus superiores aos graus 1 e 2 previstos na proposta de incorporação. Além disso, solicitou esclarecimentos quanto à origem de um intervalo de confiança da razão de chances de transição entre os estágios não identificado nas referências apontadas e quanto à origem de outros parâmetros que não contaram com indicação clara de referência no modelo de ACU.

Análise de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário (AIO) apresentada pelo demandante avaliou as consequências financeiras da incorporação do edaravona ao tratamento padrão de pacientes adultos com ELA em estágio inicial (graus 1 ou 2 e duração da doença ≤ 2 anos), sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), considerando um horizonte temporal de cinco anos. A análise comparou um Cenário de referência, no qual os pacientes receberam apenas o tratamento padrão (tratamento de suporte, incluindo o riluzol), com um Cenário alternativo, que incorporou o edaravona de forma progressiva, com taxas crescentes de adoção (30% a 70%) ao longo do período analisado. A população elegível foi estimada por abordagem epidemiológica, combinando parâmetros de prevalência e incidência da ELA no Brasil com a definição de uma subpopulação clínica específica. A AIO utilizou uma estrutura de modelagem dinâmica do tipo Markov, baseada em estágios da escala de King's para representar a progressão da doença, permitindo incorporar diferenças no consumo de recursos ao longo do tempo e o acúmulo de custos decorrente da permanência dos pacientes em tratamento. Os resultados indicaram impacto orçamentário incremental acumulado de aproximadamente R\$ 68 milhões ao longo de cinco anos, refletindo a adoção gradual da tecnologia e o acompanhamento de coortes sucessivas. Cenários alternativos, construídos a partir de diferentes pressupostos clínicos relacionados à progressão da doença e ao efeito sobre a mortalidade, apresentaram impactos orçamentários iguais ou inferiores ao Cenário base, sugerindo consistência interna das estimativas apresentadas. Permanecem, contudo, aspectos metodológicos que não são explicitados de forma detalhada no dossiê do demandante, como a relação entre a Classificação Japonesa de Gravidade da ELA utilizada para definir a população elegível e os estágios iniciais da escala de King's, os quais são relevantes para a interpretação da incerteza associada às estimativas orçamentárias apresentadas. Esses aspectos não comprometem necessariamente os cálculos da AIO, mas reduzem a transparência metodológica e limitam a interpretação do modelo.

Experiências internacionais: No Canadá, o Canadian Drug Expert Committee do Cadada's Drug Agency (CDA-AMC) recomendou o reembolso condicionado do edaravona apenas para pacientes com ELA provável ou definida, com curta duração dos sintomas, função respiratória preservada e capacidade funcional mínima, estabelecendo critérios objetivos de interrupção do tratamento. A avaliação econômica indicou razão de custo-utilidade incremental elevada, superior a US\$ 1,9 milhão por QALY, condicionando a decisão à negociação de preço. Na Austrália, o Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) recomendou a inclusão do edaravona no Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) de forma restrita a pacientes em fase inicial da ELA, reconhecendo o alto custo e potencial impacto orçamentário, e vinculando a

decisão a acordo de preço. No Reino Unido, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ainda não emitiu recomendação, mantendo a tecnologia em avaliação preliminar, sem posicionamento conclusivo sobre efetividade clínica, custo-efetividade ou impacto orçamentário.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram detectadas duas tecnologias potenciais para tratamento de pacientes adultos com ELA, graus 1 ou 2, e duração da doença ≤ 2 anos (*early stage*). São elas: CNM-Au8 (aceitador NAD-NADP; modulador NADH oxidorreductase) e VHB-937 (agonista do receptor TREM 2). Ambas as tecnologias ainda estão em fase precoce de pesquisa clínica (Fase 2/3 e Fase 2, respectivamente).

Considerações finais: A ELA é uma doença neurodegenerativa progressiva, heterogênea e de alta letalidade. A busca por evidências clínicas do parecerista incluiu oito estudos sobre o uso do edaravona intravenoso na ELA, um deles incluído também pelo demandante. Nos ensaios clínicos, o edaravona mostrou redução estatisticamente significativa do declínio funcional medido pela ALSFRS-R, especialmente quando iniciado precocemente, com resultados favoráveis também para desfechos de sobrevida e qualidade de vida, enquanto os efeitos sobre a função respiratória foram inconsistentes. Em contraste, estudos de mundo real não demonstraram benefícios significativos em funcionalidade, CVF, sobrevida ou qualidade de vida; o perfil de segurança foi semelhante ao placebo, e a certeza da evidência variou de alta para funcionalidade, qualidade de vida e segurança, e a moderada para função respiratória e sobrevida. A ACU, que comparou o edaravona ao cuidado padrão, resultou em uma RCUI de R\$ 58.121,93 por QALY. O demandante destacou que o tratamento com edaravona é custo-efetivo considerando o limiar de custo-efetividade de R\$ 120.000,00. Outras análises resultaram em RCUI abaixo do limiar de custo-efetividade. Limitações no modelo foram apontadas pelo parecerista que também solicitou esclarecimentos acerca da origem de alguns parâmetros inseridos na ACU. A AIO elaborada pelo demandante comparou, em cada cenário de progressão definido no modelo de Markov, um cenário de referência (correspondente ao tratamento de suporte, incluindo o riluzol) com um cenário de adoção progressiva da tecnologia. O Cenário base refere-se ao conjunto principal de probabilidades de transição utilizadas no modelo. Utilizando modelagem dinâmica baseada nos estágios da escala de King's e estimativa epidemiológica da população elegível, a análise estima um impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de cerca de R\$ 68 milhões, com crescimento anual progressivo. Embora os Cenários alternativos indiquem impactos iguais ou inferiores ao Cenário base, o dossiê do demandante apresenta limitações metodológicas relacionadas à justificativa do modelo, parametrização da progressão e validação da população elegível, que afetam a interpretação da incerteza das estimativas. Com relação a outras agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), o CDA-AMC recomendou o reembolso do edaravona restrito a pacientes com ELA provável ou definida, em fase inicial da doença, com função respiratória preservada e curta duração de sintomas. O PBS recomendou a inclusão do edaravona apenas para pacientes em estágio inicial da doença, com critérios clínicos alinhados aos estudos clínicos e mediante acordo de preço devido ao alto custo e impacto orçamentário. O NICE ainda não publicou recomendação final para este medicamento.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 95/2025 esteve aberta durante o período de 31/10/2025 a 10/11/2025 e não recebeu inscrições no período previsto, sendo realizada busca ativa para coleta de relato de experiência. A paciente foi diagnosticada com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) em 2017, após atraso diagnóstico e período de sofrimento emocional. Utilizou Riluzol pelo SUS, mas precisou suspender devido a reação alérgica grave. Posteriormente, iniciou tratamento com Edaravona, inicialmente sem registro na Anvisa e com alto custo, arcando com recursos próprios. Enfrentou dificuldades logísticas, impacto financeiro e negativa de cobertura pelo plano de saúde, sendo necessária judicialização. Relata ausência de eventos adversos relevantes e percepção de desaceleração da progressão da doença. Atualmente, mantém alimentação por via oral e não necessita de suporte ventilatório.

Discussão preliminar da Conitec: O Comitê de Medicamentos reconheceu benefício funcional pequeno e de significado clínico incerto no curto prazo, ponderando que, em ELA, esse efeito pode representar redução da velocidade de declínio. Persistem incertezas relevantes (metodológicas, duração do efeito, generalização), desafios operacionais importantes para oferta de medicamentos intravenosos no SUS e riscos de subestimação do impacto orçamentário. Formaram-se duas

posições: incorporação condicionada (dado gravidade e escassez de opções) versus necessidade de redução de preço e maior robustez operacional antes de recomendar.

Recomendação preliminar da Conitec: Em 12/02/2026, na 148ª Reunião, o Comitê de Medicamentos deliberou submeter o tema à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da edaravona para ELA (adultos, graus 1–2, duração ≤ 2 anos). A apreciação inicial resultou em empate, dirimido pelo voto da Presidência da Conitec, conforme o Decreto nº 7.646/2011, art. 7º, §§ 4º–6º. A pedido de alguns membros, a consulta pública deverá qualificar: (i) proposta de redução de preço; (ii) revisão do impacto orçamentário com dados administrativos e cenários de adoção; (iii) estratégia e custos de implementação da infusão no SUS; e (iv) critérios clínicos objetivos para monitoramento, elegibilidade e interrupção do tratamento.

Relatório preliminar

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada pela degeneração de neurônios motores superiores e inferiores, resultando em perda progressiva de força muscular, declínio funcional e insuficiência respiratória, principal causa de óbito na maioria dos casos¹. A etiologia da ELA é complexa e multifatorial, envolvendo variantes genéticas (identificadas em cerca de 5%–10% dos casos) e fatores ambientais ou exógenos². A interação entre suscetibilidade genética e exposições ambientais parece determinar o risco de desenvolvimento da doença^{2–5}.

A fisiopatologia da doença é complexa e envolve múltiplos mecanismos possíveis, incluindo estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, excitotoxicidade mediada por glutamato e processos inflamatórios^{6,7}. A apresentação clínica é heterogênea e envolve diferentes padrões de início (espinhal, bulbar ou respiratório) que influenciam prognóstico, velocidade de progressão e necessidades assistenciais. As manifestações da doença frequentemente incluem fraqueza focal assimétrica, evoluindo para comprometimento bulbar, perda funcional progressiva e insuficiência respiratória^{8,9}. A sobrevida média após o início dos sintomas situa-se entre 2 e 5 anos, embora existam variações relacionadas à idade, fenótipo de início, velocidade de progressão e acesso a cuidados especializados^{10,11}.

O diagnóstico da ELA é predominantemente clínico e baseia-se nos critérios revisados de El Escorial, complementados pelos critérios de Awaji, que incorporam achados eletrofisiológicos como evidência de acometimento de neurônios motores inferiores¹². A eletroneuromiografia (ENMG) é considerada exame essencial no processo diagnóstico, enquanto exames laboratoriais e de neuroimagem auxiliam na exclusão de doenças que mimetizam ELA¹³.

A incidência global estimada varia entre 0,6 e 3,8 casos por 100.000 habitantes por ano, idade média ou mediana de início dos sintomas variando entre 51 e 66 anos de idade¹⁴. No Brasil, ainda que poucos estudos populacionais estejam disponíveis, análises regionais sugerem incidência semelhante às de outros países de renda média¹⁴.

4.1.1 Escalas de avaliação e estadiamento da esclerose lateral amiotrófica

A avaliação clínica e o monitoramento da progressão da esclerose lateral amiotrófica (ELA) baseiam-se em diferentes instrumentos que capturam dimensões complementares da doença, incluindo funcionalidade, extensão anatômica do acometimento motor e comprometimento respiratório^{15–18}. Entre as escalas mais utilizadas em estudos clínicos e na prática assistencial destacam-se a escala de Avaliação Funcional da Esclerose Lateral Amiotrófica Revisada (ALSFRS-R) e o King's Clinical Staging System, que diferem quanto ao objetivo, estrutura e aplicação clínica, mas são frequentemente utilizadas de forma complementar^{15–18}.

Escala de Avaliação Funcional da Esclerose Lateral Amiotrófica Revisada (ALSFRS-R)

A escala de Avaliação Funcional da Esclerose Lateral Amiotrófica Revisada (ALSFRS-R) é uma escala funcional padronizada desenvolvida para avaliar a progressão da incapacidade em pacientes com ELA, com foco no desempenho

em atividades de vida diária. Trata-se de uma revisão da ALSFRS original, motivada pela necessidade de ampliar e qualificar a avaliação do comprometimento respiratório, que anteriormente era sub-representado em relação aos domínios motor e bulbar¹⁵.

A ALSFRS-R é composta por 12 itens distribuídos em quatro domínios funcionais: função bulbar (fala, salivação e deglutição), função motora fina (escrita à mão, cortar alimentos, manusear utensílios, vestir-se e higiene pessoal), função motora grossa (virar-se na cama, caminhar e subir escadas) e função respiratória. Cada item é pontuado em uma escala ordinal de 0 a 4, resultando em um escore total que varia de 0 a 48 pontos, no qual valores mais elevados indicam melhor funcionalidade¹⁶.

King's Clinical Staging System

O King's Clinical Staging System é um sistema de estadiamento clínico da ELA desenvolvido para descrever a progressão da doença com base na disseminação anatômica do acometimento motor e em marcos clínicos relevantes, em vez de escores funcionais contínuos. O sistema organiza a ELA em cinco estágios, nos quais o estágio 5 corresponde ao óbito, e os estágios 1 a 4 refletem a evolução clínica em vida¹⁷.

Nos estágios iniciais (estágios 1 a 3), o estadiamento é definido pelo número de regiões do sistema nervoso central envolvidas, conforme os critérios de El Escorial, considerando manifestações como fraqueza, atrofia muscular, espasticidade, disartria ou disfagia¹⁸. O estágio 1 corresponde ao envolvimento de uma única região (bulbar, membros superiores ou membros inferiores); o estágio 2, ao acometimento de duas regiões; e o estágio 3, ao envolvimento de três regiões corporais¹⁷.

O estágio 4 representa um ponto de inflexão clínica e é definido pela presença de falência nutricional (necessidade de gastrostomia) ou falência respiratória, caracterizada pela indicação de ventilação não invasiva, conforme diretrizes clínicas internacionais. Essa definição padronizada diferencia claramente a progressão anatômica inicial da transição para estágios avançados da doença, associados a maior morbidade e pior prognóstico. O estágio 5 corresponde ao óbito¹⁷.

Quadro 1. Estágios de progressão da ELA

Estágio / Grau	Descrição clínica	Comprometimento funcional	Função respiratória	Implicações terapêuticas
Grau 1 — Estágio inicial (localizado)	Sintomas limitados a um único segmento corporal (membro superior, membro inferior ou bulbar). Fraqueza focal assimétrica. Diagnóstico geralmente recente (<2 anos).	Independência preservada; mínimo impacto nas atividades de vida diária.	Normal ou discretamente reduzida; CVF geralmente >80%.	Maior probabilidade de benefício com terapias modificadoras. Intervenções precoces de reabilitação.
Grau 2 — Estágio inicial/intermediário (regional)	Acometimento de dois segmentos corporais. Progressão visível, mas ainda com autonomia importante.	Alguma limitação funcional, podendo requerer adaptações em atividades de vida diária.	CVF frequentemente >70%. Sinais iniciais de fadiga respiratória podem surgir.	Monitoramento respiratório regular; início de estratégias de comunicação e suporte nutricional se necessário.
Grau 3 — Estágio intermediário (generalizado)	Envolvimento de três ou mais regiões corporais. Pode haver disartria, disfagia leve a	Perda mais acentuada de funcionalidade;	Declínio respiratório progressivo; CVF entre 50% e 70%;	Avaliação para ventilação não invasiva (VNI) e gastrostomia. O benefício de terapias

Estágio / Grau	Descrição clínica	Comprometimento funcional	Função respiratória	Implicações terapêuticas
	moderada, e maior dificuldade motora.	dependência parcial para atividades básicas.	maior risco de infecções respiratórias.	modificadoras torna-se menos provável.
Grau 4 — Estágio avançado	Comprometimento severo de múltiplas regiões, incluindo importante disfunção bulbar e incapacidade motora grave.	Dependência total para atividades de vida diária. Mobilidade extremamente limitada.	CVF <50%; necessidade contínua de VNI ou ventilação invasiva em alguns casos.	Abordagem centrada em cuidados paliativos, manejo de sintomas, suporte respiratório e nutricional. Terapias modificadoras não apresentam benefício significativo nesta fase.
Grau 5 — Estágio terminal	Doença muito avançada com falência respiratória iminente ou dependência ventilatória contínua.	Dependência completa, comunicação gravemente comprometida.	Ventilação invasiva ou VNI contínua.	Cuidados paliativos integrais para alívio de sofrimento e suporte familiar.

Legenda: CVF: Capacidade Vital Forçada.

Fonte: Sistema de Estadiamento King's (King's Clinical Staging System — 2012)¹⁹ e Sistema MiToS (Milano–Torino Staging — 2015)²⁰

Comparação entre ALSFRS-R e King's Clinical Staging System

A ALSFRS-R e o King's Clinical Staging System são instrumentos amplamente utilizados na avaliação da esclerose lateral amiotrófica (ELA), porém foram concebidos para finalidades distintas e capturam dimensões complementares da doença²¹. A ALSFRS-R é uma escala funcional ordinal, destinada a mensurar o desempenho do paciente em atividades de vida diária ao longo do tempo, enquanto o sistema King's é um modelo de estadiamento clínico baseado na extensão anatômica do acometimento motor e em marcos clínicos bem definidos (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**)²². O Quadro 2 representa uma comparação entre as ferramentas ALSFRS-R e a King's Clinical Staging System.

A principal vantagem da ALSFRS-R reside em sua sensibilidade para detectar mudanças funcionais graduais, o que a torna particularmente adequada como desfecho longitudinal em ensaios clínicos. Entretanto, por se tratar de uma escala ordinal, variações iguais na pontuação não correspondem necessariamente a mudanças equivalentes na gravidade clínica. Além disso, a ALSFRS-R não descreve explicitamente a disseminação anatômica da doença, podendo agrupar pacientes com padrões clínicos distintos sob escores semelhantes, o que limita sua utilidade como ferramenta de estadiamento²³.

O King's Clinical Staging System, por sua vez, classifica a progressão da ELA de acordo com o número de regiões anatômicas envolvidas e com a ocorrência de falência respiratória ou nutricional, representando transições clínicas relevantes ao longo da história natural da doença. Esse sistema apresenta maior homogeneidade clínica dentro de cada estágio e maior capacidade de discriminar fases da doença, especialmente nos estágios iniciais e intermediários, embora seja menos sensível para captar pequenas variações funcionais ao longo do tempo²¹.

Quadro 2. Comparação entre as escalas ALSFRS-R e King's Clinical Staging System

Característica	ALSFRS-R	King's Clinical Staging System
Objetivo principal	Avaliar funcionalidade e monitorar progressão ao longo do tempo	Classificar a gravidade e a progressão clínica da doença
Tipo de instrumento	Escala funcional ordinal	Sistema de estadiamento clínico

Característica	ALSFERS-R	King's Clinical Staging System
Base conceitual	Desempenho em atividades de vida diária	Extensão anatômica do acometimento motor e marcos clínicos
Estrutura	12 itens (bulbar, função motora fina, função motora grossa e função respiratória); escore 0–48	Estágios definidos pelo número de regiões acometidas e presença de falência respiratória/nutricional
Granularidade	Alta sensibilidade para mudanças graduais	Baixa sensibilidade para pequenas variações funcionais
Uso em ensaios clínicos	Desfecho primário ou secundário mais frequente	Estratificação de gravidade e análise da história natural
Capacidade de estadiamento	Limitada; não define fases clínicas	Elevada; define estágios clínicos bem delimitados
Principais limitações	Escala ordinal; não linearidade; não descreve disseminação anatômica	Não capta mudanças funcionais finas ao longo do tempo
Principais aplicações	Monitoramento longitudinal da função	Classificação clínica, prognóstico e comparação entre populações

Fonte: Elaboração própria, a partir da descrição conceitual das escalas clínicas da esclerose lateral amiotrófica na literatura^{21–23}.

Avaliação combinada de função e sobrevida (CAFS)

Conforme descrito por Takei et al. (2017)²⁴, a Avaliação combinada de função e sobrevida (CAFS) é uma ferramenta que combina a avaliação da função e da sobrevivência dos pacientes em um único desfecho. Essa ferramenta utiliza escores de classificação, que são derivados com base na mudança no escore total do ALSFRS-R desde o início do estudo até o final do período de tratamento, além de considerar os óbitos ocorridos durante o estudo. A CAFS permite uma análise mais abrangente, pois incorpora tanto a funcionalidade quanto a sobrevivência dos pacientes, oferecendo uma visão mais completa do impacto do tratamento.

A CAFS estabelece um ranking de comparação entre pares. A comparação por pares no CAFS utiliza uma técnica estatística chamada análise de postos de Wilcoxon. Esse teste considera as diferenças entre os indivíduos de cada grupo, classificando-os de acordo com o tempo até a ocorrência de eventos específicos (como morte ou progressão da doença) e avaliando a distribuição dessas diferenças²⁴.

Modelo de integração funcional e de sobrevida (ALS/SURV)

Conforme descrito por Brooks et al. (2023)²⁵, o ALS/SURV classifica cada participante em relação aos demais, integrando o tempo até a morte e a mudança funcional. Ele fornece uma estimativa estatística de benefício global, permitindo ajustes para a heterogeneidade inerente à progressão da ELA. Segundo os autores, o modelo atribui uma classificação às perdas de seguimento baseada na sua última observação funcional, sem permitir que essa saída distorça as classificações daqueles que completaram o acompanhamento total ou que faleceram²⁵.

Questionário de Avaliação da ELA-40 (ALSAQ-40)

O ALSAQ-40 é um questionário de saúde especificamente desenhado para pacientes com ELA, focado na avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde. A ferramenta avalia o estado de saúde subjetivo do paciente em 40 itens, distribuídos por cinco domínios fundamentais: mobilidade física, atividades da vida diária, alimentação e deglutição,

comunicação e reações emocionais. Por apresentar altos níveis de confiabilidade e validade, além de ser sensível a mudanças no estado de saúde global, o ALSAQ-40 é amplamente recomendado como uma medida de desfecho em estudos clínicos que avaliam a eficácia de novos tratamentos e intervenções terapêuticas.

Para a análise estatística, as respostas são convertidas em uma escala de 0 a 100 para cada domínio, onde pontuações mais baixas indicam um melhor estado de saúde ou menor impacto da doença na qualidade de vida.

Questionário de Avaliação da ELA-5 (ALSAQ-5)

O ALSAQ-5 é uma versão curta e simplificada do questionário ALSAQ-40, desenvolvida para reduzir o tempo de aplicação e o cansaço dos pacientes em ambientes clínicos ou de pesquisa. Composto por apenas cinco itens — um selecionado de cada domínio principal da escala original (mobilidade, atividade de vida diária, alimentação, comunicação e aspectos emocionais), o instrumento permite uma triagem rápida e eficaz do estado de saúde percebido, sendo que pontuações mais baixas indicam melhor estado de saúde. Estudos de validação demonstram que esta versão reduzida mantém uma correlação alta com o questionário completo²⁶.

Classificação Japonesa de Gravidade da ELA

A Classificação Japonesa de gravidade da ELA foi elaborada pelo Programa de Pesquisa em Tratamento de Doenças Especificadas para ELA do Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar do Japão. Neste sistema, são definidos graus de gravidade de 1 a 5 para a doença: (1) Capaz de trabalhar ou realizar tarefas domésticas; (2) Vida independente, mas incapaz de trabalhar; (3) Necessitar de assistência para alimentação, excreção ou caminhada; (4) Presença de insuficiência respiratória, dificuldade para expelir o escarro ou disfagia; (5) Uso de tubo de traqueostomia, alimentação por sonda ou ventilação de pressão positiva para traqueostomia²⁷.

4.1.2 Causas genéticas associadas

Do ponto de vista genético, a ELA é majoritariamente esporádica, representando cerca de 80%–90% dos casos, enquanto aproximadamente 10% apresentam forma familiar, geralmente com herança autossômica dominante. Variantes em pouco mais de 30 genes explicam cerca de 70% dos casos familiares e apenas 15% dos esporádicos, sendo C9orf72, TARDBP, SOD1 e FUS responsáveis pela maior parte da ELA familiar²⁸.

Na revisão sistemática de Arreola-Aldape et al. (2025) sobre os genes e variantes associados a ELA, cerca de 300 genes e 479 variantes foram encontradas, predominantemente localizadas em regiões codificadoras. As proteínas correspondentes apresentam localização preferencial no citoplasma e no núcleo, reforçando o papel central da agregação proteica tóxica e da disfunção nucleocitoplasmática. Mutações em C9orf72, TARDBP e FUS comprometem o metabolismo de RNA, enquanto mutações em SOD1 levam ao mau dobramento proteico e ao estresse oxidativo, constituindo os principais mecanismos moleculares associados à neurodegeneração na ELA²⁹.

O estudo de Fortuna et al. (2019)³⁰ é um estudo observacional retrospectivo conduzido na Itália, que avaliou a efetividade e a tolerabilidade do edaravona em pacientes com ELA. Como parte do estudo, foi realizada uma análise

genética para investigação de mutações nos genes C9Orf72, SOD1, TDP43 e FUS nos grupos tratado e controle. O objetivo dessa análise foi caracterizar o perfil genético da população incluída, permitindo avaliar a frequência de mutações patogênicas nos genes mais associados à ELA e fornecer contexto para possíveis variações na resposta ao tratamento. No grupo tratado com edaravona, das 26 amostras processadas, foram identificadas quatro mutações em C9Orf72 (12,9%) e uma mutação em SOD1 (3,2%), enquanto não foram detectadas mutações em TDP43 ou FUS (0/26 e 0/14, respectivamente). No grupo controle, que não recebeu edaravona, das 41 amostras analisadas, foi identificada apenas uma mutação em C9Orf72 (2,0%) e nenhuma mutação nos demais genes (0/41 e 0/32, respectivamente). Esses resultados indicam baixa frequência de mutações patogênicas nos genes avaliados e fornecem informações relevantes sobre o perfil genético dos pacientes incluídos no estudo, contribuindo para a compreensão da heterogeneidade genética em ELA e possíveis implicações para a resposta ao tratamento com edaravona.

4.2 Tratamento recomendado

No Brasil, o manejo da ELA é orientado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da ELA (2020)³¹, que recomendam um modelo assistencial multidisciplinar centrado em reabilitação, suporte nutricional, controle respiratório e manejo sintomático. Entre as intervenções preconizadas estão fisioterapia motora e respiratória, fonoaudiologia, terapia ocupacional, suporte psicológico e acompanhamento nutricional. No manejo respiratório, as diretrizes recomendam ventilação não invasiva (VNI) quando houver declínio da função pulmonar ou sintomas de hipoventilação, além de medidas para manejo de secreções e prevenção de complicações³¹.

Em relação ao tratamento medicamentoso, o riluzol é a única terapia modificadora da doença descrita nas diretrizes e utilizada em alguns serviços do SUS. É recomendado em dose de 50 mg duas vezes ao dia. As diretrizes também apresentam recomendações para controle de sintomas, como espasticidade, sialorreia, dor, distúrbios de humor e disfagia³¹.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O edaravona é um agente antioxidante e eliminador de radicais livres desenvolvido para reduzir o estresse oxidativo, um dos múltiplos mecanismos implicados na fisiopatologia da ELA. A molécula pertence à classe das 2-pirazolinonas e apresenta alta reatividade contra espécies reativas de oxigênio (ROS), especialmente o radical hidroxila (-OH), considerado altamente citotóxico para neurônios motores. Estudos pré-clínicos demonstram que o edaravona reduz a peroxidação lipídica, danos ao DNA e oxidação proteica, além de modular parcialmente vias inflamatórias dependentes de citocinas pró-inflamatórias, favorecendo proteção neuronal indireta³².

O fundamento biológico para o uso do edaravona na ELA deriva da evidência de que pacientes com a doença apresentam níveis elevados de marcadores de estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e acúmulo de produtos de oxidação lipídica, proteica e de DNA no líquido e em tecidos neurais. O edaravona atua como um eliminador de radicais

livres no compartimento extracelular, reagindo com espécies reativas de oxigênio altamente citotóxicas, em especial o radical hidroxila, antes que provoquem lesão irreversível aos neurônios motores³².

A tecnologia apresenta diferenças importantes em relação a outras terapias modificadoras da doença. O riluzol, por exemplo, atua na modulação glutamatérgica, reduzindo excitotoxicidade, enquanto o edaravona age na redução de estresse oxidativo³³. Não há relação estrutural, farmacológica ou funcional entre ambos, e as terapias não são consideradas substitutas. A principal particularidade do edaravona é o regime de administração cíclico, que alterna períodos de infusão intravenosa diária com períodos de descanso, refletindo sua farmacocinética de curta duração e necessidade de manutenção frequente da atividade antioxidante³⁴.

A formulação intravenosa (IV) apresenta farmacocinética rápida, com meia-vida curta (aprox. 4–6 h), exigindo administrações repetidas em ciclos mensais. A molécula é amplamente metabolizada por conjugação e apresenta eliminação predominantemente renal de metabólitos inativos³⁵. O Quadro 3 apresenta a descrição técnica da tecnologia:

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Edaravona
Nome comercial	Radicava®
Apresentação	Solução injetável, 30 mg/20 ml. Cada embalagem contém duas ampolas com 30 mg de edaravona em 20 ml de solução injetável, a ser administrada via infusão intravenosa.
Detentor do registro	Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda Número de registro na Anvisa: 1045401920017
Fabricante	Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda Barueri – SP, Brasil; Nipro Pharma Corporation Ise Plant Matsusaka-shi – Mie, Japão.
Indicação aprovada na Anvisa	Radicava® (edaravona) é indicado para inibição da progressão do distúrbio funcional em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA).
Indicação proposta	Tratamento de pacientes adultos com ELA, grau 1 ou 2, e duração da doença ≤ 2 anos (<i>early stage</i>).
Posologia e forma de administração	A posologia recomendada do edaravona para adultos é de 60 mg, administrados por infusão intravenosa durante 60 minutos, conforme descrito a seguir: <ul style="list-style-type: none"> • Ciclo inicial de tratamento: administração diária por 14 dias, seguido de período de 14 dias sem administração do medicamento. • Ciclos subsequentes de tratamento: administração diária por 10 dias em período de duas semanas (14 dias), seguido de período de 14 dias sem administração do medicamento. Essa forma de administração está relacionada ao mecanismo farmacodinâmico do medicamento. O intervalo entre os ciclos proporciona maior segurança durante a sua utilização, enquanto o efeito antioxidante do edaravona continua a oferecer proteção contra os radicais livres ³⁶ .
Patentes vigentes	Até o momento, não foram identificadas patentes depositadas no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI).

Fonte: Bula e registro do medicamento na ANVISA e dossiê apresentado pelo demandante^{37,38}.

Nota: *Para mais informações, consultar o **APÊNDICE 1 – Patentes vigentes**.

Contraindicações

Segundo a bula, o medicamento é contraindicado para pacientes com histórico de hipersensibilidade a qualquer dos componentes da formulação³⁷.

Hipersensibilidade

Edaravona contém bissulfito de sódio, que pode causar reações alérgicas, conforme descrito na bula³⁷.

Cuidados e Precauções

O medicamento deve ser administrado com cautela nos casos descritos a seguir:

Reação anafilática

Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente pois pode ocorrer reação anafilática (por exemplo, urticária, redução da pressão arterial e dispneia). Caso ocorra uma reação anafilática, o medicamento deve ser descontinuado e devem ser tomadas as medidas terapêuticas adequadas. Edaravona contém bissulfito de sódio, um sulfito que pode causar reações alérgicas, incluindo sintomas anafiláticos e episódios asmáticos com risco de vida ou menos graves em pessoas suscetíveis. A prevalência geral da sensibilidade ao sulfito na população em geral é desconhecida. A sensibilidade ao sulfito ocorre com mais frequência em pessoas asmáticas³⁷.

Gravidez e lactação

O uso de edaravona durante a gravidez não é recomendado (categoria de risco D). A segurança do edaravona em mulheres grávidas não foi estabelecida. A lactação durante a administração de edaravona não deve ser permitida. Não existe informação disponível sobre a excreção do edaravona no leite materno humano. Estudos em ratos mostraram que o edaravona foi excretada no leite materno³⁷.

Eventos adversos

Os eventos adversos associados à edaravona são geralmente leves a moderados e incluem principalmente contusão, distúrbios da marcha, cefaleia e infecções respiratórias, que muitas vezes refletem a própria progressão da ELA. Reações cutâneas, como erupção e eczema, também foram relatadas, assim como glicosúria e infecções por *Tinea* em menor frequência. Um aspecto de segurança relevante é o risco de reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, urticária, broncoespasmo e queda de pressão arterial, sobretudo devido à presença de bissulfito de sódio na formulação, o que exige cautela em pacientes asmáticos ou com histórico de alergia a sulfitos³⁷.

5.1 Preço proposto para incorporação

O preço proposto para fins de avaliação do edaravona é de R\$ 223,19 por 2 ampolas de 30 mg/20 ml (total 60 mg), considerando o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 18%) vigente na lista da CMED. O demandante propõe a incorporação sem desconto adicional sobre o PMVG. O Quadro 4 apresenta o resumo das informações.

Quadro 4. Preço proposto para incorporação

Medicamento	Apresentação	PF 18%*	PMVG 18%*	Preço proposto para incorporação**	Redução do preço em relação ao PMVG 18%
Edaravona	Edaravona, concentração: 1,5 mg/ml, forma farmacêutica: solução diluída para infusão IV, cartucho com 2 ampolas de vidro transparente x 20 ml	R\$ 284,43	R\$ 223,19	R\$ 223,19	0%

Fonte: Elaboração própria. *Preço Fábrica (PF) e Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) aprovado pela CMED (ICMS 18%) conforme lista de preços de 26/11/2025. **Preço proposto por Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.

5.2 Custo do tratamento

O esquema terapêutico do edaravona segue ciclos de 28 dias, com 60 mg/dia por via intravenosa (Quadro 5):

- **Ciclo inicial:** 14 dias consecutivos de infusão, seguido de 14 dias sem tratamento.
- **Demais ciclos mensais:** administração diária por 10 dias em período de duas semanas (14 dias), seguido de período de 14 dias sem administração do medicamento.

Quadro 5. Esquema de administrações de edaravona

Fase	Dias de administração	Dose diária	Nº de ampolas
Ciclo inicial (1º mês)	Dias 1-14	60 mg/dia (2 ampolas/dia)	28 ampolas
Ciclos subsequentes (mensais)	Dias 1-10	60 mg/dia 2 ampolas/dia)	20 ampolas

Fonte: Dossiê do demandante

Considerando o esquema posológico padrão do edaravona (60 mg/dia em ciclos de 28 dias, com um 1º ciclo de 14 dias de infusão e ciclos subsequentes de 10 dias de infusão), é possível estimar o custo diferenciado entre a fase inicial e a fase de manutenção. Para fins de análise, adota-se:

- **Preço por 2 ampolas (60 mg):** R\$ 223,19
- **Fase inicial (1º ciclo):** 14 dias de infusão → 28 ampolas
- **Fase de manutenção:** 10 dias de infusão por ciclo de 28 dias → 20 ampolas

No primeiro ano, considera-se 1 ciclo inicial + 12 ciclos de manutenção (\approx 12 meses). A partir do segundo ano, considera-se apenas a fase de manutenção, com 13 ciclos de 28 dias (\approx 12 meses) (Quadro 6).

Quadro 6. Custo estimado do tratamento com edaravona por fase de tratamento

Parâmetro	Nº de ampolas por ciclo	Nº de ciclos	Nº total de ampolas (1 ano)	Custo de 2 ampolas	Custo total estimado
Custo da fase inicial (1º ciclo de 28 dias)	28	1	28	R\$ 223,19	R\$ 3.124,66
Custo da fase de manutenção no 1º ano	20	12	240		R\$ 26.782,80
Custo total no 1º ano (fase inicial + manutenção)	28+20	1 + 12	268		R\$ 29.907,46
Custo anual a partir do 2º ano (apenas manutenção)	20	13	260		R\$ 29.014,70

Fonte: Dossiê do demandante.

O comparador farmacológico disponível é o **riluzol 50 mg**, medicamento incluído no SUS e utilizado de forma contínua (1 comprimido a cada 12 horas). O edaravona apresenta custo anual estimado de R\$ 29.907,46 por paciente no primeiro ano e R\$ 29.014,70 nos anos subsequentes, considerando o preço proposto igual ao PMVG 18% (R\$ 223,19 por 2 ampolas). Em comparação, o riluzol apresenta custo mediano anual de R\$ 10,1 mil por paciente (Quadro 7)³⁹.

Quadro 7. Custo estimado do tratamento com riluzol

Parâmetro	Edaravona (Radicava®)	Riluzol (SUS)
Preço unitário	R\$ 223,19 / 2 ampolas (60 mg)	R\$ 14,09 / comprimido
Dose diária	60 mg EV	100 mg VO (2 x 50 mg)
Custo – Fase inicial (1º ciclo / mês 1)	R\$ 3.124,66	–
Custo – Manutenção (mensal)	R\$ 2.231,90	R\$ 845,40
Custo anual (1º ano)	R\$ 29.907,46	R\$ 10.144,80
Custo anual (a partir do 2º ano)	R\$ 29.014,70	R\$ 10.144,80

Legenda: EV: endovenoso; VO: via oral

Fonte: Dossiê do demandante e Banco de Preços da Saúde (consulta em 30/11/2025)³⁹.

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante teve como objetivo primário responder à pergunta PICO “Edaravona, em monoterapia ou em combinação com tratamento padrão (riluzol), é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de pacientes adultos com ELA, graus 1 ou 2¹, e duração da doença \leq 2 anos (*early stage*), comparado com o placebo com ou sem tratamento

¹ Classificação segundo escala japonesa de gravidade da doença (The Japanese ALS severity classification). Fonte: Dossiê do demandante

padrão (riluzol)?" . A pergunta de pesquisa elaborada pelo demandante para busca e seleção dessas evidências foi estruturada conforme o Quadro 8.

Quadro 8. Questão elaborada pelo demandante e estruturada no formato PICO

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

Legenda: ALSFRS-R: Escala de Avaliação Funcional da Esclerose Lateral Amiotrófica Revisada; CVF: capacidade vital forçada; ALSAQ-40: questionário de avaliação da esclerose lateral amiotrófica.

Fonte: Dossiê do demandante.

O demandante realizou uma busca sistematizada com base na pergunta estruturada segundo o modelo PICO, utilizando estratégias aplicadas em quatro bases de dados: PubMed, EMBASE, LILACS e The Cochrane Library, no dia 04 de junho de 2025. Adicionalmente, foram feitas buscas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas. Também foram realizadas buscas manuais em referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas, com o objetivo de recuperar estudos não localizados nas bases eletrônicas mencionadas. A estratégia de busca completa utilizada pelo demandante está disponível no **APÊNDICE 1 – Patentes vigentes**.

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics¹, Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³, INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (da Food and Drug Administration – FDA)⁵, com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 17 de setembro de 2025, utilizando as seguintes estratégias:

(1) Cortellis e Orange book: foi utilizada a palavra-chave: ["\"Radicava\" AND \"edaravone\""]

(2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado, no campo de busca, o número de depósito do documento de patente internacional.

(3) INPI: foi utilizado, no campo "Contenha o Número do Pedido", o número de depósito do documento de patente nacional.

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

Até o momento não há informações públicas disponíveis que indiquem a existência de patentes vigentes, no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), relacionadas ao Edaravona.

Vale lembrar que, a partir do ato de concessão, configura-se o direito de exclusividade, cuja vigência é contada a partir da data do depósito do pedido, conforme o art. 40 da Lei no 9.279/1996⁶. Esse direito confere ao titular a prerrogativa de impedir que terceiros, não autorizados, produzam, utilizem, coloquem à venda, vendam ou importem produto objeto da patente, bem como processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, conforme as disposições do art. 42 da referida Lei⁶.

A legislação também assegura ao titular da patente a exclusividade de exploração da tecnologia no território nacional, até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo término de sua vigência, pela desistência do titular em mantê-la, ou por decisão judicial transitada em julgado que a declare nula⁷.

É sobretudo importante ressaltar, neste contexto, que a restrição conferida pela patente não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas. Também estão excluídos os atos voltados à produção de informações, dados e resultados de testes, com vistas à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou no exterior, para fins de exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração de sua vigência, conforme disposto nos incisos II e VII do art. 43 da Lei da Propriedade Industrial (Lei no 9.279/1996)⁶.

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 25 de set. de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 25 de set. de 2025.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 25 de set. de 2025.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 25 de set. de 2025.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 25 de set. de 2025.
6. LEI No 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 25 de set. de 2025.
7. LEI No 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 25 de set. de 2025.

Ao todo, foram identificadas 1.257 publicações. Após a exclusão de 424 estudos duplicados, 833 registros permaneceram para avaliação conforme os critérios de elegibilidade predefinidos. Desses, 12 estudos foram selecionados para leitura na íntegra e, posteriormente, três incluídos pelo demandante no corpo de evidências do dossiê, conforme apresentado no **Quadro 9**.

Quadro 9. Estudos selecionados pelo demandante

Autor	Ano	Tipo de estudo	Avaliação do parecerista
Abe et al. (MCI186-19) ⁴⁰	2017a	Ensaio Clínico Randomizado	Incluído
Brooks et al. ⁴¹	2022	Estudo Observacional	Excluído
Berry et al. ⁴²	2025	Estudo Observacional	Excluído

Fonte: Elaboração própria.

Dos três artigos apresentados pelo demandante, apenas um é compatível com a pergunta PICO. Os dois demais foram excluídos por não atenderem ao critério de população, uma vez que parte dos participantes desses estudos apresentava gastrostomia, nutrição artificial e/ou ventilação mecânica, características associadas a pacientes classificados como graus 3, 4 ou 5 na escala japonesa de gravidade.

No estudo de Brooks et al., 2022⁴¹, no grupo tratado com edaravona, 7,5% dos participantes utilizavam sonda de gastrostomia, 13,5% recebiam nutrição artificial e 15,1% faziam uso de ventilação não invasiva, sem a realização de análises de subgrupos. De forma semelhante, no estudo de Berry et al., 2025⁴², 10,6% dos pacientes tratados com edaravona apresentavam nutrição artificial ou sonda de gastrostomia, e 16,2% utilizavam ventilação não invasiva, também sem a realização de análises de subgrupos.

6.2 Nova busca de evidências

Após avaliação da pergunta PICO apresentada pelo demandante, identificou-se a necessidade de ampliar os critérios de busca, de modo a abranger um conjunto mais amplo de estudos. Com essa atualização, realizou-se uma nova busca na literatura científica para identificar evidências publicadas que não haviam sido contempladas pelos parâmetros anteriores.

A PICO ampliada incluiu, além dos tipos de estudo considerados pelo demandante, estudos observacionais de qualquer tamanho amostral que contemplassem a população de interesse, bem como análises *post-hoc*. No que se refere à população, com o objetivo de abranger estudos que não utilizaram a escala japonesa de gravidade, buscou-se a equivalência dos graus 1 e 2 dessa escala com a ALSFRS-R e a CVF, de modo a incluir pacientes em estágio inicial da doença e com autonomia funcional (vida independente). Não houve modificações na intervenção ou no comparador pelo demandante (**Quadro 10**).

Quadro 10. Pergunta PICO elaborada pelo parecerista

P - População	Pacientes com ELA, grau 1 ou 2 ¹ , e com duração da doença ≤ 2 anos (<i>early stage</i>) OU Pacientes com ELA, com ALSFRS-R ≥ 2 em todos os 12 itens, CVF ≥ 80% e com duração da doença ≤ 2 anos (<i>early stage</i>)
I - Intervenção	Edaravona injetável em monoterapia ou combinado com terapia padrão (riluzol)
C - Comparador	Placebo com ou sem tratamento padrão (riluzol)
O - Desfecho	-Desfechos de eficácia: Variação no escore funcional [escala ALSFRS-R]; Variação na CVF; sobrevivida global/sobrevivida livre de evento. Qualidade de vida (escala ALSAQ-40/ escala ALSAQ-5) -Segurança: eventos adversos (EAs) graves e não graves
S – Tipo de Estudo	Ensaio clínico randomizado de fase 3, revisões sistemáticas com ou sem metanálise, estudos observacionais e análises <i>post-hoc</i>

Legenda: ALSFRS-R: Escala de Avaliação Funcional da Esclerose Lateral Amiotrófica Revisada; CVF: capacidade vital forçada; ALSAQ: questionário de avaliação da esclerose lateral amiotrófica.

Fonte: Elaboração própria.

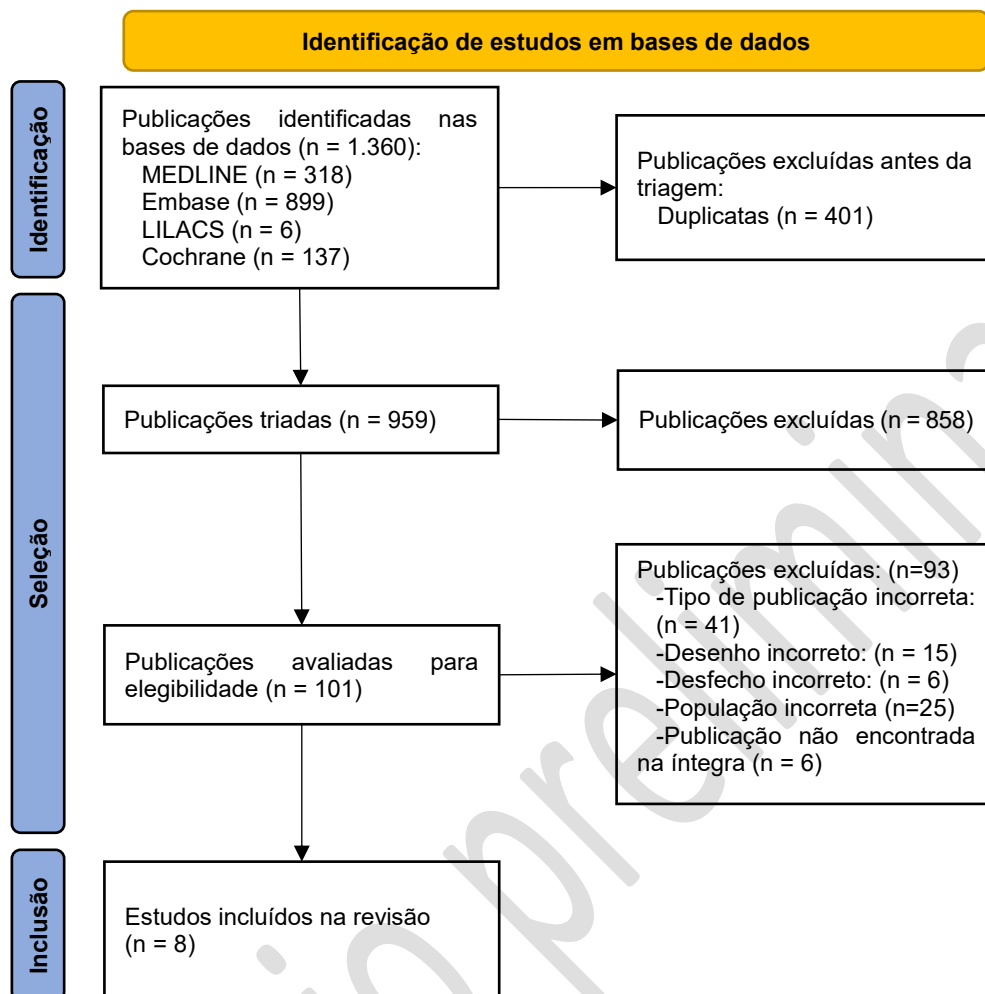
Pergunta: Edaravona, em monoterapia ou em combinação com riluzol, é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de pacientes adultos com ELA, graus 1 ou 2¹ ou ALSFRS-R ≥ 2 em todos os 12 itens e CVF ≥ 80%, com duração da doença ≤ 2 anos (*early stage*), comparado com o placebo com ou sem tratamento com riluzol?

A partir da atualização da pergunta PICO, realizou-se uma busca sistematizada em 31 de outubro de 2025 nas bases MEDLINE (via PubMed), Embase, LILACS e The Cochrane Library. Uma nova estratégia de busca foi desenvolvida pelo parecerista para complementar aquela utilizada pelo demandante (**APÊNDICE 2 – Busca estratégica complementar pelo parecerista**). Foram identificadas 1.360 publicações. Não foram aplicados limites de idioma ou período de publicação. Após a exclusão de 401 duplicatas, dois revisores independentes conduziram a triagem inicial (títulos e resumos), selecionando 101 artigos para leitura na íntegra (Figura 1). Os motivos detalhados para exclusão dos estudos encontram-se no **APÊNDICE 3 – Estudos excluídos pelo parecerista após leitura completa**.

Os estudos foram selecionados com base nos critérios pré-definidos do modelo PICO (População, Intervenção, Comparador, Desfecho e Tipo de Estudo), conforme atualizado pelo parecerista. Durante a triagem, os estudos que não atenderam a qualquer um dos critérios foram excluídos na primeira inconsistência identificada.

Foram também excluídos resumos de congressos, comentários, relatos de caso, cartas ao editor, revisões narrativas e estudos sem texto completo disponível.

Figura 1. Fluxograma PRISMA



Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ et al., (2021)⁴³.

6.3 Evidências clínicas

No total, oito artigos foram incluídos a partir da busca complementar, sendo que um deles corresponde ao estudo de Abe et al. (2017a)⁴⁰, previamente apresentado pelo demandante (**Quadro 11**).

Quadro 11. Estudos incluídos por meio da nova busca

Autor, ano	Título	Tipo de estudo	Acrônimo	Estudo primário associado
Abe et al. 2017a ⁴⁰	Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Ensaio clínico randomizado	MCI186-19	-
Abe et al. 2017b ⁴⁴	Open-label 24-week extension study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis	Post-hoc	-	MCI186-19
Takei et al. 2017 ²⁴	Post-hoc analysis of open-label extension period of study MCI186-19 in amyotrophic lateral sclerosis	Post-hoc	-	MCI186-19

Autor, ano	Título	Tipo de estudo	Acrônimo	Estudo primário associado
Brooks et al. 2021 ⁴⁵	Slowing the loss of physical function in amyotrophic lateral sclerosis with edaravone: <i>Post-hoc</i> analysis of ALSFRS-R item scores in pivotal study MCI186-19	<i>Post-hoc</i>	-	MCI186-19
Brooks et al. 2023 ²⁵	The effects of intervention with intravenous edaravone in Study 19 on hospitalization, tracheostomy, ventilation, and death in patients with amyotrophic lateral sclerosis	<i>Post-hoc</i>	-	MCI186-19
Abe et al. 2017c ⁴⁶	A <i>post-hoc</i> subgroup analysis of outcomes in the first phase III clinical study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis	<i>Post-hoc</i>	-	MCI186-16 ¹
Fortuna et al., 2019 ³⁰	Safety and efficacy of edaravone compared to historical controls in patients with amyotrophic lateral sclerosis from North-Eastern Italy	Estudo observacional	-	-
Lunetta et al., 2020 ⁴⁷	The Italian multicenter experience with edaravone in amyotrophic lateral sclerosis	Estudo observacional	-	-

Nota: ¹O estudo primário MCI186-16 não foi incluído por adotar como critério de inclusão capacidade vital forçada $\geq 70\%$ e duração da doença ≤ 3 anos, em desacordo com a população definida nos PICOs. Contudo, a análise pós-hoc do MCI186-16 (Abe et al., 2017c) apresentou resultados estratificados para o subgrupo com duração da doença ≤ 2 anos e capacidade vital forçada $\geq 80\%$, população que atende os critérios estabelecidos na PICOs.

Fonte: Elaboração própria.

6.3.1 Descrição dos estudos incluídos

Foram incluídos nesta análise oito estudos com edaravona IV, comparados ao placebo ou ao riluzol, sendo um ensaio clínico randomizado (MCI186-19)⁴⁰, quatro análises *post-hoc* do estudo MCI186-19, uma análise *post-hoc* do estudo MCI186-16 e dois estudos observacionais.

O estudo Abe et al. (2017a)⁴⁰ (MCI186-19) foi um ensaio clínico fase 3, randomizado, duplo-cego, conduzido para avaliar segurança e eficácia do edaravona em pacientes com ELA em estágio inicial. Foram incluídos adultos de 20 a 75 anos, com ELA definitiva ou provável segundo os critérios revisados de El Escorial², classificados como graus 1 ou 2 na Classificação Japonesa de Gravidade da ELA, com pontuação ≥ 2 em todos os 12 itens da ALSFRS-R, capacidade vital forçada $\geq 80\%$, duração da doença ≤ 2 anos e declínio de 1 a 4 pontos na ALSFRS-R durante um período de observação de 12 semanas. Os pacientes elegíveis foram randomizados na proporção 1:1 para receber 60 mg de edaravona intravenoso ou placebo intravenoso. O regime consistiu em 6 ciclos de 4 semanas (2 semanas de tratamento seguidas de 2 semanas de pausa), totalizando 24 semanas. O desfecho primário do estudo foi a variação da ALSFRS-R total em 24 semanas, enquanto os desfechos secundários incluíram alterações na CVF, ALSAQ-40 e eventos adversos⁴⁰.

O estudo Abe et al. (2017b)⁴⁴ (*post-hoc* do MCI186-19) consiste em uma análise *posteriori* do ensaio clínico de fase 3, conduzido para avaliar a segurança e eficácia estendida do edaravona. Foram elegíveis pacientes que completaram

² A escala de El Escorial tem finalidade diagnóstica em pacientes com ELA, baseando-se na identificação concomitante de sinais de acometimento do neurônio motor superior (NMS) e do neurônio motor inferior (NMI) em diferentes regiões anatômicas (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral). A classificação “ELA definitiva” refere-se à presença de sinais de NMS e NMI em três regiões. Já a classificação “ELA provável” corresponde à presença de sinais de NMS e NMI em duas regiões³¹.

o período duplo-cego de 24 semanas e optaram por continuar o tratamento. A amostra foi estratificada com base na alocação original em dois grupos de seguimento: o grupo Edaravona-Edaravona (E-E, n=65), que recebeu o fármaco continuamente por 48 semanas, e o grupo Placebo-Edaravona (P-E, n=58), que iniciou o tratamento ativo apenas na fase de extensão. A análise de eficácia foi exploratória, focada na variação da pontuação total da ALSFRS-R, alterações na CVF e ALSAQ-40 ao longo das 24 semanas da extensão e do período total de 48 semanas. A segurança foi monitorada pela incidência de eventos adversos e reações adversas a medicamentos em toda a população que recebeu ao menos uma dose na fase aberta. Entretanto, o estudo não apresentou teste estatístico para a comparação entre os grupos³.

O estudo Takei et al. (2017)²⁴, analisou os dados da fase de extensão aberta do estudo MCI186-19 para avaliar a eficácia e a segurança a longo prazo do edaravona intravenosa²⁴. O objetivo central foi determinar se os benefícios funcionais observados (funcionalidade motora global, função ventilatória e qualidade de vida), nas primeiras 24 semanas, eram mantidos por até 48 semanas e se o início precoce do tratamento oferecia vantagens em relação ao início tardio. A análise utilizou o Modelo Misto para Medidas Repetidas (MMRM) para explorar a variação da pontuação total da ALSFRS-R, CVF e ALSAQ-40 ao longo das 48 semanas, abrangendo tanto o período duplo-cego quanto a extensão aberta, utilizando todos os dados disponíveis sem imputação. O estudo também avaliou o impacto na sobrevida dos pacientes e utilizou como parâmetro a ferramenta de Avaliação Combinada de Função e Sobrevivência (Combined Assessment of Function and Survival - CAFS)⁴⁸ para integrar dados de funcionalidade pela escala ALSFRS-R e sobrevida pelo número de mortes ocorridas durante o estudo. Foram calculados os coeficientes de inclinação para medir a taxa de declínio funcional em cada fase. As análises compararam o grupo de tratamento contínuo (48 semanas com edaravona) com o grupo de início tardio (24 semanas iniciais com placebo seguida por 24 semanas com edaravona)²⁴.

O estudo Brooks et al. (2021)⁴⁵, *post-hoc* do MCI186-19, teve como objetivo avaliar, de forma exploratória, o impacto do edaravona na preservação da função física em pacientes com ELA a partir da análise detalhada dos itens individuais da ALSFRS-R. Esse estudo avaliou as mudanças nos escores individuais da ALSFRS-R ao longo das 48 semanas do estudo. Foi conduzida análise de Kaplan–Meier para estimar o tempo até uma queda ≥ 1 ponto em qualquer item da ALSFRS-R. Adicionalmente, realizaram-se análises de variância com imputação por Last Observation Carried Forward (LOCF) para examinar mudanças nos domínios da ALSAQ-40 em 24 e 48 semanas, considerando os cinco domínios: mobilidade física, atividades de vida diária/independência, alimentação e deglutição, comunicação e funcionamento emocional⁴⁵.

Já no estudo de Brooks et al. (2023)²⁵, uma análise *post-hoc* do estudo MCI186-19, o objetivo foi avaliar o impacto do tratamento com edaravona na ocorrência de eventos clínicos - como morte, traqueostomia, ventilação assistida permanente ou hospitalização - e na sobrevida livre de eventos ao longo de 48 semanas. A comparação foi realizada entre o grupo de início imediato, tratado com edaravona por 48 semanas, e o grupo de início tardio, que recebeu placebo nas primeiras 24 semanas, seguido de edaravona nas 24 semanas subsequentes. O desfecho primário da análise foi o tempo até a ocorrência de óbito, traqueostomia, ventilação assistida permanente ou hospitalização decorrente da progressão da doença. O estudo também avaliou o desfecho de sobrevida pela *ALS survival* (ALS/SURV)⁴⁹, escala que integra o status da escala funcional ALSFRS-R com o número de mortes ocorridas durante o estudo. Diferente da escala de sobrevida de

CAFS, a ALS/SURV classifica os participantes que desistiram, sem distorcer as classificações dos concluídos (participantes que atingem o ponto final do estudo, seja por morte ou conclusão do estudo)²⁵.

O estudo Abe et al. (2017c)⁴⁶ foi uma análise retrospectiva (*post-hoc*) dos dados do primeiro ensaio clínico de Fase 3 do edaravona (estudo MCI186-16)⁵⁰, que inclui pacientes com classificação 1 ou 2 da escala japonesa de gravidade, CVF \geq 70% e duração da doença \leq 3anos. O objetivo do *post-hoc* foi investigar se grupos específicos de pacientes com ELA apresentavam benefícios terapêuticos que não foram estatisticamente demonstrados na população geral do estudo primário MCI186-16. A análise focou em identificar características clínicas que apresentassem uma melhor resposta ao medicamento, servindo de base para o desenho de estudos subsequentes. O estudo estratificou os participantes em subgrupos com base na duração da doença, diagnóstico de ELA "Definida" ou "Provável" (pelos critérios de El Escorial) e funcionalidade preservada (definida por pontuações \geq 2 em todos os itens da ALSFRS-R e CVF \geq 80%). Esta população, denominada dpEESP2y, incluía apenas pacientes em estágios mais precoces e com progressão funcional preservada. O protocolo manteve a dosagem de 60 mg de edaravona intravenosa em ciclos mensais, comparando a eficácia contra um grupo placebo ao longo de 24 semanas. Os desfechos analisados concentraram-se na variação da pontuação da ALSFRS-R, na CVF, na ALSAQ-40 e segurança⁴⁶.

O estudo Fortuna et al. (2019)³⁰, é um estudo observacional retrospectivo, conduzido na Itália, com tempo de seguimento de 24 semanas (6 meses), que avaliou a efetividade e a tolerabilidade do edaravona em pacientes com ELA. Foram incluídos pacientes que atendiam aos seguintes critérios: pontuação \geq 2 em cada item da ALSFRS-R, CVF \geq 80%, duração da doença \leq 2 anos e diminuição de 1–4 pontos na pontuação da ALSFRS-R durante o período de 12 semanas anteriores ao estudo. A amostra foi composta por 31 pacientes com ELA tratados com edaravona, comparados a uma coorte controle histórica de 50 pacientes não tratados. Os desfechos foram avaliados aos 3 e 6 meses e incluíram as variações na pontuação da ALSFRS-R, na CVF e na qualidade de vida, mensurada pela ALSAQ-5. O desfecho da ALSFRS-R também foi analisado por subgrupos funcionais (bulbar, membros superiores, membros inferiores e respiratório), bem como segundo covariáveis como sexo, local de início da doença e uso concomitante de riluzol, por meio de modelos de ANCOVA. No grupo tratado com edaravona, a administração seguiu o protocolo utilizado no ECR MCI186-19³⁰.

O estudo Lunetta et al. (2020)⁴⁷ foi um estudo observacional multicêntrico que avaliou a progressão da doença, a sobrevida e a segurança do edaravona em pacientes ELA. Foram incluídos 331 pacientes com ELA clinicamente provável ou definitiva segundo os critérios de El Escorial³, idade \geq 18 anos, CVF \geq 80%, pontuação \geq 2 em todos os itens da ALSFRS-R, duração da doença \leq 2 anos e diminuição de 1–4 pontos na pontuação da ALSFRS-R durante o período de 12 semanas anteriores ao estudo. Os resultados da coorte foram comparados a uma coorte pareada com 290 pacientes não tratados com edaravona. A progressão da doença foi avaliada trimestralmente por meio da ALSFRS-R e da CVF ao longo de 48 semanas, além de análises de sobrevida até a ALSFRS-R atingir 24 pontos (D-50) ou a CVF atingir 60%. A segurança foi avaliada pela ocorrência de eventos adversos durante 48 semanas⁴⁷.

³ A escala de El Escorial tem finalidade diagnóstica em pacientes com ELA, baseando-se na identificação concomitante de sinais de acometimento do neurônio motor superior (NMS) e do neurônio motor inferior (NMI) em diferentes regiões anatômicas (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral). A classificação "ELA definitiva" refere-se à presença de sinais de NMS e NMI em três regiões. Já a classificação "ELA provável" corresponde à presença de sinais de NMS e NMI em duas regiões³¹.



As características dos estudos incluídos neste Relatório estão descritas no **Quadro 12**.

Relatório preliminar

Quadro 12. Características dos estudos incluídos neste Relatório

Autor, ano	Delineamento	Local	Tecnologia // comparador	Intervenção (n)			Controle (n)			População	Tempo de acompanhamento/Mascaramento	Desfechos
				Edaravona	Edaravona + Riluzol	Total	Controle sem riluzol*2	Controle com Riluzol*2	Total			
Abe et al. 2017a ⁴⁰	ECR, Fase 3 (ECR186-19)	Japão	Edaravona// Placebo	6	63	69	6	62	68	Gravidade: Graus 1 e 2; Duração da doença: <2 anos; CVF ≥ 80%; ALSFRS-R ≥2 em todos os 12 itens;	24 semanas/ duplo-cego	-ALSFRS-R; -CVF -ALSAQ-40; -Eventos adversos;
Abe et al. 2017b ⁴⁴	Post-hoc do ECR186-19	Japão	Edaravona (48 semanas) // Placebo (24 semanas) + Edaravona (24 semanas)	6	59	65	5	53	58	Gravidade: Graus 1 e 2; Duração da doença: <2 anos; CVF ≥ 80%; ALSFRS-R ≥2 em todos os 12 itens;	48 semanas/ 24 duplo-cego + 24 abertas)	-ALSFRS-R; -Eventos adversos;
Takei et al. 2017 ²⁴	Post-hoc do ECR186-19	Japão	Edaravona (48 semanas) // Placebo (24 semanas) + Edaravona (24 semanas)	6	63	69	6	62	68	Gravidade: Graus 1 e 2; Duração da doença: <2 anos; CVF ≥ 80%; ALSFRS-R ≥2 em todos os 12 itens;	48 semanas/ 24 duplo-cego + 24 abertas)	-ALSFRS-R; -CVF; -ALSAQ-40; -Sobrevida (CAFS)
Brooks et al. 2021 ⁴⁵	Post-hoc do ECR186-19	Japão	Edaravona (48 semanas) // Placebo (24 semanas) + Edaravona (24 semanas)	6	63	69	6	62	68	Gravidade: Graus 1 e 2; Duração da doença: <2 anos; CVF ≥ 80%; ALSFRS-R ≥2 em todos os 12 itens;	48 semanas/ 24 duplo-cego + 24 abertas)	- ALSFRS-R; -ALSAQ-40;
Brooks et al. 2023 ²⁵	Post-hoc do ECR186-19	Japão	Edaravona (48 semanas) // Placebo (24 semanas) + Edaravona (24 semanas)	6	63	69	6	62	68	Gravidade: Graus 1 e 2; Duração da doença: <2 anos; CVF ≥ 80%; ALSFRS-R ≥2 em todos os 12 itens;	48 semanas/ 24 duplo-cego + 24 abertas)	-Sobrevida (ALS/SURV) -Eventos Adversos
Abe et al. 2017c ⁴⁶	Post-hoc do ECR186-16	Japão	Edaravona// Placebo	3*1	37*1	40*1	7*1	25*1	32*1	Subgrupo: dpEESP2y (CVF ≥80% + itens ALSFRS-R ≥2 + duração ≤2 anos)	24 semanas/ duplo-cego	ALSFRS-R; -CVF; -ALSAQ-40; -Eventos Adversos
Fortuna et al., 2019 ³⁰	Observacional	Itália	Edaravona// Não expostos ao Edaravona	0	31	31	4	46	50	Duração da doença: < 2 anos; CVF ≥ 80%; ALSFRS-R ≥ 2 em todos os itens	24 semanas	ALSFRS-R; -CVF; -ALSAQ-40; -Eventos Adversos
Lunetta et al., 2020 ⁴⁷	Observacional	Itália	Edaravona// Não expostos ao Edaravona -	197	-	197	290	-	290	Duração da doença: < 2 anos; CVF ≥ 80%; ALSFRS-R ≥ 2 em todos os itens	48 semanas	ALSFRS-R; -CVF -Sobrevida -Eventos Adversos

Legenda: *1 Dados referentes a população dpEESP2y; ALSFRS-R: Escala de Avaliação Funcional da Esclerose Lateral Amiotrófica Revisada; CVF: capacidade vital forçada; ALSAQ-40: questionário de avaliação da



esclerose lateral amiotrófica; CAFS: Avaliação combinada de função e sobrevivência; ALS/SURV: Amyotrophic lateral sclerosis survival; **Fonte:** Elaboração própria.

*² Nos ensaios clínicos randomizados, os grupos “controle sem riluzol” e “controle com riluzol” correspondem, respectivamente, a placebo sem riluzol e placebo associado ao riluzol. Nos estudos observacionais, esses grupos referem-se a pacientes não expostos e expostos ao riluzol na prática clínica, não havendo uso de placebo.

Relatório preliminar

6.3.2 Efeitos desejáveis da tecnologia

6.3.2.1 ECR e estudos de extensão

Entre os desfechos de eficácia da tecnologia avaliada, foram analisadas as variações na ALSFRS-R, na capacidade vital forçada (CVF), nos desfechos de qualidade de vida e na sobrevivência, com base em evidências provenientes do ECR186-19 e dos estudos de extensão do ECR186-16 e ECR186-19.

ALSFRS-R (Escala de Avaliação Funcional da Esclerose Lateral Amiotrófica Revisada)

No estudo pivotal de Fase III (MCI186-19) de Abe et al. (2017a)⁴⁰, a ALSFRS-R foi o desfecho primário de eficácia. O tratamento com edaravona demonstrou uma redução estatisticamente significativa no declínio funcional após 24 semanas em comparação ao placebo. A variação média de Mínimos Quadrados, em relação a linha de base, foi de -5,01 (erro padrão (EP) = 0,64) no grupo tratado e -7,50 (EP = 0,66) no grupo controle, resultando em uma diferença favorável à edaravona de 2,49 pontos (EP = 0,76; IC 95%: 0,99 a 3,98; p = 0,0013).

No estudo de Abe et al. (2017b)⁴⁴, no período de 24 semanas, a variação média do escore ALSFRS-R foi de -4,1 (desvio padrão (DP) = 3,4) no grupo que recebeu edaravona e de -6,9 (DP = 5,1) no grupo placebo, em relação à linha de base. Ao longo de todo o período de acompanhamento, 48 semanas, a variação média do escore ALSFRS-R, em relação à linha de base, foi de -8,0 (DP = 5,6) no grupo que recebeu edaravona durante todo o período e de -10,9 (DP = 6,9) no grupo que iniciou com placebo e posteriormente recebeu edaravona⁴⁴.

No estudo conduzido por Takei et al. (2017)²⁴, os autores observaram que o grupo tratado por 48 semanas com edaravona apresentou uma preservação funcional maior na ALSFRS-R em comparação com o grupo de início tardio (placebo 24 semanas + edaravona 24 semanas), com uma diferença de 4,17 (EP = 1,40) pontos (IC 95% 1,39 a 6,95; p = 0,0037) ao final de 48 semanas²⁴.

No *post-hoc* do ECR186-16, Abe et al. (2017c)⁴⁶, no grupo de EESP2y (duração da doença ≤ 2 anos, ≥ 2 em todos os itens da ALSFRS-R e CVF $\geq 80\%$), foi observada uma diferença estatisticamente significativa no desfecho funcional, com variação média de 3,01 (EP = 1,33) pontos, indicando benefício associado ao tratamento, quando comparado ao controle (p = 0,0270)⁴⁶.

Tabela 1: Extração dos dados de ALSFRS-R

Autor, ano	Período (semanas)	Edaravona	Placebo	Alteração		
		Média de Mínimos Quadrados (EP)	Média de Mínimos Quadrados (EP)	Diferença de Média de Mínimos Quadrados (EP)	IC 95%	Valor P
Abe et al. 2017a ⁴⁰	24	-5,01 (0,64)	-7,50 (0,66)	2,49 (0,76)	0,99 a 3,98	0,0013
Abe et al. 2017b ⁴⁴	48	24 semanas: -4,1 \pm 3,4 (*) 48 semanas: -8,0 \pm 5,6 (*)	24 semanas: -6,9 \pm 5,1 (*) 48 semanas: -10,9 \pm 6,9 (*)	NR	NR	NR
Takei et al., 2017 ²⁴	48	-10,16 (0,97)	-14,33 (1,02)	4,17 (1,40)	1,39 a 6,95	0,0037

Autor, ano	Período (semanas)	Edaravona	Placebo	Alteração		
		Média de Mínimos Quadrados (EP)	Média de Mínimos Quadrados (EP)	Diferença de Média de Mínimos Quadrados (EP)	IC 95%	Valor P
Abe et al. 2017 ^{c46}	24	-4,58 (NR)	-7,59 (NR)	3,01 (1,33)	NR	0,0270

Legenda: (*) Valor reportado em Média ± DP (desvio padrão); NR: Não reportado; EP: erro padrão

Nota: Os estudos utilizam médias de mínimos quadrados (*least squares means*) derivadas de um modelo de ANOVA para comparar a mudança média no ALSFRS-R entre os grupos edaravona e placebo. O modelo inclui o efeito do tratamento e os fatores de estratificação (como idade categorizada, categoria diagnóstica e velocidade de progressão prévia), permitindo ajustar possíveis diferenças residuais entre os grupos. As médias de mínimos quadrados correspondem às médias ajustadas estimadas pelo modelo, obtidas pela minimização da soma dos quadrados dos resíduos, e representam a média esperada do desfecho para cada grupo considerando os mesmos níveis dos fatores incluídos na análise. Essa abordagem reduz a influência de pequenos desequilíbrios entre os grupos, especialmente em amostras relativamente pequenas, e fornece uma estimativa mais precisa da diferença entre tratamentos, expressa como a diferença entre as médias ajustadas na mudança do ALSFRS-R⁵¹.

Fonte: Elaboração própria

No estudo de Brooks et al. (2021)⁴⁵, foi realizada análise de Kaplan–Meier para avaliar o tempo até o evento, definido como uma redução ≥ 1 ponto em cada item da escala ALSFRS-R. Observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos para os itens salivação (item 2; $p = 0,0284$), marcha (item 8; $p = 0,0006$), subir escadas (item 9; $p = 0,0005$) e ortopneia (item 11; $p = 0,0102$), com tempos medianos até o evento maiores no grupo tratado com edaravona. Para os demais itens da ALSFRS-R, não foram identificadas diferenças entre os grupos⁴⁵.

Tabela 2: Análise da ALSFRS-R por domínio

Autor, ano	Domínio	Placebo		Edaravona		Valor de p
		Mediana (dias)	IC 95% (dias)	Mediana (dias)	IC 95% (dias)	
Brooks et al., 2021 ⁴⁵	Fala	338,0	226,0 a -	-	307,0 0 a -	0,2197
	Salivação	228,0	140,0 a 337,0	338,0	254,0 a -	0,0284
	Deglutição	225,0	169,0 a 338,0	-	255,0 a -	0,0655
	Escrita	308,0	226,0 a -	338,0	253,0 a -	0,8574
	Alimentação	140,0	111,0 a 169,0	107,0	138,0 a 223,0	0,1417
	Vestir-se e higiene	140,0	85,0 a 169,0	167,0	114,0 a 222,0	0,1159
	Virar na cama	169,0	141,0 a 197,0	199,0	169,0 a 250,0	0,1440
	Marcha	141,0	114,0 a 196,0	335,0	251,0 a -	0,0006
	Subir escadas	113,0	84,0 a 166,0	225,0	171,0 a 280,0	0,0005
	Dispneia	338,0	282,0 a -	338,0	338,0 a -	0,4926
	Ortopneia	-	-	-	339,0 a -	0,0102
	Insuficiência respiratória	-	-	-	-	0,7770

Fonte: Traduzido e resumido de Brooks et al. (2021)⁴⁵

Em suma, os estudos que avaliaram a escala ALSFRS-R identificaram diferenças estatísticas entre os grupos edaravona e controle em avaliações de 24 e 48 semanas, bem como em análises tempo-a-evento para itens específicos da escala, indicando menor declínio funcional no grupo tratado.

CVF (Capacidade Vital Forçada)

Em relação à função respiratória, no estudo de Abe et al. (2017a)⁴⁰, avaliada pela CVF, observou-se mudança média de mínimos quadrados de -15,61 (EP = 2,41) no grupo tratado com edaravona, em comparação a -20,40 (EP = 2,48) no grupo controle, em relação à linha de base. A diferença média ajustada entre os grupos foi de 4,78 pontos percentuais (EP = 2,84; IC 95%: -0,83 a 10,40; p = 0,0942)⁴⁰.

No estudo de Takei et al. (2017)²⁴, observou-se menor declínio no grupo que recebeu edaravona durante 48 semanas em comparação ao grupo que iniciou com placebo e posteriormente recebeu edaravona. A variação média de mínimos quadrados, em relação a linha de base, foi de -28,24 (EP = 3,52) pontos percentuais no grupo tratado com edaravona por 48 semanas e de -40,12 (EP = 3,72) pontos percentuais no grupo placebo seguido de edaravona, resultando em diferença média de 11,88 pontos percentuais (EP = 5,05; IC 95%: 1,85 a 21,91), com significância estatística (p = 0,0207)²⁴.

No estudo de Abe et al. (2017c)⁴⁶, no grupo dpEESP2y (duração da doença ≤ 2 anos, ≥ 2 em todos os itens da ALSFRS-R e CVF $\geq 80\%$), observou-se menor declínio da CVF no grupo tratado com edaravona em comparação ao grupo placebo. A variação média de mínimos quadrados da CVF, em relação a linha de base, foi de 6,30 pontos percentuais (EP = 3,10), resultando em diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p = 0,0467)⁴⁶.

Em síntese, os resultados de CVF demonstraram diferenças estatísticas entre os grupos tratados com edaravona e controle em avaliações de médio prazo (48 semanas), enquanto em 24 semanas a diferença observada não atingiu significância estatística.

Tabela 3: Extração dos dados de CVF

Autor, ano	Período (semanas)	Edaravona	Placebo	Alteração		
		Média de Mínimos Quadrados (EP)	Média de Mínimos Quadrados (EP)	Diferença de Média de Mínimos Quadrados (EP)	IC 95%	Valor P
Abe et al. 2017a ⁴⁰	24	-15,61 (2,41)	-20,40 (2,48)	4,78 (2,84)	-0,83 a 10,40	0,0942
Takei et al., 2017 ²⁴	48	-28,24 (3,52)	-40,12 (3,72)	11,88 (5,05)	1,85 a 21,91	0,0207
Abe et al. 2017c ⁴⁶	24	-13,40 (NR)	-19,69 (NR)	6,30 (3,10)	NR	0,0467

Legenda: NR: Não reportado. EP: erro padrão

Fonte: Elaboração própria

Sobrevida

Para o desfecho de sobrevida, apenas o estudo de Brooks et al. (2023)²⁵ reportou dados de sobrevida global. Nas primeiras 24 semanas de acompanhamento do estudo ECR MCI186-19, não foram reportados óbitos durante o período controlado. Entretanto, nas 24 semanas da fase aberta, foram contabilizadas seis mortes ao longo do acompanhamento, sendo duas (2,9%) no grupo tratado com edaravona e quatro (5,9%) no grupo que recebeu placebo por 24 semanas

seguido de edaravona por mais 24 semanas. Essa diferença resultou em uma razão de risco de 0,48 (IC 95%: 0,08 a 2,73; $p = 0,41$).

No estudo de Takei et al. (2017)²⁴, o desfecho foi avaliado por meio da ferramenta CAFS, que integra funcionalidade e sobrevida, observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com maior pontuação no grupo tratado com edaravona por 48 semanas, indicando melhor desempenho funcional e de sobrevida em comparação ao grupo que iniciou com placebo (IC 95%: 8,29 – 56,73; $p = 0,0089$)²⁴.

No estudo de Brooks et al. (2023)²⁵, foi avaliado o desfecho de sobrevida por meio de um desfecho composto que integra o status funcional e a sobrevida (ALS/SURV). Na semana 24, a mudança média ajustada pelos mínimos quadrados da pontuação ALS/SURV foi de 0,47 (erro padrão (EP) = 0,04) no grupo que iniciou tratamento com edaravona e de 0,32 (EP = 0,04) no grupo que iniciou com placebo, com diferença média ajustada de 0,15 (EP = 0,05), IC 95%: 0,06 – 0,25, indicando diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$). Na semana 48, a mudança média ajustada da pontuação ALS/SURV foi de 0,47 (EP = 0,29) no grupo que iniciou tratamento com edaravona e de 0,35 (EP = 0,26) no grupo que iniciou com placebo, com diferença média ajustada de 0,11 (EP = 0,05), IC 95%: 0,02 – 0,21, mantendo significância estatística ($p = 0,02$)²⁵.

Os estudos *post-hoc* de Takei et al. (2017)²⁴ e Brooks et al. (2023)²⁵, ambos derivados do ECR MCI186-19, reportaram resultados concordantes para o desfecho de sobrevida/funcionalidade, com 6 mortes contabilizadas ao final das 48 semanas de acompanhamento, observando diferença estatisticamente significativa em favor do grupo tratado com edaravona, ainda que por ferramentas distintas.

Tabela 4: Extração dos dados de sobrevida

Autor, ano	Ferramenta	Período (semanas)	Edaravona	Placebo	Alteração		
			Média de Mínimos Quadrados (EP)	Média de Mínimos Quadrados (EP)	Diferença de Média de Mínimos Quadrados (EP)	IC 95%	Valor P
Takei et al., 2017 ²⁴	CAFS	48	NR	NR	32,51 (12,24)	8,29 a 56,73	0,0089
Brooks et al., 2023 ²⁵	ALS/SURV	24	0,47 (0,04)	0,32 (0,04)	0,15 (0,05)	0,06 a 0,25	<0,01
Brooks et al., 2023 ²⁵	ALS/SURV	48	0,40 (0,04)	0,29 (0,04)	0,11 (0,05)	0,02 a 0,21	0,02

Legenda: NR: Não reportado; EP - erro padrão; CAFS: Avaliação combinada de função e sobrevivência; ALS/SURV: *Amyotrophic lateral sclerosis survival*;

Fonte: Elaboração própria

Qualidade de vida

No estudo de Abe et al. (2017a)⁴⁰, a qualidade de vida, avaliada pela ferramenta ALSAQ-40, apresentou, em relação à linha de base, aumento médio de mínimos quadrados de 17,25 (EP = 3,39) no grupo tratado com edaravona,

em comparação a 26,04 (EP = 3,53) no grupo controle. A diferença média de mínimos quadrados entre os grupos foi de -8,79 pontos (EP = 4,03; IC 95%: -16,76 a -0,82), com diferença estatisticamente significativa ($p = 0,0309$)⁴⁰.

No estudo de Takei et al. (2017)²⁴, foi observada diferença estatística entre os grupos ao final de 48 semanas para a ferramenta de qualidade de vida ALSAQ-40. A variação média da pontuação de mínimos quadrados, em relação à linha de base, foi de 32,69 (EP = 3,54) no grupo tratado com edaravona durante 48 semanas e de 43,40 (EP = 3,92) no grupo que iniciou com placebo e posteriormente recebeu edaravona. A diferença média de mínimos quadrados entre os grupos foi de -10,71 pontos (EP = 4,51), com IC 95%: -19,66 a -1,76 ($p = 0,0195$)²⁴.

No estudo de Abe et al. (2017c)⁴⁶, no grupo dpEESP2y (duração da doença ≤ 2 anos, ≥ 2 em todos os itens da ALSFRS-R e CVF $\geq 80\%$), o desfecho de qualidade de vida, avaliado pela ALSAQ-40, não apresentou diferença estatística entre os grupos, com variação média de mínimos quadrados, em relação a linha de base, de -3,14 pontos (EP = 6,76), ($p = 0,6442$)⁴⁶.

Tabela 5: Extração dos dados de qualidade de vida pela ferramenta ALSAQ-40

Autor, ano	Período (semanas)	Edaravona	Placebo	Alteração		
		Média de Mínimos Quadrados (EP)	Média de Mínimos Quadrados (EP)	Diferença de Média de Mínimos Quadrados (EP)	IC 95%	Valor P
Abe et al. 2017a ⁴⁰	24	17,25 (3,39)	26,04 (3,53)	-8,79 (4,03)	-16,76, a -0,82	0,0309
Takei et al., 2017 ²⁴	48	32,69 (3,54)	43,40 (3,92)	-10,71 (4,51)	-19,66, a -1,76	0,0195
Abe et al. 2017c ⁴⁶	24	25,86 (NR)	28,99 (NR)	-3,14 (6,76)	NR	0,6442

Legenda: NR: Não reportado; EP - erro padrão

Fonte: Elaboração própria

No estudo de Brooks et al. (2021)⁴⁵, na semana 24, o escore total médio da ALSAQ-40 foi de 17,18 (EP = 3,35) no grupo tratado com edaravona e de 26,44 (EP = 3,44) no grupo placebo, em relação à linha de base. A diferença média ajustada entre os grupos foi de -9,26 pontos (EP = 3,95; IC 95%: -17,08 a -1,44, $p = 0,021$). Entre os domínios, observaram-se diferenças estatisticamente significativas para atividades de vida diária/independência (diferença média -3,12; IC 95%: -5,64 a -0,61; $p = 0,015$) e alimentação e deglutição (diferença média -1,33; IC 95%: -2,18 a -0,48; $p = 0,002$). Os domínios de mobilidade física, comunicação e funcionamento emocional não apresentaram diferenças significativas⁴⁵.

Na semana 48, o escore total médio da ALSAQ-40, em relação à linha de base, foi de 31,25 (EP = 3,58) no grupo edaravona 48 semanas e de 41,48 (EP = 3,68) no grupo placebo + edaravona, com diferença média ajustada de -10,23 pontos (EP = 4,23; IC 95%: -18,6 a -1,86, $p = 0,017$). Entre os domínios avaliados, apenas alimentação e deglutição apresentaram diferença estatística (diferença média -1,47; IC 95%: -2,58 a -0,35; $p = 0,01$), enquanto mobilidade física, atividades de vida diária/independência, comunicação e funcionamento emocional não demonstraram diferenças significativas⁴⁵.

Tabela 6: Análise da qualidade de vida pela ferramenta ALSAQ-40 total e por domínio

Autor, ano	Domínios da ALSAQ-40	Período (semanas)	Resultado		
			Diferença média (EP)	IC 95%	Valor P
Brooks et al., 2021 ⁴⁵	Total	24	-9,26 (3,95)	-17,08 a -1,44	0,021
	Mobilidade física	24	-2,59 (1,38)	-5,33 a 0,14	0,063
	Atividades de vida diária/independência	24	-3,12 (1,27)	-5,64 a -0,61	0,015
	Alimentação e deglutição	24	-1,33 (0,43)	-2,18 a -0,48	0,002
	Comunicação	24	-0,94 (0,99)	-2,89 a 1,02	0,344
	Funcionamento emocional	24	-1,28 (1,36)	-3,96 a 1,41	0,35
	Total	48	-10,23 (4,23)	-18,6 a -1,86	0,017
	Mobilidade física	48	-2,45 (1,55)	-5,51 a 0,62	0,117
	Atividades de vida diária/independência	48	-2,22 (1,47)	-5,12 a 0,69	0,134
	Alimentação e deglutição	48	-1,47 (0,56)	-2,58 a -0,35	0,01
	Comunicação	48	-1,91 (1,19)	-4,26 a 0,44	0,111
	Funcionamento emocional	48	-2,19 (1,40)	-4,97 a 0,58	0,12

Legenda: ALSAQ-40: Questionário de Avaliação da ELA-40; EP: erro padrão

Fonte: Elaboração própria

De forma geral, os estudos que avaliaram a qualidade de vida demonstraram resultados favoráveis ao edaravona, com diferenças estatisticamente significativas em avaliações de 24 e 48 semanas, sobretudo no escore total e em domínios relacionados às atividades de vida diária e alimentação/deglutição. Entretanto, no *post-hoc* do ECR186-16, estudo de Abe et al. (2017c)⁴⁶, para o grupo dpEESP2y (duração da doença ≤ 2 anos, ≥ 2 em todos os itens da ALSFRS-R e CVF $\geq 80\%$), não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos, evidenciando variabilidade dos resultados entre os estudos.

6.3.2.2 Estudos de mundo real

Entre os desfechos de efetividade da tecnologia avaliada, foram analisadas as variações na escala funcional ALSFRS-R, na CVF, nos desfechos de qualidade de vida e na sobrevivida.

ALSFRS-R (Escala de Avaliação Funcional da Esclerose Lateral Amiotrófica Revisada)

No estudo observacional de Fortuna et al. (2019)³⁰, a progressão funcional avaliada pela ALSFRS-R não apresentou diferenças estatísticas entre os grupos tratado e controle aos 3 e 6 meses. Na análise por subgrupos, foi observada

diferença significativa apenas no subgrupo bulbar aos 6 meses, com maior declínio no grupo tratado em comparação ao controle ($p = 0,013$). Os subgrupos de membros superiores, membros inferiores e respiratório não demonstraram diferenças significativas entre os grupos ao longo do período de seguimento³⁰.

Ainda no estudo de Fortuna et al. (2019)³⁰, as análises ajustadas por modelos de ANCOVA indicaram tendência de associação do sexo feminino com maiores reduções no escore total da ALSFRS-R e no subgrupo bulbar aos 3 meses (-2,1 e -0,48 pontos, respectivamente; $p = 0,058$ para ambos). Adicionalmente, idade mais avançada na linha de base foi significativamente associada a progressão mais rápida do comprometimento bulbar aos 6 meses (-0,024 pontos por ano; $p = 0,046$)³⁰.

No estudo de Lunetta et al. (2020)⁴⁷, a variação do escore da ALSFRS-R em relação à linha de base até 12 semanas apresentou mediana de 9,0 (intervalo interquartil (IQR): 5,0-15,0) pontos no grupo tratado com edaravona e 8,0 (IQR: 3,0 -14,0) pontos no grupo controle, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,56$)⁴⁷.

Tabela 7: Extração dos dados da ALSFRS-R dos estudos de mundo real

Autor, ano	Período (semanas)	Subgrupo	Edaravona	Placebo	Valor P
			Diferença média (DP)	Diferença média (DP)	
Fortuna et al. 2019 ³⁰	24	Geral	-3,96 (3,96)	-3,34 (4,19)	Não significativo
Fortuna et al. 2019 ³⁰	24	Bulbar	-1,12 (1,54)	-0,44 (1,16)	0,013
Fortuna et al. 2019 ³⁰	24	Membros superiores	-1,5 (2,09)	-1,68 (2,08)	Não significativo
Fortuna et al. 2019 ³⁰	24	Membros inferiores	-1,00 (1,27)	-1,44 (1,34)	0,098
Fortuna et al. 2019 ³⁰	24	Respiratório	-0,29 (0,69)	-0,42 (1,05)	0,054
Lunetta et al., 2020 ⁴⁷	48	Geral	9,0 (5,0 a 15,0)*	8,0 (3,0 a 14,0)*	0,56

Legenda: DP: desvio-padrão; *Resultado médio da variação (IQR-Intervalo interquartil)

Fonte: Elaboração própria

CVF (Capacidade Vital Forçada)

No estudo de Fortuna et al. (2019)³⁰, a CVF não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos tratado e controle na linha de base, aos 3 e aos 6 meses. Aos 6 meses, a variação média da CVF foi de -0,15 (EP = 0,26) no grupo tratado e -0,17 (EP = 0,20) no grupo controle. Em análise de covariáveis, o sexo feminino apresentou tendência a maior piora da CVF aos 6 meses, com redução aproximada de 11% em relação aos homens ($p = 0,074$)³⁰.

No estudo de Lunetta et al. (2020)⁴⁷, a variação do escore CVF em relação à linha de base até 12 semanas apresentou mediana de 20,0 pontos no grupo tratado com edaravona e 22,3 pontos no grupo controle, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,85$)⁴⁷.

Tabela 8: Extração dos dados de CVF dos estudos de mundo real

Autor, ano	Período do desfecho (semanas)	Resultado, Média (DP)		
		Edaravona	Controle	Valor P
Fortuna et al. 2019 ³⁰	12	-0,07% (0,19)	-0,12% (0,18)	Não significativo
Fortuna et al. 2019 ³⁰	24	-0,15% (0,26)	-0,17% (0,20)	Não significativo
Lunetta et al., 2020 ⁴⁷	48	20,0 (11,5 - 31,0)*	22,3 (8,6 – 40,1)*	0,85

Legenda: DP: desvio-padrão; *Resultado médio da variação (IQR-Intervalo interquartil)

Fonte: Elaboração própria

Sobrevida

No estudo de Lunetta et al. (2020)⁴⁷, o desfecho de sobrevida até evento foi avaliado considerando como eventos a redução de 24 pontos na escala ALSFRS-R (D-50) e a queda para 60% da capacidade vital forçada (CVF). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na sobrevida entre os grupos tratado e controle, considerando os desfechos D-50 (log-rank p = 0,94) e 60% da CVF (log-rank p = 0,77). Esses resultados foram confirmados pelo modelo multivariado de riscos proporcionais de Cox e teste log-rank⁴⁷.

Tabela 9: Extração dos dados de sobrevida do estudo de mundo real

Autor, ano	Desfecho	Tempo em meses até o evento, mediana (IQR)		Pessoas que atingiram o desfecho em 1 ano, n (%)		Comparação			
		Edaravona	Placebo	Edaravona	Placebo	Teste estatístico	Razão de risco	IC 95%	Valor P
Lunetta et al., 2020 ⁴⁷	Até ALSFRS-R = 24 pontos	6,0 (6,0 a 9,0)	7,0 (5,0 a 9,0)	46 (23,3%)	62 (21,4%)	Log-rank	0,99	0,66 a 1,47	0,94
						Risco proporcional de Cox	1,40	0,81 a 2,41	0,23
	Até 60% de CVF	6,0 (3,0 a 6,0)	6,0 (3,0 a 9,0)	51 (25,9%)	68 (23,4%)	Log-rank	1,06	0,73 a 1,54	0,77
						Risco proporcional de Cox	1,42	0,88 a 2,29	0,15

Legenda: ALSFRS-R: Escala de Avaliação Funcional da Esclerose Lateral Amiotrófica Revisada; CVF: capacidade vital forçada; IQR Intervalo interquartil

Fonte: Elaboração própria

Qualidade de vida

No estudo de Fortuna et al. (2019)³⁰, os escores de qualidade de vida, avaliados pela ALSAQ-5, apresentaram piora significativa em relação à linha de base aos 3 e 6 meses. Na linha de base, a média do escore foi $6,16 \pm 3,34$ (mediana 6, intervalo 0–12). Aos 3 meses, observou-se aumento médio de $+1,77 \pm 2,74$ (mediana 1, intervalo –1 a 12; p = 0,0005), e

aos 6 meses, a variação média foi $+1,50 \pm 2,15$ (mediana 0, intervalo 0–6; $p = 0,0078$), indicando piora da qualidade de vida ao longo do período avaliado³⁰.

6.3.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia

6.3.3.1 ECR e estudos de extensão

Em relação aos efeitos indesejáveis da tecnologia, foram avaliados os eventos adversos relatados nos ECR186-19 e nos estudos de extensão do ECR186-16 e 186-19.

Eventos adversos e reações adversas

No estudo de Abe et al. (2017a)⁴⁰, a incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos, ocorrendo em 84% dos pacientes tratados com edaravona e em 84% dos pacientes do grupo placebo. Eventos adversos graves foram relatados em 16% dos pacientes no grupo edaravona e em 24% no grupo placebo. Não houve óbitos durante o período do estudo. A descontinuação do tratamento por eventos adversos ocorreu em um paciente no grupo edaravona e em quatro pacientes no grupo placebo. A disfagia foi o único evento adverso grave com ocorrência $\geq 5\%$, observado em ambos os grupos. Não foram relatadas reações adversas graves relacionadas ao medicamento⁴⁰.

No estudo de Abe et al. (2017b)⁴⁴, de forma semelhante ao ECR MCI186-19 de Abe et al. (2017a)⁴⁰, a ocorrência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos que receberam edaravona por 48 semanas (81,5%) e placebo seguido de edaravona (82,8%). Eventos adversos graves foram relatados em 26,2% dos pacientes do grupo edaravona por 48 semanas e em 39,7% do grupo placebo seguido de edaravona. Foram registradas seis mortes durante o *post-hoc*, todas consideradas não relacionadas ao medicamento do estudo. Não foram identificadas diferenças relevantes entre os grupos quanto à ocorrência de eventos adversos graves ou reações adversas ao medicamento, não sendo observadas novas preocupações de segurança associadas ao uso do edaravona⁴⁴.

Na análise conjunta do ECR MCI186-19 e dos estudos de *post-hoc*, foram reportadas zero mortes em 24 semanas e seis mortes em 48 semanas, nenhuma delas atribuída ao uso do edaravona.

Tabela 10: Extração dos dados de eventos de morte, traqueostomia, VAP e hospitalização

Autor, ano	Desfecho	Período (semanas)	Edaravona	Placebo	Alteração		
			Número de pacientes (%)	Número de pacientes (%)	Razão de risco	IC 95%	Valor P
Brooks et al, 2023 ²⁵	Morte	48	2 (2,9%)	4 (5,9%)	0,48	0,08 a 2,73	0,41
Brooks et al, 2023 ²⁵	Morte, traqueostomia ou VAP	48	3 (4,3%)	6 (8,8%)	0,44	0,10 a 1,81	0,25
Brooks et al, 2023 ²⁵	Morte, traqueostomia, VAP ou hospitalização	48	20 (29,0%)	27 (39,7%)	0,47	0,25 a 0,88	0,02

Legenda: VAP: Ventilação assistida permanente

Fonte: Elaboração própria

No estudo de Abe et al. (2017c), no grupo dpEESP2y (duração da doença ≤ 2 anos, ≥ 2 em todos os itens da ALSFRS-R e CVF $\geq 80\%$), a incidência de eventos adversos foi semelhante entre os pacientes que receberam placebo (93,8%) e aqueles tratados com edaravona (90,0%), sem diferença estatisticamente significativa (IC 95%: -16,3 a 8,8; $p = 0,6863$). Em contraste, a frequência de eventos adversos graves foi significativamente maior no grupo placebo (25,0%) em comparação ao grupo edaravona (2,5%), resultando em uma diferença percentual de -22,5% (IC 95%: -38,3 a -6,7; $p = 0,0085$). Não foram registrados óbitos no grupo dpEESP2y⁴⁶.

Tabela 11: Eventos adversos do estudo de Abe et al. (2017c)

Autor, ano	Desfecho	Período (semanas)	Edaravona	Placebo	Alteração		
			Número de pacientes (%)	Número de pacientes (%)	Diferença (%)	IC 95%	Valor P
Abe et al, 2017c⁴⁶	Eventos adversos	24	36 (90,0%)	30 (93,8%)	-3,8	-16,3 a 8,8	0,6863
Abe et al, 2017c⁴⁶	Eventos adversos graves	24	1 (2,5%)	8 (25%)	-22,5	-38,3 a -6,7	0,0085

Fonte: Elaboração própria

Tabela 12: Eventos adversos mais comuns e graves

Autor, ano	Eventos mais comuns (% de pacientes, n)			Eventos adversos graves (necessidade de hospitalização)		
	Evento	Grupo intervenção (edaravona)	Grupo controle	Evento	Grupo intervenção (edaravona)	Grupo controle
Abe et al. 2017a⁴⁰	Contusão	19%, 13	13%, 9	Disfagia	12%, 8	12%, 8
	Constipação	12%, 8	12%, 8	Distúrbio respiratório	3%, 2	3%, 2
	Dermatite de contato	12%, 8	4%, 3	Transtorno da fala	1%, 1	3%, 2
	Disfagia	12%, 8	15%, 10	Pneumonia por aspiração	0%, 0	3%, 2
Abe et al. 2017b	Nasofaringite	9,2%, 6	6,9%, 4	Pneumonia por aspiração	3,1%, 2	5,2%, 3

Autor, ano	Eventos mais comuns (% de pacientes, n)			Eventos adversos graves (necessidade de hospitalização)		
	Evento	Grupo intervenção (edaravona)	Grupo controle	Evento	Grupo intervenção (edaravona)	Grupo controle
	Constipação	10,8%, 7	13,8%, 8	Distúrbio respiratório	6,2%, 4	6,9%, 4
	Disfagia	9,2%, 6	22,4%, 13	Insuficiência respiratória	1,5%, 1	5,2%, 3
	Contusão	9,2%, 6	10,3%, 6	Disfagia	9,2%, 6	22,4%, 13
Brooks et al. 2023 ²⁵	Disfagia	20,3%*, 14	30,9%*, 21	Disfagia	17,4%, 12	27,9%, 19
	Transtorno respiratório	8,7%*, 6	5,9%*, 4	Dispneia	1,4%, 1	0,0%, 0
	Pneumonia por aspiração	2,9%*, 2	5,9%*, 4	Transtorno respiratório	8,7%, 6	5,9%, 4
	Dispneia	2,9%*, 2	1,5%*, 1	Insuficiência respiratória	0,0%, 0	4,4%, 3

Legenda: * Porcentagem calculada pelo parecerista

Fonte: Elaboração própria

Em suma, os dados de segurança provenientes do ECR apresentado e dos estudos de extensão indicam uma incidência semelhante de eventos adversos entre os grupos tratados com edaravona e placebo. Os óbitos relatados foram considerados não relacionados ao medicamento.

Adicionalmente, o tratamento com edaravona apresentou potencial efeito na redução da taxa de eventos compostos, incluindo morte, traqueostomia, pneumonia associada à ventilação mecânica (VAP) ou hospitalização, conforme relatado por Brooks et al. (2023).

6.3.3.2 Estudos de mundo real

Eventos adversos e reações adversas

No estudo de Fortuna et al. (2019), ocorreu um óbito por morte súbita (não há evidências que associem a causa da morte ao medicamento), e seis interrupções do tratamento antes de seis meses por trombose venosa profunda (dois casos), suspeita de lesão pulmonar aguda (um caso) e desistência voluntária (três casos). Eventos adversos menores incluíram tontura leve, queimação no local da injeção e necessidade de cateter venoso periférico em dois pacientes³⁰.

No estudo de Lunetta et al. (2020), os eventos adversos incluíram seis casos de síndrome nefrótica e quatro de trombose venosa profunda. Eventos leves envolveram tontura (quatro casos) e queimação no local da injeção (cinco casos). Vinte e dois pacientes suspenderam o tratamento após cerca de 6 meses por falta de efeito ou complexidade da administração (duração e via de administração). O estudo não reportou o número de óbitos, tendo os casos ocorridos sido atribuídos ao curso natural da doença⁴⁷.

6.3.4 Considerações importantes

O edaravona demonstrou eficácia em uma subpopulação pequena e bem definida de pacientes em estágio inicial da ELA (com escore elevado na ALSFRS-R e CVF \geq 80%), mostrando um declínio menor no escore da ALSFRS-R ao longo de 24 semanas em comparação com o placebo⁴⁰.

No desfecho de função avaliado pela ALSFRS-R, os estudos de Abe et al. (2017a)⁴⁰ e Takei et al. (2017)²⁴ demonstraram que a menor perda funcional observada nos pacientes tratados com edaravona desde a fase inicial do estudo foi mantida ao longo do seguimento de 48 semanas. Em contraste, o grupo que iniciou o tratamento com placebo e recebeu edaravona de forma tardia apresentaram maior declínio funcional, não recuperando o nível funcional previamente perdido após a introdução do fármaco.

O estudo de Brooks et al. (2021)⁴⁵ fortalece a conclusão de que o edaravona confere um benefício clínico significativo, particularmente na função motora grossa dos membros inferiores (caminhar e subir escadas)⁴⁵. Por sua vez, os estudos de Takei et al. (2017)²⁴, Abe et al. 2017b⁴⁴ e Brooks et al. (2023)²⁵ sugerem que a iniciação precoce e contínua do edaravona está associada a um risco menor de atingir um marco de progressão. Esses eventos incluíram: morte, incapacidade de locomoção independente, perda da função dos membros superiores, traqueostomia, VAP, alimentação por sonda, perda da fala e hospitalização).

Os estudos observacionais italianos, Fortuna et al. (2019)³⁰ e Lunetta et al. (2020)⁴⁷, não identificaram diferenças significativas no declínio funcional (ALSFRS-R) ou na função respiratória (CVF) entre os pacientes tratados com edaravona e o grupo comparador. Os resultados sugerem que são necessários estudos adicionais para confirmar a efetividade do edaravona em estudos de mundo real.

Em relação à sobrevida, os resultados do estudo conduzido por Lunetta et al. (2020)⁴⁷ não indicaram diferenças significativas entre os pacientes tratados com edaravona e os controles históricos, tanto em relação ao tempo para atingir o D-50 (ALSFRS-R = 24 pontos) ou CVF atingir 60%.

Em relação ao desfecho que avaliou a qualidade de vida dos pacientes em mundo real descrito por Fortuna et al. (2019)⁴⁷, os resultados sugerem que o tratamento não trouxe benefícios nesse aspecto e, na verdade, foi associado a uma piora na percepção dos pacientes sobre sua qualidade de vida.

6.4 Análise de risco de viés

Para análise do risco de viés do ECR, o demandante utilizou a ferramenta *Risk of Bias 2.0* (RoB 2.0), na qual foram analisados os domínios processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados faltantes do desfecho, mensuração do desfecho, seleção do resultado reportado, e viés geral para o estudo Abe et al. (2017a)⁴⁰, obtendo baixo risco para todos os desfechos analisados.

Para os estudos de Berry et al. (2025)⁴² e Brooks et al. (2022)⁴¹, o demandante realizou a avaliação do risco de viés por meio da ferramenta *Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions* (ROBINS-I, versão 2, novembro de 2024), sendo identificado risco de viés moderado em ambos os estudos, decorrente principalmente da presença de fatores de confusão não avaliados.

Em relação aos estudos identificados na busca realizada pelo parecerista, conforme as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde⁵², a avaliação do risco de viés dos ECR e dos estudos de extensão foi realizada por meio da ferramenta Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0). De modo geral, os estudos apresentaram risco de viés moderado a alto para os desfechos de ALSFRS-R, CVF, sobrevida, qualidade de vida e eventos adversos.

O ECR MCI186-19 (Abe et al., 2017a)⁴⁰ e a análise *post-hoc* do MCI 186-16 (Abe et al., 2017c)⁴⁶ foram classificados como algumas preocupações no risco de viés global, associados a imputação de dados faltantes. Além disso, no estudo de Abe et al. (2017c)⁴⁶, os subgrupos analisados foram definidos após a conclusão do ECR MCI 186-16. Os estudos de extensão do MCI186-19 apresentaram alto risco de viés, devido à ausência de cegamento em parte do estudo, perdas de seguimento, e ausência de grupo controle placebo na fase de extensão (Figura 2).

Para os estudos observacionais^{30,47}, utilizou-se a ferramenta ROBINS-I (versão 2, atualizada em novembro de 2025)⁵³. A apresentação gráfica das avaliações do risco de viés foi gerada por meio do webapp *Risk-of-bias VISualization* (robvis)⁵⁴. Os estudos de mundo real apresentam risco de viés grave para os desfechos de ALSFRS-R, CVF, sobrevida, qualidade de vida e eventos adversos (Figura 3).

No estudo de Lunetta et al. (2020)⁴⁷, essa avaliação se justifica por diferenças basais em idade e taxa de progressão, decorrentes do uso de controles históricos. Adicionalmente, houve a exclusão de 134 pacientes tratados devido à ausência de dados, bem como discrepâncias nos intervalos de avaliação funcional entre os grupos. Já no estudo de Fortuna et al. (2019)³⁰, o risco de viés decorre de diferenças basais em idade e duração da doença, associadas ao uso de controles históricos acumulados desde 2005. Observou-se ainda a presença de dados faltantes no grupo intervenção, com redução do número de participantes de 31 para 24 nas avaliações da ALSFRS-R, CVF e da qualidade de vida.

Figura 2: Análise do risco de viés (ROB 2.0)

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Abe et al. 2017a	Edaravona	Placebo	ALSFRS-R	+	+	!	+	+	!
Abe et al. 2017b	Edaravona	Placebo + edaravona	ALSFRS-R	-	-	!	!	-	-
Takei et al. 2017	Edaravona	Placebo + edaravona	ALSFRS-R	-	-	-	!	!	-
Brooks et al. 2021	Edaravona	Placebo + edaravona	ALSFRS-R	-	-	!	!	!	-
Abe et al. 2017c	Edaravona	Placebo	ALSFRS-R	!	!	!	+	+	!
Abe et al. 2017a	Edaravona	Placebo	CVF	+	+	!	+	+	!
Takei et al. 2017	Edaravona	Placebo + edaravona	CVF	-	-	-	!	!	-
Abe et al. 2017c	Edaravona	Placebo	CVF	!	!	!	+	+	!
Takei et al. 2017	Edaravona	Placebo + edaravona	Sobrevida	-	-	-	!	!	-
Brooks et al. 2023	Edaravona	Placebo + edaravona	Sobrevida	-	-	-	!	!	-
Abe et al. 2017a	Edaravona	Placebo	Qualidade de vida	+	+	!	+	+	!
Takei et al. 2017	Edaravona	Placebo + edaravona	Qualidade de vida	-	-	-	!	!	-
Brooks et al. 2021	Edaravona	Placebo + edaravona	Qualidade de vida	-	-	!	!	!	-
Abe et al. 2017c	Edaravona	Placebo	Qualidade de vida	!	!	!	+	+	!
Abe et al. 2017a	Edaravona	Placebo	Eventos adversos	+	+	!	+	+	!
Abe et al. 2017b	Edaravona	Placebo + edaravona	Eventos adversos	-	-	!	!	-	-
Brooks et al. 2023	Edaravona	Placebo + edaravona	Eventos adversos	-	-	-	!	!	-
Abe et al. 2017c	Edaravona	Placebo	Eventos adversos	!	!	!	+	+	!

+ Baixo risco
! Algumas preocupações
- Alto risco

D1 Processo de randomização
 D2 Desvios das intervenções pretendidas
 D3 Dados faltantes do desfecho
 D4 Mensuração do desfecho
 D5 Seleção do resultado reportado

Legenda: ALSFRS-R: Escala de Avaliação Funcional da Esclerose Lateral Amiotrófica Revisada; CVF: capacidade vital forçada;
Fonte: Elaboração própria

Figura 3: Análise do risco de viés (ROBINS-I V2, novembro 2025)

	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Lunetta et al. (2020) - ALSFRS-R	⊗	-	+	-	-	-	+	⊗
Lunetta et al. (2020) - CVF	⊗	-	+	-	-	-	+	⊗
Lunetta et al. (2020) - Sobrevida	⊗	-	+	-	-	-	+	⊗
Lunetta et al. (2020) - Eventos adversos	⊗	-	+	-	-	-	+	⊗
Fortuna et al. (2019) -ALSFRS-R	⊗	-	+	-	-	+	+	⊗
Fortuna et al. (2019) - CVF	⊗	-	+	-	-	+	+	⊗
Fortuna et al. (2019) - Qualidade de vida	⊗	-	+	-	-	+	+	⊗
Fortuna et al. (2019) - Eventos adversos	⊗	-	+	-	-	+	+	⊗

Domains:
 D1: Bias due to confounding.
 D2: Bias due to selection of participants.
 D3: Bias in classification of interventions.
 D4: Bias due to deviations from intended interventions.
 D5: Bias due to missing data.
 D6: Bias in measurement of outcomes.
 D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
⊗ Serious
- Moderate
+ Low

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** D1- Viés devido a confundimento (Bias due to confounding), D2- Viés na seleção de participantes para o estudo (Bias in selection of participants into the study), D3- Viés na classificação das intervenções (Bias in classification of interventions), D4- Viés devido a desvios das intervenções pretendidas (Bias due to deviations from intended interventions), D5- Viés devido a dados faltantes (Bias due to missing data), D6- Viés na medição de desfechos (Bias in measurement of outcomes) e D7- Viés na seleção dos resultados relatados (Bias in selection of the reported result). Serious: grave, Moderate: moderado; Low: baixo.

6.5 Certeza geral das evidências (GRADE)

A avaliação da certeza da evidência foi realizada por meio do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). A confiança nos resultados foi considerada alta em relação à eficácia do edaravona na preservação da funcionalidade motora, da segurança e do desfecho de qualidade de vida (ALSAQ-40). Por outro lado, foi considerada moderada para o desfecho de capacidade vital forçada (CVF) e para sobrevida.

A elevada confiança nos dados de funcionalidade e segurança decorre da robustez metodológica do ensaio clínico randomizado (ECR) de fase III, cujos achados são reforçados por análises *post-hoc* que confirmam a magnitude do efeito, demonstrando uma redução estatisticamente significativa no declínio funcional (ALSFRS-R) em 24 e 48 semanas. Em contrapartida, a incerteza sobre o nível de evidência para o desfecho CVF foi devida à ausência de significância estatística e da amplitude do intervalo de confiança descritos nos resultados do ECR. Já a evidência em relação ao impacto na sobrevida foi atribuída às limitações intrínsecas e falhas metodológicas dos estudos de vida real, as quais impedem a confirmação de benefício sustentado nesses desfechos.

Quadro 13. Resultados da avaliação da certeza da evidência - GRADE

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Edaravona	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
ALSFRS-R												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	A variação média dos quadrados mínimos foi de -5,01 no grupo tratado (n=68) e -7,50 no grupo controle (n=66), resultando em uma diferença favorável à edaravona de 2,49 pontos (IC 95% 0,99-3,98; p=0,0013).		⊕⊕⊕⊕ Alta		CRÍTICO	
Capacidade Vital Forçada (CVF)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	Variação média dos quadrados mínimos foi de -15,61 (EP = 2,41) no grupo tratado com edaravona (n=67), em comparação a -20,40 (EP = 2,48) no grupo controle (n=66). A diferença média ajustada entre os grupos foi de 4,78 pontos percentuais (EP = 2,84; IC 95%: -0,83 a 10,40; p = 0,0942).		⊕⊕⊕○ Moderada ^a		IMPORTANTE	
ALSAQ-40												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	A variação da média dos quadrados mínimos foi de 17,25 (SE = 3,39) no grupo tratado com edaravona (n=68), em comparação a 26,04 (EP = 3,53) no grupo controle (n=64). A diferença média ajustada entre os grupos foi de -8,79 pontos (EP = 4,03; IC 95%: -16,76 a -0,82; p = 0,0309).		⊕⊕⊕⊕ Alta		IMPORTANTE	
Sobrevida												

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Edaravona	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudo observacional	grave ^b	não grave ^c	não grave	não grave	nenhum	Os resultados não demonstraram benefício estatisticamente significativo para a intervenção em nenhum dos parâmetros avaliados:		<ul style="list-style-type: none"> Tempo para D-50: Apresentou um <i>Hazard Ratio</i> (HR) de 1,40 (IC 95% 0,81–2,41; p = 0,23). Tempo para 60% de CVF: Apresentou um <i>Hazard Ratio</i> (HR) de 1,42 (IC 95% 0,88–2,29; p = 0,15). 		⊕⊕⊕○ Moderada ^{b,c,d}	CRÍTICO

Segurança

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	A incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos, ocorrendo em 84% dos pacientes tratados com edaravona (n= 69) e em 84% dos pacientes do grupo placebo (n= 68). Eventos adversos graves foram relatados em 16% dos pacientes no grupo edaravona e em 24% no grupo placebo. Não houve óbitos durante o período do estudo.		⊕⊕⊕⊕ Alta		CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--	--	--------------	--	---------

Nota:

a. O nível de evidência para o desfecho CVF foi rebaixado devido a ausência de significância estatística e da amplitude do intervalo de confiança.

b. A certeza da evidência foi rebaixada em um nível. Estudos observacionais iniciam com nível de confiança baixo e apresentam limitações intrínsecas, como a ausência de randomização e mascaramento, o que impede o controle adequado de fatores de confusão residuais e aumenta a subjetividade na aferição dos desfechos

6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O cenário atual demonstra que a eficácia do edaravona foi demonstrada no ensaio clínico, porém, restrita a estudos realizados na população japonesa, e ainda enfrenta dificuldades de comprovação de benefício em estudos de mundo real, mesmo quando aplicados os mesmos critérios de elegibilidade. A dependência de análises *post-hoc* de um único ensaio clínico pivotal aumenta a necessidade de cautela na interpretação da magnitude real do benefício.

Em relação à segurança, o edaravona apresentou perfil consistente entre os estudos, sendo geralmente bem tolerado. Os eventos adversos relatados foram majoritariamente leves a moderados. Eventos graves, como trombose venosa profunda e síndrome nefrótica, foram raros, e não foram observadas mortes associadas ao uso do medicamento.

Relatório preliminar

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

O demandante elaborou uma avaliação de custo-utilidade (ACU) analisando a incorporação do edaravona no SUS para o tratamento de pacientes adultos com ELA, grau 1 ou 2, e duração da doença ≤ 2 anos (*early stage*). No modelo apresentado pelo demandante, o termo “cenários” refere-se a diferentes conjuntos de probabilidades de transição entre os estados de saúde no modelo de Markov. Foi definido um cenário principal (cenário base do modelo) e três cenários alternativos, que diferem entre si exclusivamente quanto às probabilidades de progressão da doença. Em cada um desses quatro cenários de progressão, são avaliados dois braços analíticos: um cenário de referência, que representa a situação atual sem a incorporação da edaravona, e um cenário alternativo, que considera a incorporação do medicamento.

7.1.1 Descrição do modelo

A ACU foi desenvolvida na perspectiva do SUS. Foi adotado um horizonte temporal *lifetime*. Aos custos e desfechos foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5%. A intervenção definida foi o edaravona solução injetável de 30 mg/20 ml associado ao cuidado padrão. O tratamento comparador foi definido como o cuidado padrão, que inclui o tratamento de suporte e o uso do medicamento riluzol. O Quadro 14 exhibe as principais características da ACU do demandante.

Quadro 14. Características da avaliação econômica elaborada pelo demandante

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de avaliação	Custo-utilidade	Adequado
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Edaravona associado ao tratamento padrão (tratamento de suporte, incluindo o riluzol) versus tratamento padrão	Adequado
População em estudo e subgrupos	Pacientes adultos com ELA graus 1 ou 2 em estágios iniciais da doença (até 2 anos)	Adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustados pela qualidade	Adequado
Dados de eficácia	Ensaio clínico MCI186-19	Parcialmente adequado. Quando comparado ao ECR pivotal, os pacientes no modelo estão evoluindo mais rápido para óbito.
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i>	Adequado
Taxa de desconto	5%	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Foram utilizados valores do SIGTAP (corrigidos) e Painel de Preços em Saúde	Adequado
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$)	Adequado
Método de modelagem	Modelo de Markov	Adequado
Pressupostos do modelo	Dentre outros pressupostos, estão que os pacientes poderiam progredir em um ou mais estágios da escala King's, mas nunca regredir estágios. A redução do risco	Parcialmente adequado. Utilizar uma redução do risco que variasse entre as passagens dos estágios

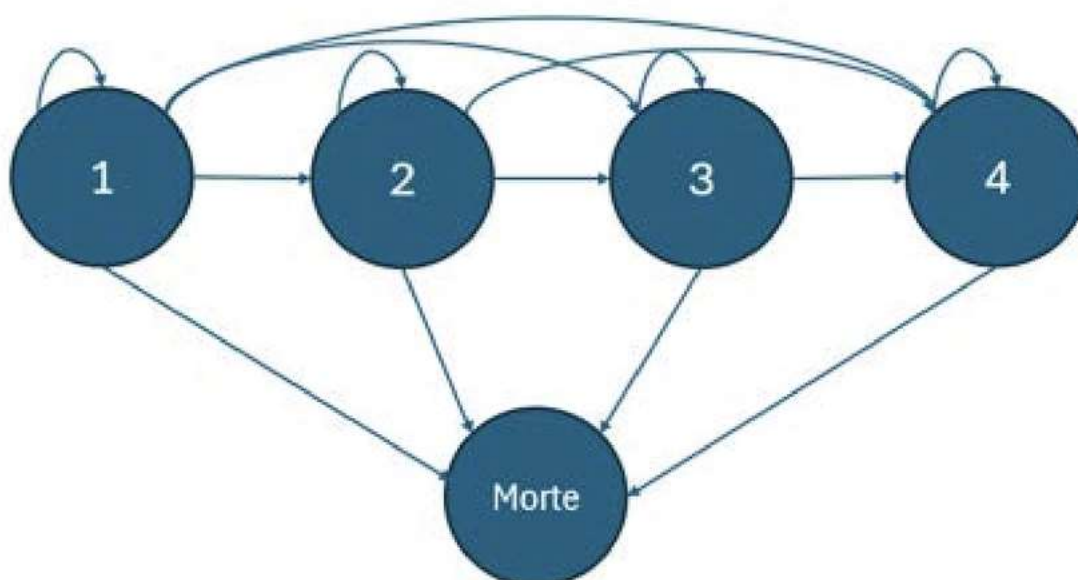
Parâmetro	Especificação	Comentários
	de progressão da doença foi considerada constante entre os estágios.	seria mais adequado, mas compreende-se a indisponibilidade de dados.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e análise de sensibilidade probabilística – Método de Monte Carlo	Parcialmente adequado. São necessários esclarecimentos.

Fonte: autoria própria

7.1.2 Premissas consideradas no modelo

Optou-se por um modelo de Markov que representou uma coorte hipotética de pacientes com ELA em fase inicial tratados ou com a intervenção ou com o comparador definidos. O modelo apresenta cinco estados de saúde, um para cada estágio, conforme escala de estadiamento do King's College e os ciclos foram definidos como mensais. Todos os pacientes que iniciaram a coorte estavam no estágio 1 da doença. Os pacientes poderiam permanecer no mesmo estágio ou progredir para um ou mais estados de maior gravidade, mas nunca retornar a estágios menos graves. Considerou-se que apenas os pacientes nos estágios 1 e 2 receberiam edaravona associado ao riluzol. Além disso, considerou-se ainda que 100% dos pacientes que migrariam para os estágios 3 ou 4 apresentariam os custos de aquisição de cadeiras de rodas elétrica e que todos os pacientes no estágio 4 utilizariam ventilação não invasiva. A redução do risco de progressão seria constante e igual entre os estágios. A Figura 4 apresenta a estrutura do modelo de Markov desenvolvido pelo demandante.

Figura 4. Estrutura do modelo de Markov desenvolvido na ACU do demandante



Fonte: autoria do demandante

O demandante utilizou como estimativa de efeito do tratamento com edaravona o *hazard ratio* (HR) 0,665 (IC 95%: 0,41 – 0,95)⁵⁵. Considerou-se tal efeito constante e homogêneo entre os estados de saúde estabelecidos.

7.1.3 Custos

Foram considerados os custos médicos diretos com aplicação da taxa de desconto anual de 5% ao longo do *lifetime*. No caso dos valores que têm como referência o SIGTAP, os valores extraídos do Sistema foram multiplicados por 2,8. Supõe-se que o valor se trata de fator de correção habitualmente aplicado em avaliações econômicas⁵⁶. No Quadro 15 são detalhados alguns parâmetros de custos adotados pelo demandante em sua ACU.

Quadro 15. Parâmetros de custos adotados na ACU elaborada pelo demandante

Medicamento	Custo unitário	Custo mensal	Referência
Edaravona 1,5mg/ml solução injetável – 2 ampolas com 20 ml	R\$ 223,19	1º mês: R\$ 3.124,66 2º mês em diante: R\$ 2.231,90	PMVG 18%
Riluzol comprimido 50 mg	R\$ 7,40	R\$ 444,00	Painel de Preços da Saúde
Gastrostomia	R\$ 1.925,73*	-	SIGTAP
Cadeira de rodas	R\$ 15.662,22*	-	SIGTAP
Hospitalização	R\$ 867,24*	-	SIGTAP
Consultas	R\$ 28,00*	-	SIGTAP
Ventilação não invasiva	R\$ 231,00*	-	SIGTAP

Fonte: adaptado do demandante

Legenda: (*) corrigido pelo fator de correção de 2,8.

Ainda foram incluídos no modelo custos com a descontinuação do tratamento. No modelo, diferentes custos incidiram sobre cada um dos estágios da King's College, de acordo com a pertinência clínica para cada estágio, e convertendo o custo para mensal, quando necessário, para adaptar ao modelo. Destacam-se os custos que incidiram de forma diferente sobre os estágios. Como informado inicialmente, os custos com o edaravona e o riluzol incidiram apenas sobre os pacientes em estágios 1 e 2. O custo com cadeira de rodas incidiu apenas quando os pacientes migravam dos estágios 1 ou 2 para os estágios 3 ou 4.

7.1.4 Probabilidades e parâmetros de eficácia

A fim de estimar as probabilidades de transição do comparador entre os estágios ao longo dos ciclos de Markov, o demandante se baseou em um modelo de custo-efetividade desenvolvido por Thakore e colaboradores (2020)⁵⁷. Secundariamente, este estudo utilizou um banco de dados internacional composto por dados de ensaios clínicos fases 2 e 3 realizados entre 1990 e 2010 que tinham como amostra pacientes com ELA. Os ensaios clínicos experimentaram alternativas como creatina, celecoxibe, topiramato, dentre outros⁵⁸. O demandante utilizou um quadro de probabilidades obtida a partir de pacientes que utilizaram riluzol. Desse modo, as probabilidades de transição utilizadas sofreram influência deste medicamento. A Figura 5 detalha as probabilidades de transição aplicadas para o braço comparador.

Figura 5. Probabilidades de transição aplicadas ao braço comparador no modelo desenvolvido pelo demandante

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

Fonte: autoria do demandante

A partir das probabilidades de transição para o braço comparador, foram elaboradas as probabilidades para o braço edaravona. Para isso, foi necessário definir um HR para progressão da doença com o edaravona. Com isso, o HR foi aplicado às probabilidades de transição para o braço comparador e chegou-se às probabilidades de transição iniciais para o braço edaravona. A Figura 6 exibe as probabilidades de transição iniciais aplicadas ao edaravona.

Figura 6. Probabilidades de transição iniciais aplicadas ao braço edaravona no modelo desenvolvido pelo demandante

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

Fonte: autoria do demandante

O HR utilizado foi de 0,665 (IC 95%: 0,410 – 0,950). Segundo o demandante, tal estimativa foi obtida a partir do estudo MCI186-19 e de modelos econômicos publicados previamente^{40,59}. No estudo não foi localizado este dado. Ao se analisar a avaliação econômica do CADTH⁵⁵, encontrou-se menção ao HR de 0,665. Segundo o relatório canadense, o fabricante do medicamento enviou para a Agência um gráfico de sobrevida livre de evento (aparentemente baseado nos resultados do estudo MCI186-19)⁴⁰, com base nisso, a Agência estimou que 42,0% dos pacientes em uso de edaravona e 55,9% dos pacientes do grupo comparador apresentariam progressão em 6 meses. A taxa anual de progressão da doença foi estimada em 1.089 por 1.000 paciente/ano no grupo edaravona e 1.637 por 1.000 pacientes/ano no grupo comparador. Dessa forma, a Agência chegou à HR de 0,665, mas com um IC 95% variando entre 0,41 e 1,08, não entre 0,41 e 0,95, intervalo relatado pelo demandante em seu dossiê para o HR 0,665.

A partir das probabilidades de transição apresentados na Figura 6, o demandante, em seu dossiê, relatou que o ECR do edaravona apresentou limitações temporais que impediam estimar diretamente o impacto do medicamento na sobrevida. Por isso, utilizou-se um estudo observacional para atualizar as probabilidades de transição entre estágios no grupo edaravona. O estudo observacional de Brooks et al (2022) explorou um banco de dados americano onde pouco mais de 300 pacientes com ELA foram tratados com edaravona e quantidade aproximada também com ELA não foi tratada com o medicamento⁶⁰. Após aproximadamente 30 meses de acompanhamento, observaram-se 48,7% de óbitos no grupo edaravona, com uma sobrevida mediana de 29,5 meses, e 61,6% de óbitos do grupo não tratado com edaravona, com uma sobrevida mediana de 23,5 meses. Assim, estimou-se uma redução do risco de morte em 27% em relação ao grupo

comparador (HR = 0,73; IC 95%: 0,59 – 0,91; p = 0,005). Com isso, as probabilidades de transição entre estágios no grupo edaravona foram atualizadas pelo efeito da redução do risco de morte. Essas probabilidades originaram o cenário base da ACU elaborado pelo demandante. Destaca-se que, como estas probabilidades são, até certo ponto, oriundas do quadro de probabilidades calculado por Thakore et al (2020)⁵⁷, estas probabilidades sofreram a influência do uso do riluzol, não sendo o edaravona uma alternativa substitutiva ao uso do riluzol, mas associada. A Figura 7 exhibe as probabilidades de transição finais aplicadas ao braço edaravona no cenário base do modelo desenvolvido pelo demandante.

Figura 7. Probabilidades de transição finais aplicadas ao braço edaravona no cenário base do modelo desenvolvido pelo demandante

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

Fonte: autoria do demandante

7.1.5 Valores de utilidade

A partir da publicação de Thakore e colaboradores (2020) foram utilizados valores de utilidade para pacientes com ELA em cada um de seus estágios⁵⁷. Uma inspeção no modelo enviado concluiu que os valores foram utilizados nos dois braços, edaravona e comparador. A Figura 8 exhibe os valores de utilidade por estágio de ELA.

Figura 8. Valores de utilidade por estágio de ELA

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

Fonte: autoria do demandante

7.1.6 Demais análises

O demandante elaborou um cenário alternativo que contava com diferentes probabilidades de transição entre os estágios da ELA. As probabilidades utilizadas foram obtidas a partir de um estudo realizado por Makam e colaboradores (2022) que conduziram uma análise em banco de dados com mais de 10.000 pacientes que participaram de 23 ensaios clínicos⁵⁹. O demandante justificou que o cenário alternativo foi construído para explorar a robustez do modelo. A Figura 9 detalha as probabilidades de transição aplicadas para o braço comparador do cenário alternativo.

Figura 9. Probabilidades de transição aplicadas ao braço comparador no cenário alternativo do modelo desenvolvido pelo demandante

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

Fonte: autoria do demandante

Às probabilidades de transição do braço comparador foi aplicada a razão de chances que representa o efeito do edaravona no retardamento da progressão da doença, a mesma aplicada no cenário base, $HR = 0,665^{55}$. A Figura 10 detalha a aplicação da razão de chances originando as probabilidades de transição iniciais aplicadas ao braço do edaravona no cenário alternativo do modelo desenvolvido pelo demandante.

Figura 10. Probabilidades de transição iniciais aplicadas ao braço edaravona no cenário alternativo do modelo desenvolvido pelo demandante

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

Fonte: autoria do demandante

Assim como no cenário base desenvolvido pelo demandante, no cenário alternativo também foi aplicado o HR de mortalidade de Brooks e colaboradores (2022) ($HR = 0,730^{60}$) às probabilidades de transição iniciais para o braço edaravona. A Figura 11 detalha as probabilidades de transição finais aplicadas ao braço edaravona no cenário alternativo do modelo desenvolvido pelo demandante.

Figura 11. Probabilidades de transição finais aplicadas ao braço edaravona no cenário alternativo do modelo desenvolvido pelo demandante

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

Fonte: autoria do demandante

Além do cenário alternativo, o demandante também realizou análises de sensibilidade determinística univariada e probabilística com 1.000 simulações de Monte Carlo. As variações consideraram os intervalos de confiança dos

parâmetros ou variação de 20% para mais ou para menos. A Figura 11 reúne as variações dos parâmetros utilizados na análise de sensibilidade.

Figura X. Variações dos parâmetros utilizados na análise de sensibilidade

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Função de distribuição de probabilidade
Hazard Ratio de transição de estágio	0,665	0,410	0,950	LogNormal
Hazard Ratio de mortalidade	0,730	0,590	0,910	LogNormal
Custo de edaravona por apresentação	R\$ 223,19	R\$ 178,55	R\$ 267,83	Gamma
Custo de riluzol por comprimido	R\$ 7,40	R\$ 7,40	R\$ 14,09	Gamma
Custo de hospitalização	R\$ 309,73	R\$ 247,78	R\$ 371,68	Gamma
Custo de consultas	R\$ 10,00	R\$ 8,00	R\$ 12,00	Gamma
Custo de ventilação não invasiva - Acompanhamento e avaliação	R\$ 55,00	R\$ 44,00	R\$ 66,00	Gamma
Custo de ventilação não Invasiva - Instalação e manutenção	R\$ 27,50	R\$ 22,00	R\$ 33,00	Gamma
Custo de cadeira de rodas	R\$ 5.593,65	R\$ 4.474,92	R\$ 6.712,38	Gamma
Custo de gastrostomia por unidade	R\$ 687,76	R\$ 550,21	R\$ 825,31	Gamma
Taxa de descontinuação de edaravona	1,40%	0,04%	7,81%	Beta
Utilidade do estágio 1	0,747	0,746	0,748	Beta
Utilidade do estágio 2	0,674	0,673	0,675	Beta
Utilidade do estágio 3	0,573	0,572	0,574	Beta
Utilidade do estágio 4	0,526	0,524	0,528	Beta
Probabilidade de gastrostomia no estágio 2	8,00%	5,96%	10,04%	Beta
Probabilidade de gastrostomia no estágio 3	16,00%	13,24%	18,76%	Beta
Probabilidade de gastrostomia no estágio 4	40,00%	36,31%	43,69%	Beta
Probabilidade de transição do estágio 1 para 2	12,40%	10,91%	13,89%	Dirichlet
Probabilidade de transição do estágio 1 para 3	0,70%	0,32%	1,08%	Dirichlet
Probabilidade de transição do estágio 1 para 4	1,80%	1,20%	2,40%	Dirichlet
Probabilidade de transição do estágio 2 para 3	10,10%	8,73%	11,47%	Dirichlet
Probabilidade de transição do estágio 2 para 4	2,70%	1,96%	3,44%	Dirichlet
Probabilidade de transição do estágio 3 para 4	5,60%	4,56%	6,64%	Dirichlet
Probabilidade de transição do estágio 1 para óbito	0,10%	0,01%	0,39%	Dirichlet
Probabilidade de transição do estágio 2 para óbito	0,30%	0,12%	0,70%	Dirichlet
Probabilidade de transição do estágio 3 para óbito	1,30%	0,82%	1,91%	Dirichlet
Probabilidade de transição do estágio 4 para óbito	4,10%	3,27%	5,13%	Dirichlet
Taxa de desconto anual da efetividade	5,0%	0,0%	10,0%	N.A.
Taxa de desconto anual dos custos	5,0%	0,0%	10,0%	N.A.

Fonte: dossiê do demandante

7.1.7 Resultado

De acordo com o cenário base, fundamentado no modelo e nas probabilidades de transição de Thakore e colaboradores (2020)⁵⁷ e que foi atualizado por pela razão de chances de Brooks e colaboradores (2022)⁶⁰, o tratamento

com edaravona apresentou QALY e custo superiores ao tratamento padrão, resultando em uma RCUI de R\$ 58.121,93 por QALY. O demandante destacou que a RCUI obtida, considerando um limiar de custo-efetividade de R\$ 120.000,00 por QALY, classificaria a tecnologia como custo-efetiva. O Quadro 16 apresenta o resultado da análise de custo-utilidade no cenário base elaborado pelo demandante.

Quadro 16. Resultado da análise de custo-utilidade no cenário base apresentado pelo demandante

Alternativas	QALY	Custo	Custo incremental	QALY incremental	RCUI
Tratamento padrão	1,92	R\$ 32.673,56	-	-	-
Edaravona	2,62	R\$ 73.413,00	R\$ 40.739,44	0,701	R\$ 58.121,93

Fonte: dossiê do demandante

O demandante também apresentou a RCUI obtida no cenário alternativo, que se baseou nas probabilidades de transição de Makam e colaboradores (2022). Assim como no cenário base, o tratamento com edaravona também apresentou QALY e custo superiores ao tratamento padrão, resultando em uma RCUI de R\$ 56.828,15 por QALY. O demandante destacou que a RCUI obtida permaneceu abaixo do limiar de custo-efetividade de R\$120.000,00 por QALY.

Adicionalmente, o demandante ainda apresentou os resultados de RCUI não atualizados pela razão de chances de Brooks e colaboradores (2022)⁶⁰. O parecerista classificou estes dois cenários como exploratórios. Considerando apenas o modelo e as probabilidades de transição de Thakore e colaboradores (2020), a RCUI obtida foi de R\$ 95.895,36⁵⁷. Considerando apenas as probabilidades de transição de Makam e colaboradores (2022), a RCUI obtida foi de R\$ 98.276,44⁵⁹. O Quadro 17 destaca a RCUI obtida para o cenário base e detalha as RCUIs obtidas para o cenário alternativo e os cenários exploratórios elaborados pelo demandante.

Quadro 17. Resultados das análises de custo-utilidade para o cenário base, cenário alternativo e cenários exploratórios elaborados pelo demandante

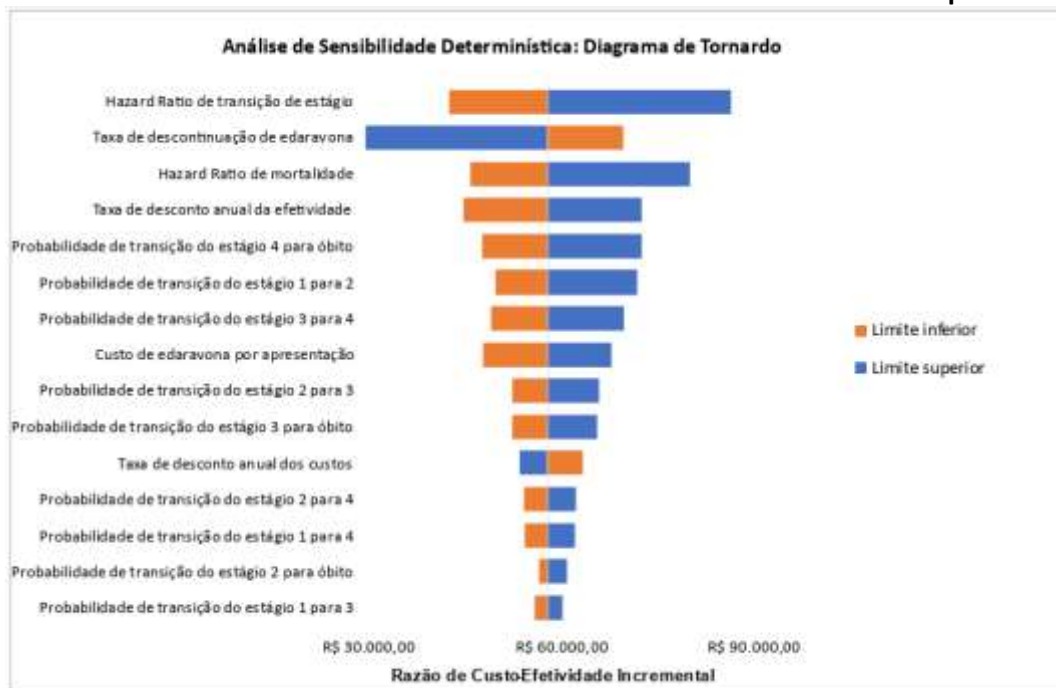
Cenário	Alternativas	QALY	Custo	RCUI
Base (Thakore & Brooks) ^{57,60}	Tratamento padrão	1,92	R\$ 32.673,56	R\$ 58.121,93
	Edaravona	2,62	R\$ 73.413,00	
Alternativo (Makam & Brooks) ^{59,60}	Tratamento padrão	1,62	R\$ 29.663,18	R\$ 56.828,15
	Edaravona	2,23	R\$ 64.106,92	
Exploratório (apenas Thakore) ⁵⁷	Tratamento padrão	1,92	R\$ 32.673,56	R\$ 95.895,36
	Edaravona	2,31	R\$ 69.958,77	
Exploratório (apenas Makam) ⁵⁹	Tratamento padrão	1,62	R\$ 29.663,18	R\$ 98.276,44
	Edaravona	1,94	R\$ 60.802,67	

Fonte: dossiê do demandante

O demandante apresentou os resultados da análise de sensibilidade determinística destacando que em todas as simulações os resultados permaneceram dentro do limiar de custo-efetividade. É possível observar que os parâmetros

que mais variaram foram a HR de transição de estágio e a taxa de descontinuação do edaravona. A Figura 12 apresenta o resultado da análise de sensibilidade determinística da ACU desenvolvida pelo demandante.

Figura 12. Resultado da análise de sensibilidade determinística da ACU desenvolvida pelo demandante

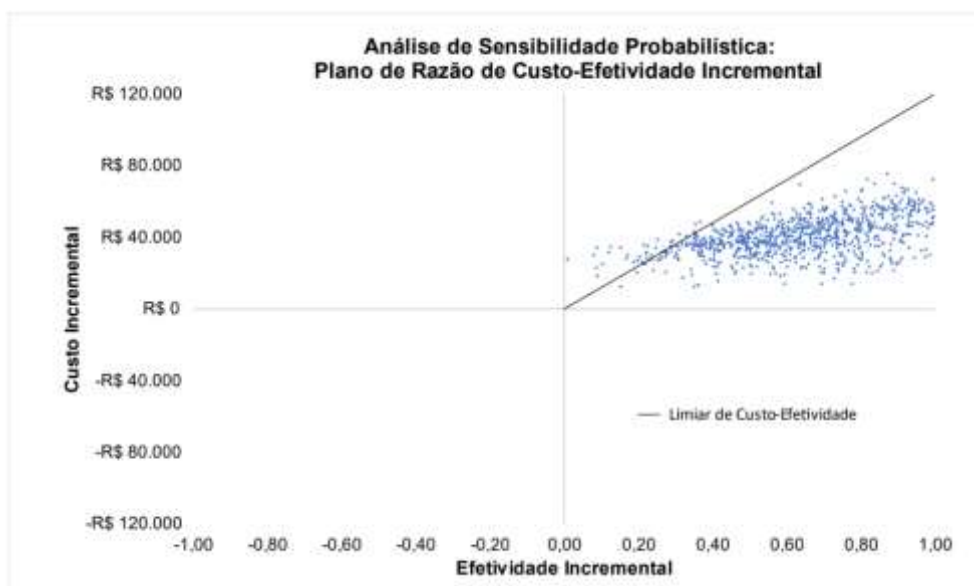


Fonte: dossiê do demandante

Na análise de sensibilidade probabilística, segundo o demandante, 96,9% das simulações de Monte Carlo resultaram em RCUI abaixo do limiar de custo-efetividade de R\$ 120.000,00 por QALY. A Figura 13 apresenta o resultado da análise de sensibilidade probabilística e a

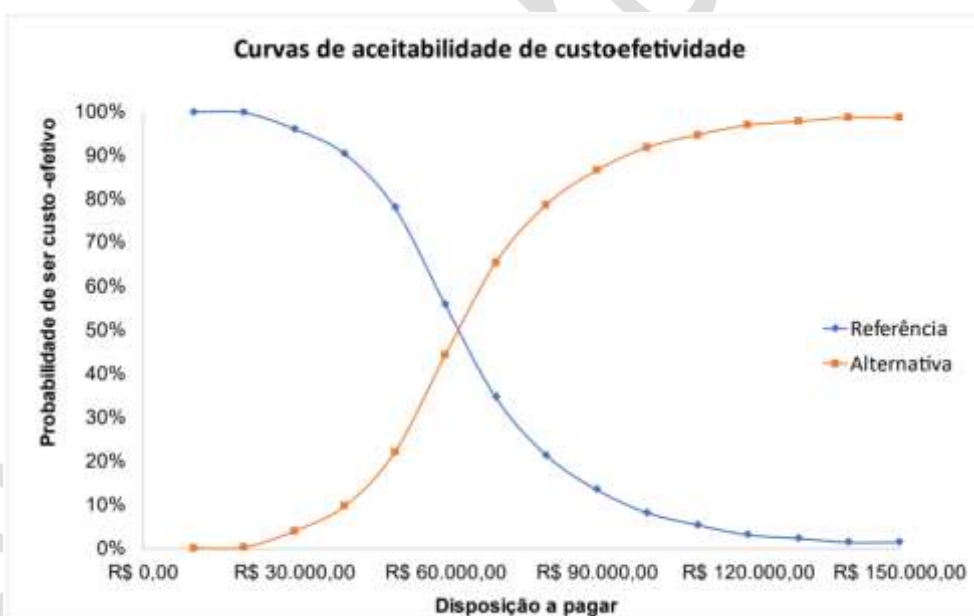
Figura 14 apresenta a curva de aceitabilidade de custo-efetividade da ACU desenvolvida pelo demandante.

Figura 13. Resultado da análise de sensibilidade probabilística da ACU desenvolvida pelo demandante



Fonte: dossiê do demandante

Figura 14. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade da ACU desenvolvida pelo demandante



Fonte: dossiê do demandante

7.1.8 Considerações sobre o modelo do demandante

Com relação às probabilidades de transição entre os estágios da doença ao longo dos ciclos de Markov para o comparador (Figura 5), dado o uso de referências secundárias, não ficou claro o perfil da amostra extraída do banco de dados internacional de ensaios clínicos. Amostra essa utilizada para determinar as probabilidades de transição. Não ficou claro também se eventuais critérios foram aplicados para selecionar pacientes que se enquadrem aos critérios propostos para o uso do edaravona. Comparando o quadro de probabilidades que parametrizaram o modelo e as probabilidades

apresentadas pela referência indicada – material suplementar do estudo de Thakore e colaboradores (2020)⁵⁷ – observa-se que os estágios de transição são atribuídos a estágios baseados na King's Clinical Staging System e não baseados em graus da The Japanese ALS Severity Classification, classificação esta usada para determinar a população dos estudos a serem incluídos nas evidências clínicas. Isto representa uma incerteza, uma vez que não há uma correlação exata entre as duas classificações das escalas²³.

Além disso, avaliando os parâmetros incluídos no modelo e suas variações para fins de análise de sensibilidade, não foram identificadas as probabilidades de permanência em cada um dos estágios, apenas probabilidades para transição para estágios seguintes. A falta desse parâmetro pode afetar a amplitude do resultado da análise de sensibilidade.

Por se basear nas probabilidades de transição do comparador, o braço edaravona herda as limitações do braço comparador quanto ao uso do estadiamento da escala King's. Para além disso, o parecerista avaliou a progressão entre os estágios do braço edaravona de forma mais ampla. Na avaliação foi comparada a mortalidade apresentada no ensaio clínico pivotal 19⁴⁰ e a mortalidade da coorte hipotética do modelo de custo-utilidade do demandante. No ensaio clínico 2,9% dos pacientes morreram após 48 semanas de uso do edaravona. Em contraste, no modelo do demandante (simulando a mesma distribuição de pacientes entre os estágios 1 e 2 de ELA do ensaio clínico e preservando as mesmas probabilidades de transição corrigidas pelo HR = 0,665), observou-se uma mortalidade de 5,9%. Isso revela que os pacientes do braço edaravona estão, no modelo do demandante, evoluindo cerca de duas vezes mais rápido para óbito em 48 semanas (ciclo 11º do modelo) em comparação ao que foi observado no ensaio clínico do medicamento.

Com relação ao parâmetro de descontinuação do tratamento com edaravona, também foi observada a presença de referências secundárias, de modo que não foi encontrada uma referência primária que apresentasse a taxa de descontinuação de 1,4%. Assim, não é possível observar, por exemplo, em quanto tempo foi observada a taxa para avaliar se o valor está adequado. Ainda sobre taxa de descontinuação, ela foi utilizada no modelo para corrigir o custo com o tratamento com edaravona descontando aqueles que teoricamente teriam descontinuado o uso do medicamento. Não foi possível compreender a fórmula aplicada na planilha para realizar a correção. São necessários esclarecimentos por parte do demandante com relação à fórmula aplicada.

Analisando o modelo econômico do demandante, foi possível observar que o HR de transição de estágio no valor de 0,665 foi aplicada para todas as transições, entre todos os estágios da escala King's no braço edaravona e de modo constante e homogêneo, como foi relatado. Ressalta-se, entretanto, que o edaravona é utilizado apenas em pacientes nos estágios 1 e 2 da doença e, nesse sentido, talvez fosse mais adequado o uso do HR apenas nesses estágios. O demandante não apresenta dados ou referências que justifiquem o uso da estimativa para todos os estágios da ELA e que, da forma como está apresentado o dado, este pode superestimar a efetividade do edaravona no modelo. Dada a dinâmica própria e a heterogeneidade da doença, pode ser que utilizar uma razão de chances única simplifique consideravelmente a história natural da doença, aumentando as incertezas do modelo.

Ainda sobre esse parâmetro, não ficou clara a origem do HR 0,665 com IC 95% entre 0,41 e 0,95. Como descrito na subseção 7.1.4. Probabilidades e parâmetros de eficácia, consultando a referência apontada pelo demandante, foi encontrado apenas HR de 0,665 com IC 95% entre 0,41 e 1,08, intervalo que abrange o valor "1" e que põe em dúvida o

fator protetor do edaravona. O uso de um IC diferente pode afetar o resultado das análises de sensibilidade. Nesse sentido, são necessários esclarecimentos por parte do demandante sobre a origem do HR com o IC 95% parametrizado no modelo.

Outra limitação observada foi a aplicação da razão de chances de 0,73 para a probabilidade de transição para o óbito, obtida a partir do estudo de Brooks e colaboradores (2022)⁶⁰. A população definida no modelo econômico foi de pacientes com graus 1 e 2 de ELA. Diferentemente, a amostra do estudo referenciado incluía pacientes sem distinção por graus. Além disso, apresentava características que podem distanciar dos graus 1 e 2 de ELA, dado que parte dos pacientes que utilizaram edaravona se alimentavam por gastrostomia e estavam sob ventilação não invasiva. A utilização de uma amostra com perfil diferente da qual o modelo se propõe a avaliar inclui uma incerteza quanto ao resultado da avaliação econômica.

Diante do que foi pontuado, o modelo apresenta limitações (em parte, fruto da indisponibilidade na literatura de dados e parâmetros mais adequados) e necessita de alguns esclarecimentos pontuais acerca de uma das fórmulas e de algumas referências primárias.

7.2 Análise de Impacto Orçamentário

7.2.1 Descrição do modelo do demandante

O demandante desenvolveu uma análise de impacto orçamentário (AIO) a partir de uma estrutura de modelagem dinâmica baseada em estados de saúde, consistente com um modelo do tipo Markov, no qual são acompanhadas coortes sucessivas de pacientes, com probabilidades de transição entre estágios da doença, progressão clínica e mortalidade. Foram elaborados quatro cenários, considerando diferentes parâmetros para estes aspectos. No modelo apresentado pelo demandante, o termo “cenários” refere-se a diferentes conjuntos de probabilidades de transição entre os estados de saúde no modelo de Markov. Similarmente ao modelo de ACU, nesta AIO, o edaravona foi utilizado apenas em pacientes em graus 1 e 2 da doença. Similarmente ainda, o custo com riluzol incidiu sobre todos os graus da doença no cenário base e nos cenários alternativos, não sendo o edaravona uma alternativa substitutiva ao uso do riluzol, mas associada. Foi definido um cenário principal (cenário base do modelo) e três cenários alternativos, que diferem entre si exclusivamente quanto às probabilidades de progressão da doença.

Em cada um desses quatro cenários de progressão, são avaliados dois braços analíticos: um Cenário de referência, que representa a situação atual sem a incorporação da edaravona, e um Cenário alternativo, que considera a incorporação do medicamento. Dessa forma, a comparação com e sem tratamento é realizada dentro de cada conjunto específico de probabilidades de transição, permitindo avaliar o impacto do medicamento sob diferentes pressupostos de progressão clínica.

Conforme dossiê do demandante, o impacto orçamentário foi estimado pelo método epidemiológico, utilizando dados de uma revisão da literatura, e de uma série nacional de casos de ELA, a partir dos quais foram estimadas a prevalência de 0,0012% e a incidência de 0,0004% no Brasil⁶¹. O demandante também estimou a subpopulação

considerada no modelo, pacientes adultos com ELA em graus 1 ou 2 e com duração da doença ≤ 2 anos, correspondente a 35% da população prevalente e a 100% dos casos incidentes após o primeiro ano a partir de dois estudos^{50,58}.

A estimativa populacional feita pelo demandante utilizou dados do IBGE, projetando para 2026 uma população total de 214.211.951 habitantes⁶². Dessa forma, calculou-se que cerca de 900 pessoas no país estariam nos estágios 1 e 2 da doença e, portanto, potencialmente elegíveis ao tratamento com edaravona.

Além disso, o demandante adotou como pressuposto um crescimento progressivo da participação de mercado ao horizonte temporal de cinco anos (2026 a 2030), estabelecido em 30%, 40%, 50%, 60% e 70% do primeiro ao quinto ano, respectivamente.

Custos

Os custos e eventos considerados pelo demandante no impacto orçamentário foram os mesmos utilizados no modelo econômico, porém sem aplicação da taxa de desconto anual de 5%, conforme as Diretrizes do Ministério da Saúde.

Cálculo da população elegível

A comparação foi estruturada entre uma coorte de pacientes não tratados com edaravona (cenário base) e uma coorte tratada com o medicamento (cenário alternativo), levando em conta as probabilidades de eventos e os custos acumulados ao longo do seguimento. Conforme modelo do demandante, a distribuição de pacientes em tratamento com edaravona foi calculada da seguinte forma:

Quadro 18. Cálculo de população elegível conforme modelo do demandante

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

Fonte: Dossiê do demandante

Para o ano inicial do horizonte temporal (2026), a população elegível foi estimada a partir da população prevalente, calculada com base em demanda epidemiológica. Os valores foram calculados a partir da multiplicação da prevalência geral de ELA (0,0012%) pela proporção de pacientes classificados nos graus funcionais 1 e 2 (35%), aplicada à estimativa da população brasileira para o ano de 2026. Essa abordagem reflete o número inicial de pacientes potencialmente elegíveis no início da análise.

A partir de 2027, a população elegível anual passou a ser estimada com base na incidência da ELA, considerando uma incidência geral de 0,0004%. Para esses anos, assumiu-se que 100% dos casos incidentes se encontram nos graus funcionais 1 e 2 no momento do diagnóstico, uma vez que os estágios iniciais da doença correspondem, por definição, a essas classificações funcionais. A incidência foi aplicada às estimativas anuais de nascimentos no Brasil entre 2027 e 2030, de forma a representar a entrada anual de novos casos elegíveis ao longo do horizonte temporal.

Os casos prevalentes de cada ano anterior não são recalculados de forma independente a cada ciclo. No modelo de Markov utilizado pelo demandante, os pacientes prevalentes iniciais entram no modelo no primeiro ciclo e passam a compor a coorte em acompanhamento. Ao longo dos ciclos subsequentes, esses pacientes podem permanecer elegíveis ao tratamento, progredir para estágios clínicos mais avançados ou evoluir para óbito, de acordo com as probabilidades de transição definidas. Dessa forma, os casos prevalentes dos anos anteriores estão implicitamente representados no modelo como os pacientes que permanecem nos estados elegíveis ao longo do tempo.

Sendo assim, o modelo contemplou cinco coortes sucessivas de pacientes iniciando tratamento em anos consecutivos (2026 a 2030), cada uma acompanhada até 2030. Assim, a coorte de 2026 teve cinco anos de seguimento; a de 2027, quatro anos; a de 2028, três anos; a de 2029, dois anos; e a de 2030, um ano. Em 2026, consideraram-se pacientes prevalentes, de modo a representar o número inicial total de indivíduos vivos que, no início do horizonte temporal, se encontravam nos estágios clínicos elegíveis ao tratamento. Nos anos subsequentes (2027-2030) foram incluídos apenas casos incidentes (novos casos da doença naquele ano). Foi considerado o crescimento do *market share* sobre os pacientes incidentes. Foi considerado ainda, a partir do modelo de Markov, os custos associados aos pacientes prevalentes derivados de cada uma das coortes anteriores, considerando a progressão da doença e a mortalidade.

No Cenário alternativo, foram igualmente consideradas cinco coortes sucessivas, nas quais o período de acompanhamento diminui progressivamente conforme o ano de entrada no modelo. A coorte 1, associada ao *market share* de 30%, foi acompanhada por cinco anos; a coorte 2, representando novos casos incidentes com *market share* de 40%, por quatro anos; a coorte 3, relativa aos incidentes do terceiro ano com *market share* de 50%, por três anos; a coorte 4, referente aos incidentes do quarto ano com *market share* de 60%, por dois anos; e a coorte 5, correspondente aos incidentes do quinto ano com *market share* de 70%, por um ano.

O número de pacientes elegíveis e em tratamento em cada ano foi então derivado dessa estrutura de coortes e da progressão anual considerada. A utilização de um modelo dinâmico do tipo Markov justifica-se pela necessidade de representar adequadamente a evolução clínica da doença ao longo do tempo, incorporando transições entre estados de saúde, descontinuação do tratamento, progressão da ELA e mortalidade, de modo que nem todos os pacientes incidentes em um determinado ano permanecem em tratamento nos anos subsequentes.

Resultado

O demandante elaborou um cenário base e também cenários alternativos, construídos a partir do estudo realizado pelo instituto ICER, Institute for Clinical and Economic Review por Makam et al. (2022)⁵⁹, e cenários nos quais o efeito do HR de mortalidade descrito por Brooks et al. (2022)⁶⁰ seria desconsiderado.

Cenário base (referência)

O cenário base da AIO é fundamentado nas probabilidades de transição entre estados de saúde e no efeito sobre a mortalidade descritos por Thakore & Brooks⁵⁷, incorporando um *hazard ratio* de mortalidade favorável à edaravona. Esse cenário representa a melhor estimativa central dos efeitos clínicos da tecnologia, conforme evidências utilizadas no modelo econômico principal.

No cenário base, o impacto orçamentário incremental acumulado ao longo de cinco anos foi estimado em aproximadamente R\$ 67,8 milhões, com crescimento progressivo anual, refletindo a adoção gradual da tecnologia e o acúmulo de coortes em tratamento.

Quadro 19. AIO no cenário base

Cenário	Cenário/Ano	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	2030 (R\$)	Total (R\$)
Thakore & Brooks ^{57,60} (Cenário Base)	Atual	13.959.989,25	21.583.740,77	25.239.022,54	27.348.590,96	28.695.285,22	116.826.628,74
	Proposto	19.444.413,27	31.354.466,60	38.975.960,67	44.881.434,14	50.006.311,02	184.662.585,70
	Incremental	5.484.424,02	9.770.725,84	13.736.938,12	17.532.843,17	21.311.025,80	67.835.956,96

Fonte: Dossiê do demandante

Cenário alternativo 1 – Makam & Brooks

Neste cenário, as probabilidades de transição entre estágios da doença são derivadas do estudo conduzido por Makam et al., (2022)⁵⁹ mantendo-se o efeito sobre a mortalidade conforme descrito por Brooks et al. (2022)⁴¹. Essa combinação resulta em uma trajetória de progressão clínica distinta daquela do cenário base, com impacto sobre o tempo de permanência dos pacientes nos diferentes estados de saúde e, conseqüentemente, sobre a utilização acumulada de recursos.

A aplicação desse conjunto alternativo de parâmetros levou a um impacto orçamentário incremental acumulado inferior ao observado no cenário base.

Cenário alternativo 2 – Thakore (sem efeito sobre mortalidade)

Neste cenário, são mantidas as probabilidades de progressão entre estágios descritas por Thakore, porém não é considerado o efeito do edaravona sobre a mortalidade, ou seja, o *hazard ratio* de mortalidade favorável ao tratamento é retirado do modelo. Dessa forma, a análise avalia um contexto mais conservador, no qual os benefícios da tecnologia se restringem à desaceleração funcional, sem ganho de sobrevida.

A exclusão do efeito sobre mortalidade reduz o tempo de acompanhamento acumulado dos pacientes e, conseqüentemente, a utilização total de recursos ao longo do horizonte temporal, resultando em impacto orçamentário incremental inferior ao cenário base.

Cenário alternativo 3 – Makam (sem efeito sobre mortalidade)

O cenário alternativo mais conservador combina as probabilidades de progressão entre estágios derivadas de Makam et al. com a retirada do efeito do edaravona sobre a mortalidade. Trata-se do cenário que pressupõe menor benefício clínico global da tecnologia entre aqueles explorados.

Neste cenário, o impacto orçamentário incremental acumulado permaneceu abaixo da estimativa do cenário base.

Quadro 20. AIO para os cenários base e alternativos

Cenários (estadiamento King's)	Cenário/Ano	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	2030 (R\$)	Total (R\$)
Thakore & Brooks^{57,60} (Cenário base)	Base	13.959.989,25	21.583.740,77	25.239.022,54	27.348.590,96	28.695.285,22	116.826.628,74
	Alternativo	19.444.413,27	31.354.466,60	38.975.960,67	44.881.434,14	50.006.311,02	184.662.585,70
	Incremental	5.484.424,02	9.770.725,84	13.736.938,12	17.532.843,17	21.311.025,80	67.835.956,96
Makam & Brooks^{59,60}	Base	15.079.489,05	21.287.644,77	24.014.653,73	25.522.949,55	26.429.347,20	112.334.084,30
	Alternativo	20.086.542,81	29.999.221,12	36.074.575,30	40.796.689,99	44.916.999,62	171.874.028,84
	Incremental	5.007.053,76	8.711.576,35	12.059.921,57	15.273.740,44	18.487.652,42	59.539.944,54
Thakore⁵⁷	Base	13.959.989,25	21.583.740,77	25.239.022,54	27.348.590,96	28.695.285,22	116.826.628,74
	Alternativo	19.418.341,93	31.243.417,36	38.722.644,31	44.428.338,60	49.300.092,98	183.112.835,19
	Incremental	5.458.352,68	9.659.676,60	13.483.621,76	17.079.747,64	20.604.807,77	66.286.206,45
Makam⁵⁹	Base	15.079.489,05	21.287.644,77	24.014.653,73	25.522.949,55	26.429.347,20	112.334.084,30
	Alternativo	20.043.180,20	29.830.798,21	35.718.177,22	40.197.490,37	44.030.488,42	169.820.134,42
	Incremental	4.963.691,15	8.543.153,44	11.703.523,49	14.674.540,82	17.601.141,22	57.486.050,12

Fonte: dossiê do demandante

7.2.2 Considerações sobre a AIO do demandante

Modelo de Markov

As Diretrizes Metodológicas brasileiras para Análise de Impacto Orçamentário⁶³ indicam que a escolha do método analítico deve ser compatível com o objetivo da análise, priorizando a estimativa das consequências financeiras da adoção de uma tecnologia no sistema de saúde. Nesse contexto, as diretrizes descrevem a utilização de modelos estáticos como abordagem usual, ao mesmo tempo em que reconhecem a possibilidade de emprego de modelos dinâmicos, incluindo modelos de Markov, em situações nas quais a dinâmica da doença ou da intervenção influencie de forma relevante o padrão de utilização de recursos ao longo do tempo.

No dossiê elaborado pelo demandante, a AIO foi conduzida a partir de uma estrutura de modelagem dinâmica do tipo Markov, baseada em estados de saúde que representam diferentes estágios da ELA, com transições associadas à progressão clínica e à mortalidade. Essa estrutura é compatível com a representação da história natural de doenças crônicas progressivas e permite incorporar variações no tempo de permanência dos pacientes em cada estado de saúde, bem como no consumo acumulado de recursos ao longo do horizonte temporal analisado. A progressão da ELA foi representada por meio de uma estrutura de estados baseada na escala de estadiamento de King's, enquanto o ensaio clínico que embasa a incorporação da tecnologia utiliza a Classificação Japonesa de Gravidade da ELA, com probabilidades

de transição derivadas da literatura e ajustadas para o braço edaravona por meio da aplicação de uma razão única de progressão no valor de 0,665. Esse fator foi aplicado de forma uniforme a todas as transições entre estágios, assumindo um efeito constante do tratamento ao longo do curso da doença. É importante destacar que não existe correspondência direta e validada entre os estágios iniciais da escala de King's e os da Classificação Japonesa de Gravidade da ELA, embora a equiparação seja coerente com as evidências clínicas. Assim, a alocação de pacientes elegíveis nos estágios iniciais do modelo representa uma aproximação, podendo introduzir incerteza quanto à distribuição funcional dos pacientes ao longo do tempo.

A adoção de uma razão única para todas as transições implica a representação de um padrão médio de progressão clínica, independentemente do estágio da doença, o que pode influenciar a distribuição do tempo de permanência dos pacientes nos diferentes estados de saúde. No contexto da AIO, essa escolha metodológica é relevante na medida em que a progressão modelada determina o tempo acumulado em tratamento e o padrão temporal de utilização de recursos ao longo do horizonte de cinco anos, afetando diretamente as estimativas de impacto. Deste modo, as incertezas identificadas na avaliação econômica se reproduzem na AIO, uma vez que ambas se baseiam nos mesmos parâmetros e pressupostos.

Cálculo de população elegível

A população elegível considerada na AIO elaborada pelo demandante foi estimada por meio de abordagem epidemiológica, combinando parâmetros de prevalência e incidência da ELA no Brasil com a definição de uma subpopulação correspondente aos pacientes em estágios iniciais da doença (grau 1 ou 2) e com duração ≤ 2 anos. Para a população prevalente, do ano de 2026, foi adotada uma proporção fixa de 35% como elegível, com base em estudos internacionais utilizados como referência pelo demandante.

A definição da população elegível para a AIO elaborada pelo demandante baseia-se na classificação clínica de pacientes com ELA em graus 1 ou 2 e duração da doença ≤ 2 anos, segundo a escala de avaliação funcional ALSFRS-R, conforme a indicação proposta para a tecnologia. Por sua vez, a modelagem da progressão da doença no modelo dinâmico utiliza estágios da escala de King's – um sistema clínico de estadiamento – para a definição dos estados de saúde, das probabilidades de transição e dos custos associados²³.

Um ponto de atenção refere-se à utilização de diferentes sistemas de classificação para a delimitação da população inicial e para a representação da progressão da doença. Escalas de avaliação funcional contínuas, como a ALSFRS-R, são amplamente utilizadas em ensaios clínicos para mensurar mudanças funcionais ao longo do tempo, mas podem não captar de forma adequada marcos clínicos relevantes da progressão da ELA, os quais são melhor representados por sistemas de estadiamento, como a escala de King's. Pacientes com função preservada segundo a ALSFRS-R podem se encontrar em diferentes estágios clínicos da doença, conforme o estadiamento de King's²³.

A utilização combinada dessas escalas é metodologicamente possível, desde que haja coerência conceitual entre critérios de elegibilidade clínica e a estrutura dos estados de saúde do modelo. No entanto, o dossiê do demandante não descreve de forma explícita a relação operacional entre a classificação graus 1 ou 2 da Classificação Japonesa de Gravidade

da ELA e os estágios iniciais da escala de King's, nem detalha como os pacientes prevalentes elegíveis são distribuídos ano a ano entre os estados do modelo. A ausência dessa descrição não compromete necessariamente os cálculos do impacto orçamentário, mas reduz a clareza metodológica quanto à correspondência entre os critérios clínicos de elegibilidade e a estrutura dos estados de saúde utilizados na modelagem, limitando a interpretação da análise.

No modelo de Markov, o uso da edaravona está restrito aos estágios 1 e 2, que correspondem aos estados elegíveis ao tratamento. Os estágios 3, 4 e 5 são incluídos exclusivamente para representar a progressão clínica da doença e a mortalidade, não havendo administração do medicamento nesses estados.

A pedido do DGITS, o cálculo das estimativas populacionais foi desenvolvido pelo parecerista com base no modelo do demandante, como uma forma de simplificação e reorganização da apresentação das populações incidente, prevalente e total. Ressalta-se que, por se tratar de uma extrapolação da estrutura original do modelo do demandante, essas estimativas estão sujeitas a incertezas adicionais, devendo ser interpretadas como aproximações destinadas a fins descritivos. O detalhamento encontra-se na **Tabela 17** do **APÊNDICE 4 – Estimativa de recurso e custo de aquisição do edaravona**. Adicionalmente, foram elaborados dois cenários de custos de aquisição da edaravona, também descritos no **APÊNDICE 4 – Estimativa de recurso e custo de aquisição do edaravona**. Tais estimativas também estão associadas a incertezas relevantes, uma vez que dependem de pressupostos relacionados ao modelo de contratação, às condições de pactuação e a eventuais negociações de preço, que ainda não se encontram definidos⁶⁴.

8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Canadian Drug Expert Committee (CDEC-CADTH)

O Canadian Drug Expert Committee (CDEC) do Canada's Drug Agency (CDA-AMC) recomendou, em março de 2019, o reembolso do edaravona (Radicava®) para o tratamento da ELA, desde que critérios clínicos, administrativos e econômicos específicos sejam atendidos. O CDEC determinou que o tratamento só deve ser iniciado em pacientes com ELA provável ou definida, que preencham todos os critérios a seguir: (1) pontuação ≥ 2 em cada item da ALSFRS-R; (2) CVF $\geq 80\%$ do previsto; (3) sintomas há ≤ 2 anos; e (4) ausência de necessidade de ventilação permanente (não invasiva ou invasiva). Além disso, o tratamento deve ser conduzido sob acompanhamento de especialista com experiência em ELA. Para continuidade do reembolso, o CDEC estabeleceu critérios de descontinuação obrigatória, devendo o tratamento ser interrompido caso o paciente: (1) torne-se não deambulante (ALSFRS-R ≤ 1 no item 8) e seja incapaz de cortar alimentos e se alimentar sem ajuda (ALSFRS-R < 1 no item 5a/5b), independentemente da presença de gastrostomia; ou (2) passe a necessitar de ventilação permanente. Na avaliação econômica, o comitê concluiu que o edaravona apresenta baixa custo-efetividade, com RCU superior a US\$ 1,9 milhão por QALY, determinando como condição adicional uma redução de preço para viabilizar o reembolso⁶⁵.

The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)

O Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) da Austrália recomendou, em 2024, a inclusão do edaravona no Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) para o tratamento da ELA, condicionada ao uso em pacientes em estágio inicial da doença e sob critérios clínicos específicos. O comitê destacou que a terapia deve ser restrita a pacientes com até dois anos de sintomas, função respiratória preservada e capacidade funcional compatível com deambulação, refletindo o perfil dos participantes incluídos nos estudos clínicos. Na avaliação econômica, o PBAC reconheceu o alto custo do tratamento e o impacto orçamentário potencial, recomendando a listagem apenas mediante acordo de preço que tornasse o medicamento viável para o sistema público⁶⁶.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

O NICE (National Institute for Health and Care Excellence) ainda não publicou recomendação final sobre o uso de edaravona para o tratamento da ELA. O tema encontra-se classificado como “*awaiting development*”, sob o código GID-TA11362, tendo sido apenas selecionado para futura avaliação pelo instituto. De acordo com as informações públicas do projeto, o edaravona foi incluído no escopo por se tratar de uma tecnologia potencialmente relevante para pacientes, cuidadores, profissionais de saúde e para o NHS, com a justificativa de que a avaliação poderá contribuir para garantir benefício clínico real, reduzir desigualdades no acesso e apoiar o uso eficiente dos recursos em saúde. Até o momento, não há parecer conclusivo sobre efetividade clínica comparativa, custo-efetividade ou impacto orçamentário no contexto do NHS, nem indicação de subgrupos específicos de pacientes para os quais a tecnologia poderia ser eventualmente recomendada ou restrita⁶⁷.

9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o **tratamento de pacientes adultos com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), grau 1 ou 2, e duração da doença ≤ 2 anos (early stage)**. A busca foi realizada em outubro de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 G12.2, fases de estudo 2,3,4⁶⁸;
- (2) ClinicalTrials: *Amyotrophic Lateral Sclerosis | Other terms: early stage | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Adult (18 - 64) | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020*⁶⁹;
- (3) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Amyotrophic lateral sclerosis) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)) AND Any Text ("early AND stage")*⁷⁰.

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias⁷¹⁻⁷³.

Foram excluídas as tecnologias constantes no **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Lateral Amiotrófica** vigente (Portaria Conjunta nº 13, de 13 de agosto de 2020). Não foram localizadas tecnologias em avaliação ou avaliadas recentemente pela Conitec para a condição em análise.

Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (*National Institute for health and care excellence*)⁷⁴ e CDA (*Canada's Drug Agency*)⁷⁵.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se duas tecnologias potenciais para tratamento de pacientes adultos com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), grau 1 ou 2, e duração da doença ≤ 2 anos (*early stage*) (Quadro 21).

Quadro 21. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), grau 1 ou 2, e duração da doença ≤ 2 anos (early stage).

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a população em análise	Recomendação de agência de ATS
CNM-Au8	Aceitador NAD-NADP; modulador NADH oxidorreductase	Oral	Fase 2/3 ^a	-	-
VHB-937	Agonista do receptor TREM 2	Intravenosa	Fase 2 ^b	-	-

Legenda: ATS - avaliação de tecnologias em saúde; NAD - nicotinamida adenina dinucleotídeo; NADH - forma reduzida da coenzima NAD; TREM2 - *triggering receptor on myeloid cells 2*/ receptor de disparo em células mieloides 2. ^a Ativo, não recrutando. ^b Recrutando.

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em outubro de 2025.

O **CNM-Au8** é uma suspensão concentrada, aquosa e limpa de nanocristais de ouro, um nanocatalisador neuroreparador, que está em desenvolvimento para o tratamento de distúrbios desmielinizantes, incluindo a ELA. Em julho de 2020, um estudo clínico mestre de **fase 2/3** multicêntrico (NCT04297683) foi iniciado em pacientes com ELA, tendo como critério de inclusão tempo de ≤ 24 meses desde o início da fraqueza devido à doença. Em setembro de 2023, dados positivos de acompanhamento de longo prazo foram relatados. A tecnologia foi considerada como medicamento órfão pelo FDA (2019) e EMA (2022). Em junho de 2025, a empresa fabricante enviou um pedido para o FDA para designação de “aprovação acelerada” do medicamento, estando prevista para o segundo semestre de 2025.

O **VHB-937** é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado, agonista do receptor TREM2 (*triggering receptor on myeloid cells 2*/receptor de disparo em células mieloides 2), que está em desenvolvimento para o tratamento de doenças neurodegenerativas, incluindo ELA. Em outubro de 2024, um estudo clínico de **fase 2** (NCT06643481), multicêntrico e controlado por placebo, foi iniciado em pacientes com ELA para avaliar a eficácia e a segurança do VHB-937 para o tratamento de participantes com a doença em estágio inicial (dentro de 2 anos do início dos sintomas de ELA). A previsão de conclusão é junho de 2028.

Ainda foram identificadas outras tecnologias, que **não são específicas ao estágio inicial da ELA, de duração da doença ≤ 2 anos:**

- **AMT-162:** terapia gênica que está em desenvolvimento para o tratamento potencial da esclerose lateral amiotrófica (ELA) por superóxido dismutase 1 (SOD1). É um microRNA artificial, administrado por meio de um vírus adeno-associado rAAVrh10, que silencia o gene SOD1 portador de uma mutação C9orf72. Em agosto de 2024, um ensaio de **fase 1/2** foi iniciado em pacientes com esclerose lateral amiotrófica SOD1 (SOD1-ALS).
- **Donaperminogene seltoplasmid:** terapia gênica de DNA plasmídico regenerativa e não viral que codifica um gene modificado do fator de crescimento de hepatócitos (HGF-X7), que está em desenvolvimento para o tratamento potencial da ELA, entre outras doenças [doenças cardiovasculares, incluindo doença arterial coronariana (infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca isquêmica) e doença arterial periférica (isquemia crítica de membros, claudicação e úlcera do pé diabético), neuropatia diabética, doença de Charcot Marie Tooth]. Em janeiro de 2021, o estudo clínico de fase 2a (NCT04632225) para ELA foi iniciado para avaliar a segurança da administração intramuscular da tecnologia, sendo finalizado em julho de 2024, com resultados positivos relatados.

Tanruprubart: anticorpo monoclonal humanizado, líder de um programa de anticorpos contra o complemento C1q, que está em desenvolvimento da ELA, dentre outras doenças (doença de Huntington, síndrome de Guillain-Barré). Em março de 2021, um ensaio de fase 2a multicêntrico para ELA foi iniciado (NCT04569435), com dados finais relatados em março de 2024. O estudo atingiu todos os seus desfechos primários e foi bem tolerado. Esse estudo incluiu pacientes com **início da fraqueza dentro de 3 anos** antes da visita do Dia 1, não estando delimitado aos 2 anos definidos na presente demanda. Entretanto, pode-se considerar a tecnologia como promissora no contexto da demanda, uma vez que há uma variabilidade do tempo que define o estágio inicial da doença, podendo “menos de 3 anos” ser considerado, e que também engloba os pacientes com 2 anos decorridos desde o primeiro sintoma da doença.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ELA é uma doença neurodegenerativa progressiva, caracterizada pela degeneração de neurônios motores superiores e inferiores, levando à perda de força, declínio funcional e insuficiência respiratória, principal causa de óbito¹. Sua fisiopatologia envolve múltiplos mecanismos, como estresse oxidativo. A apresentação clínica é heterogênea, com diferentes padrões de início (espinhal, bulbar ou respiratório), que influenciam prognóstico e sobrevida, geralmente estimada entre dois e cinco anos após o início dos sintomas¹⁻⁵. O diagnóstico é predominantemente clínico, baseado nos critérios revisados de El Escorial e Awaji, com papel central da eletroneuromiografia, enquanto sistemas de estadiamento (King's, MiToS) e escalas funcionais, especialmente a ALSFRS-R, permitem monitorar a progressão e orientar decisões clínicas e de pesquisa¹¹⁻¹⁸.

A incidência global da ELA varia entre 0,6 e 3,8 casos por 100.000 habitantes/ano, com início típico entre a quinta e sexta décadas de vida. No Brasil, dados regionais sugerem incidência semelhante à de outros países de renda média. Cerca de 10% são familiares, geralmente com herança autossômica dominante¹⁴. Variantes em genes como C9orf72, TARDBP, SOD1 e FUS explicam a maior parte da ELA familiar, estando associadas a mecanismos como agregação proteica tóxica, disfunção nucleocitoplasmática, alterações no metabolismo de RNA e estresse oxidativo^{28,29}.

O tratamento da ELA no Brasil segue o PCDT da doença publicado em 2020, priorizando um modelo multidisciplinar voltado à reabilitação, suporte nutricional, controle respiratório e manejo sintomático³¹. A ventilação não invasiva é recomendada diante do declínio da função pulmonar ou sintomas de hipoventilação. No âmbito farmacológico, o riluzol é, atualmente, a única terapia disponível, utilizada na dose de 50 mg duas vezes ao dia. O manejo clínico também inclui intervenções para sintomas como espasticidade, sialorreia, dor, alterações do humor e disfagia, com foco na melhoria da qualidade de vida³¹.

O demandante incluiu como evidências clínicas três publicações⁴⁰⁻⁴². Duas delas, estudos observacionais^{41,42}, que não foram incluídas pelo parecerista, uma vez que não atendiam os critérios de população definidos na pergunta PICOS. Considerando a busca realizada pelo parecerista, foi incluída, além da terceira publicação incluída também pelo demandante⁴⁰, outras sete publicações^{24,25,30,44-47}.

Em relação às evidências encontradas, o edaravona intravenoso parece estar associado à redução do declínio funcional em pessoas com ELA. Esse efeito foi demonstrado no ECR pivotal MCI186-19⁴⁰ e em suas análises *post-hoc*^{24,25,44,45}, especialmente quando iniciado precocemente, com benefício estatisticamente significativo na ALSFRS-R ao longo de 24 e 48 semanas⁴⁰.

Para a função respiratória, os resultados mostraram-se inconsistentes, sem significância estatística no curto prazo, embora possíveis benefícios, como manutenção da CVF, tenham sido observados em acompanhamentos mais prolongados^{24,40}. Desfechos integrados de funcionalidade e sobrevida, bem como medidas de qualidade de vida, apresentaram resultados favoráveis no cenário do ECR MCI186-19^{24,25}. Entretanto, tais achados não foram reproduzidos de forma consistente nos estudos de mundo real, nos quais não foram observadas diferenças significativas em funcionalidade, função respiratória, sobrevida ou qualidade de vida quando comparado a controles históricos⁴⁷.

O perfil de segurança do edaravona parece ser semelhante ao placebo nos ensaios clínicos^{40,50}, com predominância de eventos adversos leves a moderados. Apesar de algumas preocupações no risco de viés do ECR MCI186-19⁴⁰, as extensões^{24,25,44,45} e os estudos observacionais^{30,47} apresentaram limitações metodológicas relevantes, refletindo-se no nível de certeza da evidência.

O demandante desenvolveu um modelo de ACU comparando o edaravona associado ao cuidado padrão (que incluía o riluzol) e o próprio cuidado padrão. Por meio da ACU, calculou-se uma RCUI de R\$ 58.121,93 por QALY. O demandante destacou que o tratamento com edaravona é custo-efetivo considerando o limiar de custo-efetividade de R\$ 120.000,00. Outras análises resultaram em RCUI abaixo do limiar de custo-efetividade. Entretanto, o modelo apresenta limitações metodológicas, incluindo simplificações na modelagem da progressão da doença, incertezas na origem e aplicação de parâmetros de eficácia e possível desalinhamento entre a população do modelo e as fontes de dados utilizadas. Além disso, o dossiê e o modelo do demandante não indicaram especificamente a referência para alguns parâmetros. Isso dificultou a análise da adequabilidade dos valores parametrizados. Tais limitações motivaram solicitações de esclarecimentos ao demandante e devem ser consideradas na interpretação dos resultados.

De forma geral, a AIO elaborada pelo demandante é adequada e possui conformidade com os principais elementos recomendados pelas Diretrizes Metodológicas brasileiras^{63,76}, incluindo a perspectiva do SUS, horizonte temporal apropriado, comparação incremental entre cenários e apresentação dos resultados anuais e acumulados. A incorporação de custos assistenciais associados aos diferentes estágios da doença e o uso de uma modelagem dinâmica permitem representar de maneira mais detalhada a trajetória clínica da ELA e suas implicações sobre a utilização de recursos ao longo do tempo. Todavia, a AIO apresenta as mesmas limitações da ACU, conforme descrito no item 7.18 deste Relatório. Essas limitações referem-se a aspectos estruturais e pressupostos do modelo, mas não comprometem os resultados da AIO apresentada pelo demandante.

O demandante utiliza dois sistemas de classificação para delimitar a população inicial e representar a dinâmica progressão da doença (Classificação Japonesa de Gravidade da ELA e o sistema de estadiamento de King's). A utilização combinada desses dois sistemas é possível. No entanto, o dossiê do demandante não descreve de forma explícita a relação operacional entre a classificação funcional utilizada para definir a população elegível e os estágios iniciais da escala de King's. Adicionalmente, não é detalhada a forma como os pacientes elegíveis são inicialmente distribuídos entre os estados do modelo²³. Esses pontos não comprometem necessariamente os cálculos apresentados, mas restringem a interpretação externa e a avaliação das estimativas no contexto do SUS, sendo necessário esclarecimentos adicionais. Permanecem, contudo, aspectos metodológicos que não são explicitados de forma detalhada no dossiê do demandante. Entre eles, destacam-se a fundamentação para a adoção de um modelo dinâmico na AIO, a origem e a parametrização da razão de progressão utilizada e a validação da proporção da população elegível no contexto do SUS. Esses elementos são relevantes para a interpretação da incerteza associada às estimativas orçamentárias apresentadas.

Agências internacionais de ATS adotaram posicionamentos cautelosos quanto à edaravona no tratamento da esclerose lateral amiotrófica. No Canadá, o CDA recomendou, em 2019, o reembolso do edaravona para ELA condicionado ao cumprimento de critérios clínicos, administrativos e econômicos específicos. A recomendação restringe o uso a

pacientes com ELA provável ou definida, em fase inicial da doença, com função respiratória preservada, curta duração de sintomas, boa capacidade funcional e acompanhamento por especialista. Além disso, o CDA também estabelece critérios obrigatórios de descontinuação e reconhece a baixa custo-efetividade da tecnologia, condicionando o reembolso à necessidade de redução de preço⁶⁵. Na Austrália, o PBS recomendou, em 2024, a inclusão do edaravona apenas para pacientes em estágio inicial da doença, com critérios clínicos alinhados aos estudos clínicos e mediante acordo de preço devido ao alto custo e impacto orçamentário⁶⁶. No Reino Unido, o NICE ainda não publicou recomendação final, mantendo o edaravona classificada como “*awaiting development*”, sem parecer conclusivo sobre efetividade clínica, custo-efetividade, impacto orçamentário ou definição de subgrupos elegíveis⁶⁷.

11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 95/2025 esteve aberta no período de 31/10/2025 a 10/11/2025, não tendo sido recebidas inscrições. Diante disso, a Secretaria-Executiva da Conitec realizou busca ativa e identificou uma representante para relatar a experiência relacionada à tecnologia em avaliação.

A paciente informou ter recebido diagnóstico de Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) em dezembro de 2017, após aproximadamente um ano e meio do início dos sintomas. Relata que o período até a confirmação diagnóstica foi marcado por incertezas e grande sofrimento emocional. Os primeiros sintomas incluíram alterações na fala e dificuldade de deglutição, que evoluíram para comprometimento respiratório, com dificuldade para falar, engolir saliva e respirar simultaneamente. Inicialmente, fez uso do medicamento disponibilizado pelo SUS (riluzol), porém apresentou reação alérgica. Em um segundo momento, a reação foi mais grave, com agravamento das lesões na pele, o que levou à suspensão definitiva do tratamento. A paciente relata frustração e insegurança ao constatar que, diante de uma doença grave, havia apenas uma opção terapêutica disponível no sistema público, à qual não pôde dar continuidade.

Posteriormente, a médica prescreveu Edaravona, alertando sobre o alto custo do medicamento e as dificuldades burocráticas para sua importação, visto que, à época, ainda não possuía registro na Anvisa. A paciente utilizou suas economias para iniciar o tratamento e realizou o primeiro ciclo de infusão em abril de 2018, em regime de internação hospitalar. Não apresentou eventos adversos, embora descreva o processo como fisicamente e emocionalmente desgastante. No segundo ciclo, foi implantado cateter totalmente implantável, utilizado até o momento, o que facilitou a administração do medicamento. O plano de saúde não custeava a aquisição da tecnologia, mas arcava com os custos das infusões.

A rotina hospitalar, com infusões realizadas por 10 dias, mostrou-se bastante difícil. Posteriormente, a médica conseguiu viabilizar a realização das infusões no pronto-atendimento, permitindo que a paciente retornasse para casa no mesmo dia e mantivesse maior estabilidade em sua rotina. Ainda assim, o custo do tratamento impactou significativamente o orçamento familiar.

No ano anterior, a paciente realizou troca de plano de saúde. Embora tenha conseguido manter o acompanhamento no mesmo hospital, o novo plano negou a cobertura das infusões, sob a justificativa de impossibilidade de rastreamento do medicamento adquirido pela própria paciente. Diante da negativa, foi necessário acionar via judicial. Apesar de, naquele momento, a Edaravona já possuir registro na Anvisa, o plano manteve a recusa administrativa, o que gerou novo desgaste emocional. A paciente precisou custear infusões de forma particular até obter decisão liminar favorável, que determinou a cobertura do medicamento e das infusões pelo plano de saúde. O processo implicou nova adaptação a serviço, equipe e formato de atendimento, o que também foi relatado como desafiador. A paciente avalia que o uso da Edaravona contribuiu para uma progressão mais lenta da doença. Atualmente, mantém alimentação por via oral de forma independente e não necessita de suporte ventilatório.

Vídeo da 148ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#).

12 DISCUSSÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Durante a 148ª Reunião Ordinária da Conitec, após a exposição do Relatório, fala do especialista na área e do representante de pacientes, os membros do Comitê de Medicamento discutiram os aspectos relacionados à eficácia do tratamento com edaravona para o tratamento da ELA, bem como sobre aspectos relacionados à aplicabilidade no SUS. Também foram discutidos a necessidade de organização da linha de cuidado com acesso a equipe multiprofissional especializada, as estimativas da população elegível, as implicações logísticas para dispensação e monitoramento do tratamento, o impacto orçamentário projetado e a possibilidade de negociação com a empresa detentora do registro visando à redução de preços.

O plenário reconheceu benefício funcional da tecnologia, porém de baixa magnitude, descrito como variação de poucos pontos em escala funcional ampla. Discutiu-se que tal diferença, embora estatisticamente significativa, pode ter impacto clínico limitado e de difícil interpretação na prática, especialmente quanto à correspondência com ganhos relevantes para o paciente em fala, deglutição, mobilidade e função respiratória. Paralelamente, o plenário ponderou que, em uma doença de curso progressivo e de elevado impacto clínico e psicossocial, um efeito de pequena magnitude pode assumir relevância prática quando compreendido como redução da velocidade de progressão, e não como expectativa de melhora clínica ou estabilização sustentada. Especialistas salientaram que, na ELA, a evolução tende a ser contínua, de modo que a meta terapêutica factível é atenuar a taxa de declínio funcional.

Os membros destacaram limitações metodológicas dos estudos incluídos na análise, as quais impactaram a qualidade da evidência, especialmente no que se refere ao risco de viés e à imprecisão das estimativas de efeito. Houve questionamento sobre aparente inconsistência entre, de um lado, o GRADE moderado–alto apresentado para alguns desfechos e, de outro, a avaliação crítica de especialistas apontando que o corpo de evidências é insatisfatório para uma decisão robusta de incorporação. Para o ensaio clínico principal, o risco de viés foi considerado como “algumas preocupações” (e não alto risco), e que a presença de diferença estatisticamente significativa em desfechos funcionais sustentou a classificação de maior certeza para esses desfechos, apesar das limitações. Porém, para estudos de extensão

e observacionais, o risco de viés foi tratado como mais elevado, com destaque para diferenças basais entre grupos, comparadores históricos e potenciais vieses de seleção.

Adicionalmente, a área técnica esclareceu que algumas das evidências mencionadas pelos especialistas não haviam sido incluídas no relatório por não estratificarem os resultados por subgrupo de estadiamento da doença. Foi apontado que o benefício da tecnologia se mostrou mais evidente em pacientes em estágios iniciais da doença, conforme os critérios de elegibilidade adotados nos ensaios clínicos. À medida que ocorre progressão da ELA, verificou-se redução do efeito do medicamento em termos de eficácia clínica.

Também foi debatido que a base de evidência do benefício se ancora em curto horizonte (p.ex., 24 semanas no pivotal), levantando dúvida sobre sustentação do efeito no longo prazo e sobre transposição para efetividade em cenários menos controlados.

Um eixo central da discussão foi a viabilidade operacional de ofertar edaravona por via intravenosa no SUS. Os membros e especialistas destacaram que o esquema posológico demanda infusões frequentes, com maior carga assistencial nos ciclos iniciais, e, portanto, requer capacidade instalada, logística de preparo e administração, fluxos assistenciais e organização de rede que não se encontram disponíveis de forma homogênea no país. Nesse sentido, foi ressaltado que a ausência, em muitos territórios, de serviços estruturados para infusão ambulatorial pode restringir o acesso a grandes centros, intensificar barreiras geográficas e de equidade, aumentar a pressão sobre serviços já sobrecarregados e acarretar custos operacionais adicionais que tendem a não estar plenamente capturados nas modelagens econômicas apresentadas.

Adicionalmente, a discussão articulou os desafios de implementação à capacidade de oferta e adesão ao cuidado multidisciplinar, reconhecido como componente relevante do manejo da ELA. Foi apontado que, na prática assistencial, muitos usuários do SUS enfrentam dificuldades de acesso a fisioterapia, fonoaudiologia e suporte multiprofissional e, mesmo quando tais serviços existem, podem ocorrer barreiras de adesão associadas a limitações funcionais e aspectos comportamentais/cognitivos relacionados à doença, além de restrições de disponibilidade e qualificação profissional. O plenário sinalizou que essas condições do cuidado real podem influenciar tanto os resultados em efetividade quanto o perfil de segurança, por exemplo em desfechos respiratórios e complicações associadas à deglutição/aspiração, e que esse contexto deve ser considerado na interpretação do benefício do medicamento na prática cotidiana.

No componente econômico, o plenário discutiu se o resultado de custo-efetividade apresentado como compatível com os parâmetros usualmente considerados poderia estar sustentado por premissas com elevado grau de incerteza. Houve debate específico sobre a utilização de parâmetros de progressão da doença, como a razão de progressão (hazard/rate) aplicada de forma uniforme ao longo dos estágios, e sobre a sensibilidade do modelo a essas escolhas; ainda assim, foi mencionado que, nas análises de sensibilidade apresentadas, as variações observadas não ultrapassaram determinados patamares de ICER nas hipóteses testadas. Também foi problematizada a incorporação, no modelo, de uma redução de mortalidade derivada de evidência observacional e a adequação de extrapolar tal efeito para uma população

restrita aos estágios iniciais (graus 1–2), considerando potenciais diferenças de prognóstico e de progressão nesse subgrupo.

Adicionalmente, foi considerado relevante que tanto a avaliação econômica quanto a discussão clínica assumem o uso do edaravona em adição ao cuidado padrão, incluindo o riluzol nos cenários avaliados, não havendo fundamento para interpretar a incorporação como substitutiva do tratamento vigente. Essa premissa reforçou a preocupação de que, na prática assistencial, os custos tendem a ser cumulativos, com potencial impacto sobre o gasto total associado ao manejo do paciente, a depender da elegibilidade, do tempo de uso e das condições de acesso e continuidade do tratamento.

A discussão problematizou a estimativa da população elegível utilizada no modelo de impacto orçamentário. Membros do plenário apresentaram dados administrativos do SUS indicando que o número de pacientes em tratamento com riluzol seria superior ao considerado como base no dossiê, sugerindo que, ao aplicar uma proporção de elegibilidade para os estágios iniciais, o contingente potencial de pacientes candidatos ao edaravona poderia ser maior do que o inicialmente projetado, com conseqüente elevação do impacto incremental estimado. Nesse sentido, foi salientado que, embora a incerteza epidemiológica seja frequente em doenças raras, para subsidiar a tomada de decisão seria importante refinar cenários, incluindo análises de sensibilidade e reestimativas a partir de diferentes pressupostos, bem como confrontar as estimativas epidemiológicas com bases administrativas disponíveis, de modo a aproximar as projeções de utilização e custo da realidade assistencial.

Um tema prático levantado foi a necessidade de garantir que, se incorporado para estágios iniciais, o uso permaneça aderente ao recorte de indicação. Membros destacaram que, sem critérios objetivos e operacionalizáveis no PCDT e no monitoramento assistencial, existe risco de continuidade do tratamento em estágios mais avançados, justamente onde a evidência é mais incerta, com potencial de ampliar custos sem benefício proporcional. A discussão sugeriu que critérios de parada/continuidade e estratégias de monitoramento precisariam ser endereçados.

Mesmo entre manifestações favoráveis ao mérito clínico, registrou-se preocupação com a proposição de incorporação em condições de preço integral, sem nenhum desconto, com defesa de que a empresa apresentasse proposta mais vantajosa, compatível com o compromisso com o SUS e com os pacientes. Em síntese, a discussão evidenciou duas posições: de um lado, a perspectiva de incorporação em razão da gravidade da doença, da limitada disponibilidade de alternativas terapêuticas e da existência de benefício, ainda que de pequena magnitude, em patamar econômico considerado aceitável; de outro, o entendimento de que, diante da baixa magnitude do efeito e das incertezas relacionadas à implementação e ao impacto orçamentário, seria necessária redução de preço e maior robustez operacional antes de se recomendar a incorporação.

13 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

No dia 12 de fevereiro de 2026, na 148ª Reunião da Conitec, os membros do Comitê de Medicamentos presentes deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS, de edaravona para o tratamento de pacientes adultos com ELA, graus 1 ou 2, e duração da doença menor ou igual a 2 anos (*early stage*). Na votação da apreciação inicial, houve empate entre votos favoráveis e desfavoráveis. Em conformidade com o Decreto nº 7.646/2011, art. 7º, §§ 4º a 6º, que dispõe que as deliberações dos Comitês devem buscar consenso e, na ausência deste, são definidas por votação nominal, cabendo ao Presidente do Comitê o voto de qualidade em caso de empate, a presidência exerceu o voto de desempate. O plenário indicou que a consulta pública será oportunidade para qualificar aspectos críticos para eventual reavaliação, incluindo: (i) proposta de redução de preço; (ii) revisão do impacto orçamentário com dados administrativos e diferentes cenários de adoção; (iii) estratégia e custos de implementação associados à infusão no SUS; e (iv) definição de critérios clínicos objetivos para monitoramento, elegibilidade e interrupção do tratamento na prática assistencial.

14 REFERÊNCIAS

1. Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med*. 13 de julho de 2017;377(2):162–72. doi:10.1056/NEJMra1603471
2. Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, Chió A, Savelieff MG, Kiernan MC, et al. Emerging insights into the complex genetics and pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 1º de maio de 2022;21(5):465–79. doi:10.1016/S1474-4422(21)00414-2 PubMed PMID: 35334234.
3. Vasta R, Chia R, Traynor BJ, Chiò A. Unraveling the complex interplay between genes, environment, and climate in ALS. *eBioMedicine*. 1º de janeiro de 2022;75. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103795 PubMed PMID: 34974309.
4. Brotman RG, Moreno-Escobar MC, Joseph J, Munakomi S, Pawar G. Amyotrophic Lateral Sclerosis. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 30 de dezembro de 2025]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556151/> PubMed PMID: 32310611.
5. Chia R, Chiò A, Traynor BJ. Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: diagnostic and clinical implications. *Lancet Neurol*. 1º de janeiro de 2018;17(1):94–102. doi:10.1016/S1474-4422(17)30401-5 PubMed PMID: 29154141.
6. Taylor JP, Brown RH, Cleveland DW. Decoding ALS: from genes to mechanism. *Nature*. novembro de 2016;539(7628):197–206. doi:10.1038/nature20413
7. Mead RJ, Shan N, Reiser HJ, Marshall F, Shaw PJ. Amyotrophic lateral sclerosis: a neurodegenerative disorder poised for successful therapeutic translation. *Nat Rev Drug Discov*. março de 2023;22(3):185–212. doi:10.1038/s41573-022-00612-2
8. Verma A. Clinical Manifestation and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Em: Araki T, organizador. Amyotrophic Lateral Sclerosis [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021 [citado 30 de dezembro de 2025]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573427/> PubMed PMID: 34473441.
9. Feldman EL, Goutman SA, Petri S, Mazzini L, Savelieff MG, Shaw PJ, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*. 15 de outubro de 2022;400(10360):1363–80. doi:10.1016/S0140-6736(22)01272-7 PubMed PMID: 36116464.
10. Swinnen B, Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. novembro de 2014;10(11):661–70. doi:10.1038/nrneuro.2014.184
11. Ingre C, Roos PM, Piehl F, Kamel F, Fang F. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Epidemiol*. 12 de fevereiro de 2015;7:181–93. doi:10.2147/CLEP.S37505 PubMed PMID: 25709501; PubMed Central PMCID: PMC4334292.
12. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Primer*. 5 de outubro de 2017;3(1):17071. doi:10.1038/nrdp.2017.71
13. Ramroop H, Cruz R. Electrodiagnostic Evaluation of Motor Neuron Disease. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 30 de dezembro de 2025]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563178/> PubMed PMID: 33085325.
14. Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr Opin Neurol*. outubro de 2019;32(5):771–6. doi:10.1097/WCO.0000000000000730 PubMed PMID: 31361627; PubMed Central PMCID: PMC6735526.
15. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci*. 31 de outubro de 1999;169(1–2):13–21. doi:10.1016/s0022-510x(99)00210-5 PubMed PMID: 10540002.

16. Young CA, Chaouch A, Mcdermott CJ, Al-Chalabi A, Chhetri SK, Talbot K, et al. Improving the measurement properties of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R): deriving a valid measurement total for the calculation of change. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 2 de abril de 2024;25(3-4):400-9. doi:10.1080/21678421.2024.2322539 PubMed PMID: 38426231.
17. Balendra R, Al Khleifat A, Fang T, Al-Chalabi A. A standard operating procedure for King's ALS clinical staging. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 3 de abril de 2019;20(3-4):159-64. doi:10.1080/21678421.2018.1556696 PubMed PMID: 30773950.
18. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 1º de janeiro de 2000;1(5):293-9. doi:10.1080/146608200300079536 PubMed PMID: 11464847.
19. Roche JC, Rojas-Garcia R, Scott KM, Scotton W, Ellis CE, Burman R, et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain J Neurol.* março de 2012;135(Pt 3):847-52. doi:10.1093/brain/awr351 PubMed PMID: 22271664; PubMed Central PMCID: PMC3286327.
20. Chiò A, Hammond ER, Mora G, Bonito V, Filippini G. Development and evaluation of a clinical staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* janeiro de 2015;86(1):38-44. doi:10.1136/jnnp-2013-306589 PubMed PMID: 24336810.
21. Corcia P, Beltran S, Lautrette G, Bakkouche S, Couratier P. Staging amyotrophic lateral sclerosis: A new focus on progression. *Rev Neurol (Paris).* maio de 2019;175(5):277-82. doi:10.1016/j.neurol.2018.09.017 PubMed PMID: 30606512.
22. van Eijk RPA, Weemering DN, Opie-Martin S, van Unnik JWW, Caravaca Puchades A, Chiò A, et al. Natural history of the revised ALS functional rating scale and its association with survival: the PRECISION-ALS Extant Study. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 15 de maio de 2025;26(sup1):30-40. doi:10.1080/21678421.2024.2443985 PubMed PMID: 40326917.
23. Al-Chalabi A, Chiò A, Merrill C, Oster G, Bornheimer R, Agnese W, et al. Clinical staging in amyotrophic lateral sclerosis: analysis of Edaravone Study 19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* fevereiro de 2021;92(2):165-71. doi:10.1136/jnnp-2020-323271 PubMed PMID: 33109706; PubMed Central PMCID: PMC7841496.
24. Takei K, Tsuda K, Takahashi F, Palumbo J. Post-hoc analysis of open-label extension period of study MCI186-19 in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* outubro de 2017;18(sup1):64-70. doi:10.1080/21678421.2017.1365372 PubMed PMID: 28872916.
25. Brooks BR, Piro EP, Sakata T, Takahashi F, Hagan M, Apple S. The effects of intervention with intravenous edaravone in Study 19 on hospitalization, tracheostomy, ventilation, and death in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* outubro de 2023;68(4):397-403. doi:10.1002/mus.27946 PubMed PMID: 37525592.
26. Jenkinson RF, Cathy Brennan, Michael Swash, Crispin. Evidence for the validity and reliability of the ALS assessment questionnaire: The ALSAQ-40. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 1º de janeiro de 2000;1(1):33-40. doi:10.1080/146608299300080022
27. WRITING GROUP ON BEHALF OF THE EDARAVONE (MCI-186) ALS 18 STUDY GROUP. Exploratory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis (Japan ALS severity classification: Grade 3, requiring assistance for eating, excretion or ambulation). *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* outubro de 2017;18(sup1):40-8. doi:10.1080/21678421.2017.1361441 PubMed PMID: 28872915.
28. Chiò A, Battistini S, Calvo A, Caponnetto C, Conforti FL, Corbo M, et al. Genetic counselling in ALS: facts, uncertainties and clinical suggestions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* maio de 2014;85(5):478-85. doi:10.1136/jnnp-2013-305546 PubMed PMID: 23833266.

29. Arreola-Aldape CA, Moran-Guerrero JA, Pons-Monnier GK, Flores-Salcido RE, Martinez-Ledesma E, Ruiz-Manriquez LM, et al. A systematic review and functional in-silico analysis of genes and variants associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Front Neurosci.* 16 de junho de 2025;19. doi:10.3389/fnins.2025.1598336
30. Fortuna A, Gizzi M, Bello L, Martinelli I, Bertolin C, Pegoraro E, et al. Safety and efficacy of edaravone compared to historical controls in patients with amyotrophic lateral sclerosis from North-Eastern Italy. *J Neurol Sci.* 15 de setembro de 2019;404:47–51. doi:10.1016/j.jns.2019.06.006 PubMed PMID: 31325668.
31. BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Brasileiras Terapêuticas da Esclerose Lateral Amiotrófica [Relatório de Recomendação] [Internet]. agosto de 2020 [citado 12 de janeiro de 2026]. p. 59. Relatório N.: 527. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/relatorio_pcdt_ela_final_527_2020.pdf
32. Cho H, Shukla S. Role of Edaravone as a Treatment Option for Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Pharmaceuticals.* 31 de dezembro de 2020;14(1):29. doi:10.3390/ph14010029 PubMed PMID: 33396271; PubMed Central PMCID: PMC7823603.
33. Riluzole - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [citado 30 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/riluzole#2.%20Mechanism%20of%20Action%20in%20the%20Nervous%20System>
34. Takei K, Watanabe K, Yuki S, Akimoto M, Sakata T, Palumbo J. Edaravone and its clinical development for amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 31 de outubro de 2017;18(sup1):5–10. doi:10.1080/21678421.2017.1353101 PubMed PMID: 28872907.
35. Cruz MP. Edaravone (Radicava). *Pharm Ther.* janeiro de 2018;43(1):25–8. PubMed PMID: 29290672; PubMed Central PMCID: PMC5737249.
36. Yoshino H, Kimura A. Investigation of the therapeutic effects of edaravone, a free radical scavenger, on amyotrophic lateral sclerosis (Phase II study). *Amyotroph Lateral Scler.* 1º de janeiro de 2006;7(4):247–51. doi:10.1080/17482960600881870
37. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [citado 30 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101070360>
38. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [citado 9 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
39. Painel de Preços da Saúde [Internet]. [citado 30 de dezembro de 2025]. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_BPS/SEIDIGI_DEMAS_BPS.html
40. Writing Group, Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* julho de 2017;16(7):505–12. doi:10.1016/S1474-4422(17)30115-1 PubMed PMID: 28522181.
41. Brooks BR, Berry JD, Ciepielewska M, Liu Y, Zambrano GS, Zhang J, et al. Intravenous edaravone treatment in ALS and survival: An exploratory, retrospective, administrative claims analysis. *EClinicalMedicine.* outubro de 2022;52:101590. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101590 PubMed PMID: 35958519; PubMed Central PMCID: PMC9358426.
42. Berry JD, Hagan M, Zhang J, Liu Y, Ciepielewska M. Longer disease progression milestone-free time in people with amyotrophic lateral sclerosis treated versus not treated with intravenous edaravone: results from an administrative claims analysis. *J Comp Eff Res.* fevereiro de 2025;14(2):e240007. doi:10.57264/ceer-2024-0007

43. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 de março de 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71 PubMed PMID: 33782057; PubMed Central PMCID: PMC8005924.
44. WRITING GROUP ON BEHALF OF THE EDARAVONE (MCI-186) ALS 19 STUDY GROUP. Open-label 24-week extension study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. outubro de 2017;18(sup1):55–63. doi:10.1080/21678421.2017.1364269 PubMed PMID: 28872920.
45. Brooks BR, Pioro EP, Katz J, Takahashi F, Takei K, Zhang J, et al. Slowing the loss of physical function in amyotrophic lateral sclerosis with edaravone: Post hoc analysis of ALSFRS-R item scores in pivotal study MCI186-19. *Muscle Nerve*. fevereiro de 2022;65(2):180–6. doi:10.1002/mus.27467 PubMed PMID: 34816454; PubMed Central PMCID: PMC9299623.
46. EDARAVONE (MCI-186) ALS 16 STUDY GROUP, Abe K. A post-hoc subgroup analysis of outcomes in the first phase III clinical study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. outubro de 2017;18(sup1):11–9. doi:10.1080/21678421.2017.1363780 PubMed PMID: 28872917.
47. Lunetta C, Moglia C, Lizio A, Caponnetto C, Dubbioso R, Giannini F, et al. The Italian multicenter experience with edaravone in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. novembro de 2020;267(11):3258–67. doi:10.1007/s00415-020-09993-z PubMed PMID: 32556567.
48. Berry JD, Miller R, Moore DH, Cudkowicz ME, van den Berg LH, Kerr DA, et al. The Combined Assessment of Function and Survival (CAFS): a new endpoint for ALS clinical trials. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. abril de 2013;14(3):162–8. doi:10.3109/21678421.2012.762930 PubMed PMID: 23323713.
49. Goutman SA, Brown MB, Cudkowicz M, Atassi N, Feldman EL. ALS/SURV: a modification of the CAFS statistic. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2 de outubro de 2019;20(7–8):576–83. doi:10.1080/21678421.2019.1643375 PubMed PMID: 31334681.
50. Abe K, Itoyama Y, Sobue G, Tsuji S, Aoki M, Doyu M, et al. Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. dezembro de 2014;15(7–8):610–7. doi:10.3109/21678421.2014.959024 PubMed PMID: 25286015; PubMed Central PMCID: PMC4266079.
51. Least-Squares Analysis - MeSH - NCBI [Internet]. [citado 4 de março de 2026]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?Db=mesh&Cmd=DetailsSearch&Term=%22Least-Squares+Analysis%22%5BMeSH+Terms%5D>
52. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [Internet]. Brasília; 2021. 93 p. Disponível em: <https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>
53. 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*. 12 de outubro de 2016;355:i4919. doi:10.1136/bmj.i4919 PubMed PMID: 27733354; PubMed Central PMCID: PMC5062054.
54. Risk of bias tools - robvis (visualization tool) [Internet]. [citado 30 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://www.riskofbias.info/welcome/robvis-visualization-tool>
55. Pharmacoeconomic Review Report: Edaravone (Radicava): (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation): Indication: For the treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 [citado 30 de dezembro de 2025]. (CADTH Common Drug Reviews). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542526/> PubMed PMID: 31211530.

56. Saúde BM da, Cruz FO. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. Em: Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 [Internet]. 2018 [citado 30 de dezembro de 2025]. p. 117–117. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf
57. Thakore NJ, Pioro EP, Udeh BL, Lapin BR, Katzan IL. A Cost-Effectiveness Framework for Amyotrophic Lateral Sclerosis, Applied to Riluzole. *Value Health*. 1º de dezembro de 2020;23(12):1543–51. doi:10.1016/j.jval.2020.06.012 PubMed PMID: 33248509.
58. Atassi N, Berry J, Shui A, Zach N, Sherman A, Sinani E, et al. The PRO-ACT database. *Neurology*. 4 de novembro de 2014;83(19):1719–25. doi:10.1212/WNL.0000000000000951
59. Makam AN, Institute for Clinical and Economic Review. AMX0035 and Oral Edaravone for Amyotrophic Lateral Sclerosis [Internet]. [citado 30 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://icer.org/assessment/amyotrophic-lateral-sclerosis-2022/>
60. Brooks BR, Berry JD, Ciepielewska M, Liu Y, Zambrano GS, Zhang J, et al. Intravenous edaravone treatment in ALS and survival: An exploratory, retrospective, administrative claims analysis. *eClinicalMedicine*. 1º de outubro de 2022;52. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101590 PubMed PMID: 35958519.
61. Prado L de GR, Bicalho ICS, Vidigal-Lopes M, Ferreira CJA, Mageste Barbosa LS, Gomez RS, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil: Case series and review of the Brazilian literature. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 18 de maio de 2016;17(3–4):282–8. doi:10.3109/21678421.2016.1143011 PubMed PMID: 26854959.
62. Projeções da População | IBGE [Internet]. [citado 30 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109projecao-da-populacao.html>
63. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 2º ed. Brasília; 2012. 74 p. (A: Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf
64. Faleiros DR, Alvares-Teodoro J, Nunes da Silva E, Godman BB, Gonçalves Pereira R, Gurgel Andrade EI, et al. Budget impact analysis of medicines: estimated values versus real-world evidence and the implications. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. março de 2022;22(2):271–81. doi:10.1080/14737167.2021.1927716 PubMed PMID: 33971778.
65. Canada's Drug Agency. edaravone | CDA-AMC [Internet]. [citado 30 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/sr0573-radicava-cdec-rec-march-29-2019.pdf>
66. MND Australia. RADICAVA | New treatment for MND listed on the PBS [Internet]. [citado 30 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://www.mndaustralia.org.au/articles/radicava-new-treatment-for-mnd-listed-on-the-pbs>
67. Project information | Edaravone for treating amyotrophic lateral sclerosis [TSID11869] | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 30 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11362>
68. em 30/07/2025 16h08 P em 21/09/2020 00h00 A. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. [citado 13 de janeiro de 2026]. Ensaios clínicos autorizados. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/ensaios-autorizados>
69. Home | ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 13 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
70. Clarivate [Internet]. [citado 13 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://access.clarivate.com/login?app=cortellis>

71. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [citado 13 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
72. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2023 [citado 9 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
73. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. [citado 9 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
74. NICE - NHS [Internet]. Homepage | NICE. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>
75. Canada's Drug Agency | CDA-AMC [Internet]. [citado 13 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>
76. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2º ed. Brasília; 2014. 134 p. Disponível em: <https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>

Relatório preliminar

APÊNDICE 1 – Patentes vigentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics¹, Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³, INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (da Food and Drug Administration – FDA)⁵, com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 17 de setembro de 2025, utilizando as seguintes estratégias:

(1) Cortellis e Orange book: foi utilizada a palavra-chave: ["\"Radicava\" AND \"edaravone\""]

(2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado, no campo de busca, o número de depósito do documento de patente internacional.

(3) INPI: foi utilizado, no campo “Contenha o Número do Pedido”, o número de depósito do documento de patente nacional.

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

Até o momento não há informações públicas disponíveis que indiquem a existência de patentes vigentes, no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), relacionadas ao Edaravona.

Vale lembrar que, a partir do ato de concessão, configura-se o direito de exclusividade, cuja vigência é contada a partir da data do depósito do pedido, conforme o art. 40 da Lei no 9.279/1996⁶. Esse direito confere ao titular a prerrogativa de impedir que terceiros, não autorizados, produzam, utilizem, coloquem à venda, vendam ou importem produto objeto da patente, bem como processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, conforme as disposições do art. 42 da referida Lei⁶.

A legislação também assegura ao titular da patente a exclusividade de exploração da tecnologia no território nacional, até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo término de sua vigência, pela desistência do titular em mantê-la, ou por decisão judicial transitada em julgado que a declare nula⁷.

É sobretudo importante ressaltar, neste contexto, que a restrição conferida pela patente não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas. Também estão excluídos os atos voltados à produção de informações, dados e resultados de testes, com vistas à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou no exterior, para fins de exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração de sua vigência, conforme disposto nos incisos II e VII do art. 43 da Lei da Propriedade Industrial (Lei no 9.279/1996)⁶.

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 25 de set. de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 25 de set. de 2025.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 25 de set. de 2025.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 25 de set. de 2025.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 25 de set. de 2025.
6. LEI No 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 25 de set. de 2025.
7. LEI No 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 25 de set. de 2025.

Relatório preliminar

APÊNDICE 2 – Busca estratégica complementar pelo parecerista

Base	Estratégia	Localizados
Medline (via Pubmed)	(("amyotrophic lateral sclerosis"[MeSH Terms] OR "amyotrophic lateral sclerosis"[Text Word] OR "Sclerosis, Amyotrophic Lateral"[Text Word] OR "ALS - Amyotrophic Lateral Sclerosis"[Text Word] OR "ALS Amyotrophic Lateral Sclerosis"[Text Word] OR "Gehrig's Disease"[Text Word] OR "Gehrig Disease"[Text Word] OR "Gehrigs Disease"[Text Word] OR "Lou Gehrig Disease"[Text Word] OR "Lou Gehrig's Disease"[Text Word] OR "Disease, Lou-Gehrigs"[Text Word] OR "ALS"[Text Word] OR "Motor Neuron Disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis"[Text Word] OR "motor neuron disease amyotrophic lateral sclerosis"[Text Word] OR "motor neuron disease"[Text Word] OR "Charcot Disease"[Text Word] OR "Guam Disease"[Text Word] OR "Disease, Guam"[Text Word] OR "Amyotrophic Lateral Sclerosis-Parkinsonism-Dementia Complex 1"[Text Word] OR "Amyotrophic Lateral Sclerosis Parkinsonism Dementia Complex 1"[Text Word] OR "Amyotrophic Lateral Sclerosis, Parkinsonism Dementia Complex of Guam"[Text Word] OR "Amyotrophic Lateral Sclerosis, Parkinsonism Dementia Complex of Guam"[Text Word] OR "Guam Form of Amyotrophic Lateral Sclerosis"[Text Word]) AND ("Edaravone"[MeSH Terms] OR "Edaravone"[Text Word] OR "Norantipyrine"[Text Word] OR "Norphenazone"[Text Word] OR "mci-186"[Text Word] OR "mci 186"[Text Word] OR "MCI186"[Text Word] OR "RADICAVA"[Text Word] OR "Phenylmethylpyrazolone"[Text Word] OR "1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolone"[Text Word] OR "1 Phenyl 3 methyl 5 pyrazolone"[Text Word] OR "3-Methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one"[Text Word] OR "3 Methyl 1 phenyl 2 pyrazolin 5 one"[Text Word]))	318
Embase	('amyotrophic lateral sclerosis'/exp OR 'gehrig's disease' OR 'gehrig disease' OR 'lou gehrig disease' OR 'lou gehrig disease' OR 'als' OR 'motor neuron disease amyotrophic lateral sclerosis' OR 'motor neuron disease' OR 'als dementia' OR 'lateral sclerosis, amyotrophic' OR 'lou gehrigs disease' OR 'sclerosis, amyotrophic lateral' OR 'amyotrophic lateral sclerosis') OR 'gehrigs disease' OR 'ALS (amyotrophic lateral sclerosis)' AND ('edaravone'/exp OR 'edaravone' OR 'norantipyrine' OR 'norphenazone' OR 'mci-186' OR 'mci 186' OR 'radicava' OR '1 phenyl 3 methyl 2 pyrazolin 5 one' OR '2, 4 dihydro 5 methyl 2 phenyl 3 hydro 3 pyrazolone' OR '2, 4 dihydro 5 methyl 2 phenyl 3 hydro pyrazol 3 one' OR '2, 4 dihydro 5 methyl 2 phenyl 3h pyrazol 3 one' OR '3 methyl 1 phenyl 1 hydro pyrazol 5 (4h) one' OR '3 methyl 1 phenyl 1h pyrazol 5 (4h) one' OR '3 methyl 1 phenyl 2 pyrazolin 5 one' OR '5 methyl 2 phenyl 4 hydro 3 pyrazolone' OR '5 methyl 2 phenyl 4 hydro pyrazol 3 one' OR '5 methyl 2 phenyl 4h pyrazol 3 one' OR 'antipyrine, nor' OR 'fab 122' OR 'fab122' OR 'fnp 122' OR 'fnp122' OR 'mci 186' OR 'mci186' OR 'methylphenylpyrazolone' OR 'mt 1186' OR 'mt1186' OR 'n demethylphenazone' OR 'phenazone, nor' OR 'radicava ors' OR 'radicut' OR 'ttyp 01' OR 'ttyp01' OR 'tw 001' OR 'tw001')	899
LILACS	(mh:(("amyotrophic lateral sclerosis") OR "Gehrig's Disease" OR "Gehrig Disease" OR "Lou Gehrig Disease" OR "Lou-Gehrig Disease" OR "motor neuron disease" OR "als" OR "Sclerosis, Amyotrophic Lateral" OR "Charcot Disease" OR "Motor Neuron Disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis" OR "Lou Gehrig's Disease" OR "Lou-Gehrigs Disease" OR "Disease, Lou-Gehrigs" OR "Gehrigs Disease" OR "ALS - Amyotrophic Lateral Sclerosis" OR "ALS Amyotrophic Lateral Sclerosis" OR "Amyotrophic Lateral Sclerosis, Guam Form" OR "Amyotrophic Lateral Sclerosis, Parkinsonism-Dementia Complex of Guam" OR "Amyotrophic Lateral Sclerosis, Parkinsonism Dementia Complex of Guam" OR "Guam Form of Amyotrophic Lateral Sclerosis" OR "Amyotrophic Lateral Sclerosis-Parkinsonism-Dementia Complex 1" OR "Amyotrophic Lateral Sclerosis Parkinsonism Dementia Complex 1" OR "Guam Disease" OR "Disease, Guam" OR "Amyotrophic Lateral Sclerosis With Dementia" OR "Dementia With Amyotrophic Lateral Sclerosis") AND ("mci-186" OR "mci186" OR "MCI 186" OR "radicava" OR "Norantipyrine" OR "Norphenazone" OR "Edarabone" OR "1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolone" OR "1 Phenyl 3 methyl 5 pyrazolone" OR "3-Methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one" OR "3 Methyl 1 phenyl 2 pyrazolin 5 one" OR "Phenylmethylpyrazolone"))	6
Cochrane Library (revisões completas)	#1 MeSH descriptor: [Amyotrophic Lateral Sclerosis] explode all trees #2 "amyotrophic lateral sclerosis" OR "sclerosis, amyotrophic lateral" OR "ALS" OR "ALS-amyotrophic lateral sclerosis" OR "ALS amyotrophic lateral sclerosis" OR "gehrigs disease" OR "lou gehrig disease" OR "lou gehrig's disease" OR "disease, lou-gehrigs" OR "gehrig's disease" OR "gehrig disease" OR "motor neuron disease, amyotrophic lateral sclerosis" OR "motor neuron disease" OR "charcot disease" OR "amyotrophic lateral sclerosis, guam form" OR "guam disease" OR "amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonism-dementia complex of guam" OR "guam form of amyotrophic lateral sclerosis" OR "disease, guam" OR "amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia complex 1" OR "amyotrophic lateral sclerosis parkinsonism dementia complex 1" OR "amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonism dementia complex of guam" OR "amyotrophic lateral sclerosis with dementia" OR "dementia with amyotrophic lateral sclerosis" OR "lou-gehrigs disease" #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Edaravone] explode all trees #5 "Edaravone" OR "Radicava" OR "Norantipyrine" OR "Edarabone" OR "Norphenazone" OR "3 Methyl 1 phenyl 2 pyrazolin 5 one" OR "1 Phenyl 3 methyl 5 pyrazolone" OR "MCI186" OR "MCI 186" OR "MCI-186" OR "Phenylmethylpyrazolone" OR "3-Methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one" OR "1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolone" #6 #4 OR #5 #7 #3 AND #6	137
Total de referências identificadas		1.360

Data das buscas: 31 de outubro de 2025. Elaboração própria.

APÊNDICE 3 – Estudos excluídos pelo parecerista após leitura completa

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Abe et al., 2014	Confirmatory double-blind, parallel-group, placebocontrolled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in ALS patients	População incorreta
Abe et al., 2017	Exploratory double-blind, parallel-group, placebo-controlled extension study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis	População incorreta
Abraham et al., 2019	Early post-marketing experience with edaravone in an unselected group of patients with ALS	Publicação não encontrada na íntegra
Abraham et al., 2023	Real-world survival effectiveness of edaravone in amyotrophic lateral sclerosis: a propensity score weighted, registry-based, Canada-wide cohort study	Tipo de publicação incorreta
Abrahão et al., 2023	Treatment outcomes for patients with amyotrophic lateral sclerosis receiving intravenous edaravone from a home and alternative-site infusion provider	Publicação não encontrada na íntegra
Abraham et al., 2025	Real-world safety and tolerability of intravenous edaravone in patients with amyotrophic lateral sclerosis	População incorreta
Agnese et al., 2016	Retrospective analysis of effects of edaravone on clinical anatomic progression in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) using king's ALS clinical staging system	Desfecho incorreto
Al-Chalabi et al., 2021	Clinical staging in amyotrophic lateral sclerosis: Analysis of Edaravone Study 19	Desfecho incorreto
Bagnas et al., 2019	Safety and efficacy of edaravone in delaying functional decline in amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis	Desenho incorreto
Berry et al., 2023	Longer milestone-free time in IV edaravone treated vs non IV edaravone-treated patients with amyotrophic lateral sclerosis: An administrative claims analysis	Tipo de publicação incorreta
Berry et al., 2025	Longer disease progression milestone-free time in people with amyotrophic lateral sclerosis treated versus not treated with intravenous edaravone: results from an administrative claims analysis	População incorreta
Bower et al., 2018	A comparative safety analysis of the edaravone safety profile based on the als japanese severity scale and use over time	Tipo de publicação incorreta
Bower et al., 2018	Summary of the US safety data for Radicava (edaravone): Findings from the postmarketing pharmacovigilance	Tipo de publicação incorreta
Brooks et al., 2022	Continued intravenous edaravone treatment in patients with amyotrophic lateral sclerosis increases overall survival compared with no intravenous edaravone treatment: results from a US administrative claims database	Tipo de publicação incorreta
Brooks et al., 2022	Edaravone efficacy in amyotrophic lateral sclerosis with reduced forced vital capacity: Post-hoc analysis of Study 19 (MCI186-19) [clinical trial NCT01492686]	Desfecho incorreto
Brooks et al., 2022	Intravenous edaravone treatment in ALS and survival: An exploratory, retrospective, administrative claims analysis	População incorreta
Brooks et al., 2022	Real-world survival in edaravonetreated ALS	Tipo de publicação incorreta
CTRI/2019/11/021838, 2019	Efficiency of Edaravone in Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis	Tipo de publicação incorreta
Distad et al., 2020	Edaravone for amyotrophic lateral sclerosis: More evidence for long-term benefit	Publicação não encontrada na íntegra
Distaso et al., 2021	Magnetic resonance metrics to evaluate the effect of therapy in amyotrophic lateral sclerosis: the experience with edaravone	Desfecho incorreto
Eishi-Oskouei et al., 2021	Safety and efficacy of edaravone in well-defined Iranian patients with amyotrophic lateral sclerosis: A parallel-group single-blind trial	População incorreta
Filoso et al., 2020	The administration and monitoring of the edaravone medicinal specialty at the infusion center of P.O. San Giuliano Asl na 2 Nord	Publicação não encontrada na íntegra
Gao et al., 2023	Safety and Efficacy of Edaravone in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis	Desenho incorreto
Genge et al., 2022	Analysis of the US Safety Data for Edaravone (Radicava) From the Third Year After Launch	População incorreta
Gupta et al., 2025	Efficacy and Safety of Edaravone in Amyotrophic Lateral Sclerosis: It is Safe but Does Not Stop Progression	População incorreta
Hagan et al., 2021	Time to Event Milestones in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis Treated with IV Edaravone: Results from a US Administrative Claims Analysis	Tipo de publicação incorreta
Hagan et al., 2022	Longer milestone free time in patients with amyotrophic lateral sclerosis treated with intravenous edaravone vs not treated with IV edaravone: Results from a US administrative claims analysis	Tipo de publicação incorreta

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Hagan et al., 2022	Treatment Outcomes Among Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients Receiving Intravenous Edaravone (IV): 44 Months of Follow-up From US Specialty Infusion Centers	Tipo de publicação incorreta
Han et al., 2022	Serum uric acid level predicts the progression of amyotrophic lateral sclerosis following treatment with edaravone	População incorreta
Hirai et al., 2021	Phase 3, open-label, multicenter safety study of oral edaravone administered over 48 weeks in subjects with amyotrophic lateral sclerosis: study design and baseline characteristics (MT-1186-a01)	Tipo de publicação incorreta
Houzen et al., 2021	Improved long-term survival with edaravone therapy in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A retrospective single-center study in Japan	População incorreta
Huang et al., 2024	Edaravone for patients with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis	Desenho incorreto
Hubble et al., 2017	Edaravone in ALS clinical trials: An assessment of safety, tolerability and treatment persistence	Tipo de publicação incorreta
IRCT20190324043105, 2019	Effect of Edaravone in treatment of ALS	Tipo de publicação incorreta
Ishizaki et al., 2021	Real-world safety of the novel, free radical scavenger edaravone for amyotrophic lateral sclerosis patients: Data from the post-marketing surveillance SUNRISE Japan	População incorreta
Ismail et al., 2021	Evaluation of clinical outcome and safety profile of edaravone in treatment of amyotrophic lateral sclerosis: a 72-week single-center experience	População incorreta
Isose et al., 2017	The effect of edaravone on nerve excitability in patients with amyotrophic lateral sclerosis	Tipo de publicação incorreta
Kakimoto et al., 2021	Renal function in amyotrophic lateral sclerosis patients on long-term treatment with edaravone	População incorreta
Kalin et al., 2017	A safety analysis of edaravone (MCI-186) during the first six cycles (24 weeks) of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) therapy from the double-blind period in three randomized, placebo-controlled studies	Desenho incorreto
Kashyap et al., 2025	Effect of Edaravone Therapy on Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Score (ALSFRS) in Patients of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) in Central India: A Retrospective Open Label Study	População incorreta
Kurashige et al., 2018	Long-term edaravone treatment prevents the disease progression of ALS patients	Tipo de publicação incorreta
Luo et al., 2019	Efficacy and safety of edaravone in treatment of amyotrophic lateral sclerosis "a systematic review and meta-analysis	Desenho incorreto
Maier et al., 2018	Edaravone therapy in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) initial experience at 4 ALS centres in Germany	Tipo de publicação incorreta
Man et al., 2022	Edaravone in The Disease Course of ALS Effect. Retrospective Trial	Desenho incorreto
Mingbunjerdasuk et al., 2020	Effect of edaravone on the progression of ALS	Tipo de publicação incorreta
Nagase et al., 2016	Increased oxidative stress in patients with amyotrophic lateral sclerosis and the effect of edaravone administration	População incorreta
Narayan et al., 2023	Early Outcome of Therapy with IV Edaravone and Oral Riluzole in Motor Neuron Disease Patients: Experience from a Tertiary Referral Centre in South India	Tipo de publicação incorreta
NCT00330681, 2006	A Confirmatory Study of MCI-186 for Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Manner.	Tipo de publicação incorreta
NCT00424463, 2007	An Expanded Controlled Study of MCI-186 for Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Manner (Phase 3)	Tipo de publicação incorreta
NCT00424463, 2007	Expanded Controlled Study of Safety and Efficacy of MCI-186 in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)	Tipo de publicação incorreta
NCT01492686, 2011	Phase 3 Study of MCI-186 for Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis	Desenho incorreto
NCT03272802, 2017	Treatment Effect of Edaravone in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) in a Representative Iranian Population	Desenho incorreto
Noureldeen et al., 2023	Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients Treated with Edaravone-a Pooled Analysis of 2845 Patients	Desenho incorreto
Okada et al., 2017	Long-term effects of edaravone on patients with amyotrophic lateral sclerosis	Tipo de publicação incorreta
Okada et al., 2018	Long-term effects of edaravone on survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis	População incorreta

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Palumbo et al., 2016	Efficacy and safety of edaravone (MCI-186) for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS): A 24-week extension	Tipo de publicação incorreta
Palumbo et al., 2016	Sustained efficacy for up to 12 months in an active extension of a phase III study of edaravone (MCI-186) for treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS)	Tipo de publicação incorreta
Palumbo et al., 2017	Edaravone (MCI-186) for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS): A posthoc analysis of amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised (ALSFRS-R) by domain and individual items	Tipo de publicação incorreta
Palumbo et al., 2019	Post-hoc analyses of the edaravone clinical trials Study 16 and Study 19: a step toward more efficient clinical trial designs in amyotrophic lateral sclerosis	Desenho incorreto
Palumbo et al., 2019	Retaining physical function in amyotrophic lateral sclerosis with edaravone: Post hoc analysis of pivotal study MCI186-19	Tipo de publicação incorreta
Park et al., 2019	Efficacy of edaravone in Korean amyotrophic lateral sclerosis patients: Open pilot study	Tipo de publicação incorreta
Park et al., 2020	Effect of edaravone therapy in Korean amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients	População incorreta
Park et al., 2022	Long-term outcomes of edaravone in amyotrophic lateral sclerosis in South Korea: 72-week observational study	População incorreta
Pattee et al., 2020	Post hoc analysis of edaravone study 19: Efficacy in bulbar onset ALS patients with and without reduced pulmonary function	Tipo de publicação incorreta
Patterson et al., 2018	Effect of Radicava (Edaravone) on uric acid levels: Preliminary results	Tipo de publicação incorreta
Peng et al., 2025	Safety of edaravone in real-world use: analysis based on FDA adverse event reporting system	Publicação não encontrada na íntegra
Pioro et al., 2024	Efficacy of Radicava® IV (intravenous edaravone) in subjects with differing trajectories of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: Use of a novel statistical approach for post hoc analysis of a pivotal phase 3 clinical trial	Desenho incorreto
Prado et al., 2025	Disease Modifying Therapies in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials	Desenho incorreto
Raj et al., 2018	A 50-day follow-up study on the effect of edaravone on motor neuron disease with respect to ALS-FRS (revised) score	Tipo de publicação incorreta
Sakata et al., 2011	Efficacy and Safety Study of MCI-186 for Treatment of the Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) 2	Tipo de publicação incorreta
Sakata et al., 2016	A long-term safety and efficacy extension study of patients diagnosed with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and treated with edaravone (MCI-186)	Tipo de publicação incorreta
Samadhiya et al., 2022	Assessment of therapeutic response of edaravone and riluzole combination therapy in amyotrophic lateral sclerosis patients	População incorreta
Shang et al., 2025	Adverse events reporting of edaravone: a real-world analysis from FAERS database	População incorreta
Shefner et al., 2020	Long-term edaravone efficacy in amyotrophic lateral sclerosis: Post-hoc analyses of Study 19 (MCI186-19)	Desenho incorreto
Sobue et al., 2019	Surveillance of using a novel, free-radical scavenger, edaravone, to investigate a survival effect for ALS patients in Japan (SUNRISE Japan): Interim report	Tipo de publicação incorreta
Takahashi et al. 2017	Post-hoc analysis of MCI186-17, the extension study to MCI186-16, the confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of edaravone in amyotrophic lateral sclerosis	População incorreta
Takahashi et al., 2022	Associations between the ALSFRS-R score and urate levels during 12 months of edaravone treatment for amyotrophic lateral sclerosis: Post hoc analysis of ALSFRS-R scores in clinical studies MCI186-16, MCI186-17, and MCI186-19	Desfecho incorreto
Takahashi et al., 2022	Associations between urate levels and amyotrophic lateral sclerosis functional score with edaravone treatment: Post hoc analysis of studies MCI186-16, MCI186-17, and MCI186-19	Desfecho incorreto
Takei et al., 2017	Cumulative distribution of amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised (ALSFRS-R) scores in a phase 3 study of edaravone (MCI-186) for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS): A posthoc assessment	Tipo de publicação incorreta
Takei et al., 2017	Onset of detectable effect of edaravone: A post-hoc analysis	Tipo de publicação incorreta
Takei et al., 2017	Post-hoc analysis of randomised, placebo-controlled, double-blind study (MCI186-19) of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis	Desenho incorreto
Takei et al., 2018	Edaravone for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: A post hoc assessment of the 40-item ALS assessment questionnaire by domain	Tipo de publicação incorreta

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Tanaka et al., 2016	A 24-week, phase III, double-blind, parallel-group study of edaravone (MCI-186) for treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS)	Tipo de publicação incorreta
Tortorice et al., 2020	Edaravone utilization and outcomes within a nationally integrated health system	Tipo de publicação incorreta
Vu et al., 2020	Assessment of Use and Safety of Edaravone for Amyotrophic Lateral Sclerosis in the Veterans Affairs Health Care System	População incorreta
Wang et al., 2025	Post-marketing safety study of amyotrophic lateral sclerosis therapeutics based on FAERS	População incorreta
Witzel et al., 2022	Safety and Effectiveness of Long-term Intravenous Administration of Edaravone for Treatment of Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis	População incorreta
Wong et al., 2018	Edaravone therapy in ALS: The University of California San Francisco (UCSF) ALS center experience	Tipo de publicação incorreta
Yoshimura et al., 2021	Information of patients from ongoing post-marketing surveillance, evaluating the realworld safety and effectiveness of edaravone for amyotrophic lateral sclerosis patients in Japan (SUNRISE Japan)	Tipo de publicação incorreta
Yoshino et al., 2006	Investigation of the therapeutic effects of edaravone, a free radical scavenger, on amyotrophic lateral sclerosis (phase II study)	Desenho incorreto
Yoshino et al., 2018	Long term efficacy of edaravone for ALS	Tipo de publicação incorreta
Yuki et al., 2020	Baseline characteristics of patients from ongoing post-marketing surveillance, evaluating the real-world efficacy and safety of edaravone, a novel, free radical scavenger, for amyotrophic lateral sclerosis patients in Japan (SUNRISE Japan)	População incorreta
Zhang et al., 2007	The randomized open clinical trial on a novel free radical scavenger edaravone in amyotrophic lateral sclerosis	Publicação não encontrada na íntegra

APÊNDICE 4 – Estimativa de recurso e custo de aquisição do edaravona

Apresentam-se neste Apêndice as estimativas da população incidente, prevalente e total consideradas no modelo, discriminadas por ano ao longo do horizonte temporal de cinco anos e por braço comparador, conforme solicitação do DGITS. Essa apresentação incorpora as incertezas citadas na subseção 7.2.2. Considerações sobre a AIO do demandante (pg. 64). Além disso, corresponde a uma reorganização e simplificação da estrutura populacional do modelo do demandante, elaborada a partir de extrapolações da sua lógica original. Ressalta-se que, por esse motivo, as estimativas populacionais referentes à população prevalente apresentadas estão associadas a elevado grau de incerteza, uma vez que foram obtidas a partir da extração do número de pacientes remanescentes nos estados iniciais do modelo de Markov ao final de cada ciclo anual. Considerando que o modelo do demandante não foi concebido para estimar prevalência pontual, tais estimativas devem ser interpretadas como aproximações de caráter descritivo, não refletindo integralmente a dinâmica populacional incorporada na estrutura original do modelo.

Adicionalmente, foram elaborados dois cenários analíticos para estimar os custos de aquisição da edaravona, considerando diferentes pressupostos populacionais e horizontes temporais. Esses cenários foram utilizados exclusivamente para fins de estimativa de custos diretos de aquisição, sem incorporação de desfechos clínicos ou de efetividade. Nesse sentido, as estimativas apresentadas neste Apêndice podem não refletir necessariamente os recursos e custos necessários para a aquisição do medicamento após eventual incorporação. Se incorporado, a modalidade de compra, a época do ano em que o medicamento for adquirido, o quadro epidemiológico no momento da aquisição, a possibilidade de lançamento no mercado de tecnologias concorrentes, o grupo de medicamentos dentre os Componentes da Assistência Farmacêutica em que o edaravona seria incorporado e a disponibilidade dos médicos em prescrever o medicamento são fatores de incerteza adicionais que se acumulam sobre as incertezas do modelo de AIO do demandante e podem tornar as estimativas aqui apresentadas distantes da realidade futura. Estudos como Faleiros e colaboradores (2022)¹ ilustram tal inconformidade entre o que é estimado de custos e recursos e o que, de fato, é adequado após a incorporação dos medicamentos. Dessa forma, os resultados apresentados neste apêndice devem ser interpretados com cautela e têm finalidade exploratória e ilustrativa.

(1) Cenário 1: custos de aquisição do edaravona incorporando progressão da doença.

(2) Cenário 2: custos de aquisição do edaravona incorporando progressão da doença e descontinuação do tratamento.

A fim de estimar os custos anuais de aquisição do edaravona, o parecerista utilizou o modelo de Markov desenvolvido pelo demandante para consolidar, ao final de 12 ciclos (12 meses), o número de pacientes em uso do medicamento em cada coorte. Com isso, foi possível estimar o número de pacientes em uso do edaravona em cada ano do horizonte temporal. As probabilidades de transição utilizadas no modelo do parecerista foram diretamente extraídas das probabilidades finais aplicadas ao braço edaravona no cenário base do modelo desenvolvido pelo demandante (Thakore & Brooks^{57,60}), descritas na seção 7.1.4 deste Relatório.

Assim como no modelo do demandante, cada coorte foi acompanhada até o ano de 2030, resultando nos seguintes períodos de seguimento: a primeira coorte, iniciada em 2026, foi acompanhada por cinco anos (2026 a 2030); a segunda

coorte, iniciada em 2027, por quatro anos (2027 a 2030); a terceira, iniciada em 2028, por três anos (2028 a 2030); a quarta, iniciada em 2029, por dois anos (2029 a 2030); e a quinta coorte, iniciada em 2030, foi acompanhada por um ano.

Tabela 13. Cálculo de população elegível conforme modelo do demandante

Parâmetros/Ano	2026	2027	2028	2029	2030
	Coorte 1	Coorte 2	Coorte 3	Coorte 4	Coorte 5
Pacientes com edaravona no cenário alternativo (market share 30% a 70%)	270	344	431	519	608

Fonte: dossiê do demandante

Na **Tabela 14** apresentada a seguir, os valores destacados em laranja representam os pacientes incidentes de cada ano, correspondentes ao início de cada coorte. Os valores em verde representam os pacientes prevalentes em uso do edaravona em anos subsequentes, oriundos das coortes incidentes de anos anteriores e que permanecem elegíveis ao tratamento segundo a progressão da doença, conforme modelo apresentado pelo demandante.

Tabela 14. Número de pacientes das coortes a cada ano

	2026	2027	2028	2029	2030
Coorte 1	270	167	78	32	13
Coorte 2		344	213	99	41
Coorte 3			432	267	124
Coorte 4				519	322
Coorte 5					608

Fonte: elaboração própria

Dessa forma, o número total de pacientes em uso do edaravona em cada ano resulta da soma dos pacientes prevalentes provenientes das diferentes coortes (iniciadas nos anos anteriores), acrescida dos pacientes incidentes do respectivo ano. Esse quantitativo anual de pacientes tratados foi então utilizado para a estimativa dos custos de aquisição do edaravona, conforme **Tabela 15** abaixo:

Tabela 15. Número de pacientes em uso de edaravona considerando apenas a progressão da doença

Edaravona	2026	2027	2028	2029	2030
Incidentes		344	432	519	608
Prevalentes	270	167	291	398	500

Fonte: elaboração própria

Os custos de aquisição com edaravona foram estimados com base na estrutura posológica do medicamento ao longo dos ciclos de tratamento, distinguindo-se o primeiro ano de tratamento dos anos subsequentes, em função do custo diferenciado do primeiro ciclo.

No primeiro ano de tratamento, o custo por paciente foi calculado considerando:

- o custo do 1º ciclo de tratamento, no valor de R\$ 3.124,66; e

- o custo dos ciclos subsequentes dentro do primeiro ano, estimados em 11,2 ciclos, cada um ao custo de R\$ 2.231,90.

Para os anos subsequentes ao primeiro ano de tratamento, considerou-se que todos os ciclos apresentam o mesmo custo unitário, correspondente ao valor do 2º ciclo em diante. O custo anual por paciente a partir do segundo ano foi, portanto, calculado multiplicando-se o número médio de ciclos anuais (13,2 ciclos) pelo custo unitário de R\$ 2.231,90.

Dado que os 365 dias do ano não acomodam ciclos completos do edaravona, para conferir mais precisão ao resultado do modelo, optou-se por um número não inteiro para representar a quantidade de ciclos por ano. Dessa forma, o custo de tratamento do 1º ano de tratamento (ou seja, para os pacientes incidentes) é de R\$ 28.121,94 e o custo de tratamento do 2º ano de tratamento em diante (ou seja, para os pacientes prevalentes) é de R\$ 29.461,08.

Tabela 16. Custos de tratamento anuais com edaravona

Custo anual no 1º ano	R\$ 28.121,94
Custo anual a partir do 2º ano	R\$ 29.461,08

Fonte: elaboração própria

Em relação à taxa de descontinuação, foi utilizada a mesma taxa de descontinuação aplicada no modelo do demandante (1,4% ao mês), corrigida para ano (18,15% ao ano). No cenário 2, a taxa de descontinuação foi aplicada sobre os pacientes prevalentes, conforme a **Tabela 17**:

Tabela 17. Número de pacientes em uso de edaravona considerando a progressão da doença e a taxa de descontinuação

Edaravona	2026	2027	2028	2029	2030
<i>Incidentes</i>		344	432	519	608
<i>Prevalentes</i>	270	137	238	326	409

Fonte: elaboração própria

Dessa forma, os custos de aquisição variaram entre R\$ 7.592.923,80 e R\$ 31.828.679,52 nos anos de 2026 a 2030 no cenário sem descontinuação e entre R\$ 7.592.923,80 e R\$ 29.155.086,51 no cenário com descontinuação.

O custo acumulado em 5 anos variou entre R\$ 93.807.415,86 (cenário com descontinuação) e R\$ 101.058.200,10 (sem descontinuação), conforme a **Tabela 18** e a

Tabela 19:

Tabela 18. Custos de aquisição do edaravona considerando apenas a progressão da doença

Edaravona	2026	2027	2028	2029	2030
<i>Incidentes</i>		R\$ 9.673.947,36	R\$ 12.148.678,08	R\$ 14.595.286,86	R\$ 17.098.139,52
<i>Prevalentes</i>	R\$ 7.592.923,80	R\$ 4.920.000,36	R\$ 8.573.174,28	R\$ 11.725.509,84	R\$ 14.730.540,00
	R\$ 7.592.923,80	R\$ 14.593.947,72	R\$ 20.721.852,36	R\$ 26.320.796,70	R\$ 31.828.679,52

Fonte: elaboração própria

Tabela 19. Custos de aquisição do edaravona considerando a progressão e a taxa de descontinuação

Edaravona	2026	2027	2028	2029	2030
<i>Incidentes</i>	R\$ -	R\$ 9.673.947,36	R\$ 12.148.678,08	R\$ 14.595.286,86	R\$ 17.098.139,52
<i>Prevalentes</i>	R\$ 7.592.923,80	R\$ 4.027.020,29	R\$ 7.017.143,15	R\$ 9.597.329,80	R\$ 12.056.946,99
	R\$ 7.592.923,80	R\$ 13.700.967,65	R\$ 19.165.821,23	R\$ 24.192.616,66	R\$ 29.155.086,51

Fonte: elaboração própria

Referências

1. Faleiros DR, Alvares-Teodoro J, Nunes da Silva E, et al. Budget impact analysis of medicines: estimated values versus real-world evidence and the implications. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2022;22(2):271-281. doi:10.1080/14737167.2021.1927716

ANEXO 1 – Busca estratégica do demandante

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

Data da busca: 04 de junho de 2025. Fonte: Dossiê do demandante



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136