

Brasília, DF | Setembro de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Omaveloxolona para o tratamento da ataxia de Friedreich em
pacientes com idade igual ou superior a 16 anos

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

Alexander Itria - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Karine Medeiros Amaral - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Thaís Conceição Barbosa - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

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

Perspectiva do paciente

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

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

Relatório (patente)

Munike Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

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

Revisão

Ágatha da Silva Ferreira - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Cecília Menezes Farinasso - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Rafael Poloni - 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

Marco Legal

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

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

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

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

Os Comitês são compostos por dezessete 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: 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) [especialista na área], Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats), e de organização da sociedade civil constituída há mais de dois anos e atuante na área da respectiva especialidade ou patologia.

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

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

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

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

Lista de Figuras

Figura 1 - Fluxograma PRISMA de seleção das evidências. Fonte: dossiê do demandante (p. 52).....	21
Figura 2. Alteração média do mFARS ao longo do tempo. Fonte: adaptado de Lynch, 2019 (64).....	26
Figura 3. Diagrama das populações incluídas na análise primária de comparação com história natural.....	28
Figura 4. Risco de viés dos ECRs segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i>	34
Figura 5. Estrutura do modelo de estados de transição. (dossiê do demandante pág. 80).....	38
Figura 6. Análise de sensibilidade determinística,	45
Figura 7. Análise de sensibilidade probabilística. dossiê do demandante pág. 105.	46

Lista de Quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	17
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta.	18
Quadro 3. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study design" [desenho de estudo]) elaborada pelo demandante.	19
Quadro 4. Características do estudo de custo-utilidade elaborado pelo demandante.....	37
Quadro 5. Características da análise de impacto orçamentário.....	48
Quadro 6. Medicamentos no horizonte para tratamento de pessoas com ataxia de Friedreich.	53
Quadro 7. Estratégias de busca nas plataformas consultadas.....	68

Lista de Tabelas

Tabela 1- Caracterização dos estudos incluídos.	23
Tabela 2- Evolução da diferença de mFARS entre a população agrupada do MOXIe (Match 1) e a população pareada de história natural (FACOMS) ao longo de 3 anos de acompanhamento.	27
Tabela 3- Redução da progressão do mFARS no 3º ano de acompanhamento, população MOXIe versus população pareada de história natural (FACOMS), segundo os três pareamentos realizados.	27
Tabela 4- Desfechos secundários de desempenho funcional, quedas e qualidade de vida no MOXIe Parte II (análise post hoc, baseline até 48 semanas).....	29
Tabela 5- Eventos adversos (EA) gerais e graves reportados no MOXIe Parte II.	31
Tabela 6 - Avaliação da certeza da evidência dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	34
Tabela 7. Parâmetros da modelagem linear.	40
Tabela 8 - Parâmetros de custo e cálculos da embalagem de omaveloxolona.....	43
Tabela 9 - Custo do manejo de eventos adversos.....	43
Tabela 10 - Custos considerados no modelo econômico.....	44
Tabela 11 - Resultados da análise de custo-utilidade.	44
Tabela 12 - Dados epidemiológicos para a população elegível e população elegível.....	49

Tabela 13 - Resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário base (variação de 30% até 70%).	50
Tabela 14 - Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário market share conservador (de 10% a 50%).	51
Tabela 15 - Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário market share agressivo (de 40% até 100%).	51
Tabela 16 - Valores relativos ao custo por pessoa e desembolso ou aquisição por ano.	52
Tabela 17 - Resumo das resoluções das principais agências de ATS.....	55

Relatório preliminar

Sumário

1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITO DE INTERESSES.....	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. CONTEXTO	12
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	12
4.2 Diagnóstico e estadiamento da doença.....	14
4.3 Tratamento recomendado.....	16
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	17
5.4 Preço proposto para incorporação	18
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	19
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	19
6.1.1 Resultados da busca	20
6.1.2 Caracterização dos estudos incluídos.....	21
6.1.3 Efeitos desejáveis da tecnologia	26
6.1.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	30
6.1.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	32
6.1.6 Análise de risco de viés	33
6.2 Certeza geral das evidências (GRADE)	34
6.3 Avaliação crítica da demanda	35
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	36
7.1 Análise da avaliação econômica	37
7.1.1 Avaliação econômica do demandante.....	37
7.1.2 Progressão natural da doença	40
7.1.3 Mortalidade	41
7.1.4 Comorbidades, eventos adversos , utilidade e desutilidade	42
7.1.5 Custos.....	42
7.1.6 Resultados.....	44
7.1.7 Análise crítica da avaliação econômica	46

7.2 Análise de impacto orçamentário.....	48
7.2.1 População alvo (população elegível)	49
7.2.2 Dados de Custos e Market Share.....	50
7.2.3 Análise crítica do impacto orçamentário.....	52
7.2.4 Informações complementares.....	52
8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	53
9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	54
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE	56
12. DISCUSSÃO DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIÇÃO INICIAL.....	58
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	58
14. REFERÊNCIAS	59
Apêndice 1 – Busca de patentes.....	66
Apêndice 2 – Estratégias de busca	68
Apêndice 3 - Estudos excluídos e motivos de exclusão	69

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação crítica das evidências científicas apresentadas pelo demandante Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda., para incorporação, sobre eficácia, segurança, custo-utilidade e impacto orçamentário do medicamento omaveloxolona para o tratamento da ataxia de Friedreich, no tratamento de pacientes com idade igual ou superior a 16 anos.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

Relatório preliminar

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Omaveloxolona

Indicação: Tratamento da ataxia de Friedreich, em pacientes com idade igual ou superior a 16 anos.

Demandante: Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Introdução: A ataxia de Friedreich (AF) é uma doença genética neurodegenerativa rara, de caráter progressivo, que constitui a causa mais frequente de ataxia hereditária. O quadro clínico costuma se iniciar na infância ou adolescência e envolve principalmente alterações da coordenação motora, força muscular, sensibilidade, propriocepção e fala, com deterioração funcional progressiva. A evolução da doença pode levar à perda da capacidade de deambulação e à necessidade de cadeira de rodas em indivíduos ainda jovens. Além das manifestações neurológicas, a AF apresenta importante comprometimento multissistêmico, podendo estar associada a cardiomiopatia, diabetes mellitus, escoliose e alterações auditivas e visuais, destacando-se a cardiomiopatia entre as complicações relacionadas à mortalidade. No SUS, a assistência às pessoas com AF apresenta desafios relacionados à complexidade e à progressão da doença, bem como à ausência de um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) específico. O acompanhamento requer abordagem longitudinal e multiprofissional, com participação de diferentes especialidades de acordo com as manifestações apresentadas e o estágio da doença. Nesse contexto, a progressão das limitações motoras e o comprometimento de múltiplos sistemas podem resultar em elevada carga de doença, perda de autonomia e necessidade crescente de cuidados de saúde e suporte.

Pergunta: Omaveloxolona é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos e adolescentes (≥ 16 anos) com Ataxia de Friedreich?

Evidências clínicas: A revisão sistemática identificou quatro publicações relacionadas à avaliação da omaveloxolona em indivíduos com ataxia de Friedreich com 16 anos ou mais. As evidências compreenderam os estudos clínicos do programa MOXle, incluindo as Partes I e II, o acompanhamento de longo prazo e a comparação dos resultados dos pacientes tratados com dados do registro de história natural FACOMS. O MOXle Parte II foi o único ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com desfecho primário pré-especificado de variação do mFARS, constituindo a principal evidência confirmatória da eficácia da tecnologia. Os estudos indicaram que o tratamento com omaveloxolona pode reduzir a velocidade de progressão clínica da doença. Foram observados resultados favoráveis, ou menor deterioração ao longo do tempo, em medidas como a escala mFARS e em aspectos funcionais relacionados à mobilidade, à destreza dos membros superiores e à realização de atividades da vida diária. Os dados de seguimento prolongado apontaram para a persistência do efeito observado durante o período de acompanhamento. De forma semelhante, a comparação com os dados do FACOMS mostrou uma progressão clínica aparentemente menor entre os participantes que receberam omaveloxolona do que aquela observada na história natural da doença. Análises exploratórias indicaram ainda a possibilidade de maior benefício entre pacientes tratados em estágios mais iniciais da AF. Quanto à segurança, o perfil observado foi considerado aceitável, com predominância de eventos adversos de intensidade leve a moderada. Esses eventos foram, em geral, manejáveis e ocorreram com maior frequência no início do tratamento. Na avaliação do risco de viés, os desfechos analisados foram classificados como apresentando algumas preocupações para os desfechos de eficácia e frequência de quedas, e baixo risco de viés para o desfecho de segurança. Pela abordagem GRADE, a certeza da evidência foi considerada moderada para os desfechos avaliados. Em conjunto, os resultados sustentam um potencial benefício clínico da tecnologia no tratamento da AF, particularmente quanto à evolução funcional e à progressão da doença.

Avaliação econômica: A avaliação econômica consistiu em uma análise de custo-utilidade baseada em modelo de regressão que simulou a progressão contínua da ataxia de Friedreich por meio do escore clínico mFARS, considerando horizonte temporal de vida (lifetime), perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), custos médicos diretos e taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos. Em comparação ao cenário com ausência de tratamento específico, com melhores cuidados de suporte, a omaveloxolona apresentou ganho incremental de 0,42 anos de vida e 0,57 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ), associado a um custo incremental de R\$ 7.779.385, resultando em uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 13.662.186 por AVAQ ganho. As análises de sensibilidade determinística e probabilística indicaram consistência dos resultados, sendo os parâmetros relacionados ao efeito do tratamento, utilidades e permanência em tratamento os principais determinantes da incerteza do modelo.

Análise de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário foi conduzida para um horizonte temporal de cinco anos, utilizando a abordagem epidemiológica para estimativa da população elegível e projeção da incorporação progressiva da tecnologia no SUS. Foram considerados exclusivamente custos médicos diretos, sem aplicação de taxa de

desconto, em conformidade com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde. No cenário base, estimou-se impacto orçamentário incremental acumulado de R\$ 1.238.430.455 ao longo do período analisado. Nas análises de cenários, o impacto orçamentário no acumulado de 5 anos variou entre R\$ 741.637.564 no cenário de market share conservador e R\$ 1.733.447.460 no cenário de market share mais agressivo, conforme diferentes pressupostos de participação de mercado. Os resultados evidenciam elevado impacto orçamentário decorrente da incorporação da tecnologia no SUS, influenciado principalmente pela expansão do acesso ao tratamento na população elegível.

Recomendações internacionais: As agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde apresentam um padrão de decisão consistente quanto à omaveloxolona no tratamento da ataxia de Friedreich em pacientes ≥ 16 anos, reconhecendo o contexto de elevada necessidade clínica, porém com diferentes níveis de recomendação em função de incertezas quanto à magnitude do benefício clínico e à relação custo-efetividade. No Canadá, a CDA-AMC recomendou a incorporação sob condições, incluindo critérios de uso e necessidade de negociação de preço, refletindo reconhecimento de benefício clínico potencial, mas com incertezas relevantes. No Reino Unido, o NICE não concluiu recomendação após retirada do processo de avaliação pela empresa. Na Escócia, o SMC não recomendou a tecnologia, principalmente devido à incerteza econômica e à relação custo-efetividade desfavorável. Na França, a HAS recomendou o reembolso com classificação de benefício clínico moderado (SMR moderado), porém sem reconhecimento de benefício terapêutico adicional (ASMR V), destacando incertezas sobre a magnitude do efeito clínico e evidências econômicas. Na Austrália e em outras jurisdições não foram identificadas recomendações finais robustas de incorporação publicadas até o momento.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificadas cinco tecnologias, uma em fase 3 de pesquisa clínica (vatiquinona) e quatro em fase 2 (LX-2006, elamipretide, DT-216P2, nomlabofuspe), nenhuma com registro nas agências sanitárias para ataxia de Friedreich.

Considerações finais: As evidências disponíveis sugerem que a omaveloxolona está associada ao retardo da progressão clínica da ataxia de Friedreich, com melhora ou menor deterioração das funções neurológicas e preservação da funcionalidade ao longo do acompanhamento, quando comparada à ausência de tratamento específico, melhor cuidado de suporte. Em relação à segurança, os estudos indicaram perfil aceitável, com eventos adversos predominantemente leves ou moderados e manejáveis. Adicionalmente, a empresa informa a intenção de disponibilizar à CONITEC o programa ALLCARE, condicionado à negociação e formalização de acordo com o Ministério da Saúde, como estratégia de apoio à organização da linha de cuidado para pacientes elegíveis ao tratamento. A proposta contempla suporte organizacional, geração de evidências de mundo real e fortalecimento dos centros de referência, sem interferência na autonomia dos profissionais de saúde.

Patentes vigentes: BR112013023174 (produto (macromolécula), vigência prevista até 09/03/2032) e BR112015027012 (formulação, vigência prevista até 24/04/2034). Patente com discussão judicial em curso: BR112014026640 (produto, vigência prevista até 24/04/2033).

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 58/2026 esteve aberta durante o período de 9 a 18 de junho de 2026 e recebeu cinco inscrições. A seleção dos representantes titular e suplente ocorreu por meio de sorteio. Na ocasião, a representante titular relatou que o diagnóstico de ataxia de Friedreich ocorreu em 2023 após 10 anos dos primeiros sinais da doença. Iniciou omaveloxolona em janeiro de 2024, observando melhora da fala, marcha, tremores e disposição. Houve redução da pontuação da escala mFARS de 32/93 para 30/93. Interrompeu o tratamento por dificuldade de acesso ao medicamento em janeiro de 2026 e observa pequena piora. Considera o medicamento importante para preservar sua autonomia e retardar a progressão dos sintomas.

Discussão do Comitê de Medicamentos na apreciação inicial: Na 155ª Reunião Ordinária da Conitec, os membros do Comitê de Medicamentos discutiram os principais fundamentos relacionados à elevada incerteza econômica, destacando-se a Razão de Custo-Utilidade Incremental de R\$ 13.662.186,00/QALY no caso-base, valor significativamente superior aos limiares de custo-efetividade usualmente praticados, além do elevado impacto orçamentário incremental estimado para o SUS, superando R\$ 1,23 bilhão acumulado em cinco anos no cenário-base, com custo de desembolso superior a R\$ 540 milhões no primeiro ano. Adicionalmente, discutiu-se as limitações do conjunto de evidências clínicas, fundamentado essencialmente em desfecho substituto e em comparações não randomizadas para a sustentação de efeito no longo prazo, sem demonstração direta de ganho em sobrevida global ou superioridade estatística nos testes funcionais objetivos de mobilidade e velocidade.

Recomendação inicial da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 155ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 02 de setembro de 2026, deliberaram por maioria simples, emitir recomendação preliminar desfavorável à incorporação da omaveloxolona para o tratamento da ataxia de Friedreich em pacientes com idade igual

ou superior a 16 anos. A recomendação se baseia na elevada incerteza econômica, decorrente do alto custo por QALY e impacto orçamentário, e nas limitações das evidências clínicas quanto aos benefícios de longo prazo.

4. CONTEXTO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A ataxia de Friedreich (AF) é uma doença neurodegenerativa hereditária rara, de herança autossômica recessiva, caracterizada por comprometimento progressivo dos sistemas nervoso, musculoesquelético, cardiovascular e endócrino. A condição é causada por alterações patogênicas no gene FXN (Frataxin), localizado no cromossomo 9, que resultam em redução da expressão da proteína frataxina, essencial para a manutenção da função mitocondrial e para a homeostase intracelular do ferro. A deficiência dessa proteína desencadeia alterações metabólicas que culminam em disfunção energética celular, estresse oxidativo e morte progressiva de células particularmente dependentes do metabolismo mitocondrial, como neurônios e cardiomiócitos. (1,10,21)

A doença manifesta-se predominantemente durante a infância e adolescência, com início dos sintomas geralmente entre os 5 e 20 anos de idade, embora formas de início tardio também tenham sido descritas. O quadro clínico inicial é caracterizado principalmente por instabilidade da marcha, alterações do equilíbrio e perda progressiva da coordenação motora, manifestações decorrentes da degeneração das vias espinocerebelares, dos gânglios sensitivos dorsais e dos tratos corticoespinhais. À medida que a doença evolui, ocorre agravamento progressivo das limitações funcionais, com desenvolvimento de disartria, disfagia, fraqueza muscular, fadiga, arreflexia e comprometimento sensorial. (1,5,6,16)

A AF apresenta evolução contínua e progressiva. Em muitos pacientes, a perda da capacidade de deambulação ocorre aproximadamente 15 anos após o surgimento dos primeiros sintomas, frequentemente entre a segunda e terceira décadas de vida. Consequentemente, indivíduos ainda jovens tornam-se dependentes de dispositivos auxiliares para locomoção e, posteriormente, de cadeira de rodas, situação associada à redução substancial da autonomia funcional e da participação em atividades educacionais, profissionais e sociais. (1,7,12)

Além do comprometimento neurológico, a AF é reconhecida como uma doença multissistêmica. Alterações musculoesqueléticas são frequentes, destacando-se a escoliose, observada em aproximadamente 90% dos indivíduos com a forma clássica da doença, e o pé cavo, presente em cerca de 55% a 75% dos pacientes. Essas alterações podem agravar as limitações de mobilidade e contribuir para piora funcional ao longo da evolução clínica. (5,26)

O comprometimento dos sistemas visual e auditivo também pode ocorrer durante a evolução da doença. Entre as manifestações descritas encontram-se atrofia óptica, redução da acuidade visual, diminuição da espessura das fibras nervosas da retina e neuropatia auditiva. Adicionalmente, sintomas relacionados à degeneração de fibras nervosas periféricas, como dor neuropática e distúrbios urinários, podem estar presentes em diferentes estágios da doença. (5,27)

As manifestações cardíacas representam importante componente da carga clínica da AF. A cardiomiopatia hipertrófica, as alterações de condução cardíaca, as arritmias e a insuficiência cardíaca figuram entre as principais

complicações associadas à doença. Estudos demonstram que a disfunção cardíaca constitui a principal causa de mortalidade nesses pacientes, sendo responsável por aproximadamente 60% dos óbitos relacionados à AF. (5,13,28)

Outra manifestação sistêmica relevante é o diabetes mellitus, cuja prevalência varia entre 10% e 30% dos pacientes. O desenvolvimento dessa condição está relacionado ao comprometimento das células beta pancreáticas decorrente da deficiência de frataxina e pode contribuir para maior morbidade e pior prognóstico clínico. (5,27,29)

Do ponto de vista fisiopatológico, a maioria dos casos de AF decorre da expansão da repetição trinucleotídica GAA no primeiro íntron do gene FXN. Essa alteração está presente em aproximadamente 96% dos pacientes e resulta em redução da transcrição gênica e consequente diminuição dos níveis de frataxina. Existe correlação entre o tamanho da expansão genética e a gravidade clínica da doença, sendo observadas associações entre maior número de repetições GAA, início mais precoce dos sintomas, progressão mais rápida da incapacidade funcional e maior frequência de complicações cardíacas. (1,5,10,21,22)

A expectativa de vida dos indivíduos acometidos é substancialmente reduzida em comparação à população geral. Estudos internacionais descrevem idade média ao óbito em torno de 36 a 40 anos, sendo as complicações cardiovasculares as principais responsáveis pelos desfechos fatais. Em estudo retrospectivo envolvendo pacientes com AF, observou-se que os indivíduos que evoluíram para óbito por causas cardíacas apresentaram idade mediana de morte significativamente inferior à daqueles que morreram por outras causas. (1,5,6,10,13)

No contexto brasileiro, dados disponíveis sugerem prognóstico ainda mais desfavorável. Estudo realizado em centro especializado no estado de São Paulo estimou sobrevida média de aproximadamente 33 anos, com predominância de causas de morte relacionadas a complicações cardíacas, pulmonares e metabólicas. (2)

A AF é considerada uma doença ultrarrara. Segundo estimativas da *Friedreich's Ataxia Research Alliance* (FARA), aproximadamente 15 mil indivíduos vivem com a doença em todo o mundo. A prevalência varia de acordo com a composição genética das populações, sendo mais elevada em indivíduos de ancestralidade europeia. Estudos internacionais descrevem prevalências variando entre 0,04 e 5 casos por 100.000 habitantes, dependendo da região analisada. (10,14–17)

No Brasil, os dados epidemiológicos disponíveis são limitados. Estudo recente conduzido no estado de São Paulo estimou prevalência de aproximadamente 0,367 casos por 100.000 habitantes, enquanto levantamento realizado no Rio Grande do Sul identificou prevalência mínima de 0,2 casos por 100.000 habitantes. (16,17)

Considerando a raridade da condição, a heterogeneidade da oferta de serviços especializados e a limitada familiaridade de profissionais de saúde com doenças neurogenéticas raras, admite-se a possibilidade de subdiagnóstico da AF no país. Dados provenientes da Rede Nacional de Doenças Raras evidenciam número reduzido de diagnósticos registrados nos últimos anos, reforçando os desafios relacionados ao reconhecimento precoce e à confirmação diagnóstica da doença. (18)

Em conjunto, esses aspectos evidenciam que a ataxia de Friedreich constitui uma doença rara, progressiva, multissistêmica e altamente incapacitante, associada à redução da expectativa de vida, perda progressiva da funcionalidade e importante impacto clínico, social e assistencial para pacientes, familiares e sistemas de saúde. (3,4,7,48)

4.2 Diagnóstico e estadiamento da doença

O diagnóstico da ataxia de Friedreich (AF) representa um desafio clínico devido à raridade da doença, à heterogeneidade de suas manifestações e à sobreposição de sintomas com outras ataxias hereditárias e adquiridas. O reconhecimento precoce da condição é particularmente relevante, uma vez que possibilita a implementação de estratégias de acompanhamento e manejo das complicações associadas, além de permitir o aconselhamento genético adequado aos pacientes e seus familiares. (30)

De acordo com o consenso da *European Federation of Neurological Societies* e da *European Academy of Neurology* (EFNS/EAN), a suspeita diagnóstica deve ser considerada em pacientes que apresentem ataxia progressiva de início precoce, especialmente quando associada à presença de arreflexia, perda da sensibilidade profunda, disartria, deformidades ortopédicas, cardiomiopatia ou histórico familiar compatível com herança autossômica recessiva. A presença de irmãos afetados ou de consanguinidade familiar constitui fator adicional que aumenta a probabilidade diagnóstica. Entretanto, a ausência de antecedentes familiares não exclui a possibilidade da doença, uma vez que muitos pacientes podem não apresentar casos previamente identificados na família (30).

A investigação diagnóstica envolve inicialmente avaliação clínica detalhada, com caracterização da história natural dos sintomas, idade de início das manifestações, padrão de progressão da doença e identificação de sinais neurológicos e sistêmicos associados. A avaliação neurológica costuma evidenciar alterações de marcha e equilíbrio, dismetria, disartria, perda da propriocepção e redução ou ausência de reflexos tendinosos profundos. (5,30)

Em pacientes com suspeita clínica de AF, em casos com histórico familiar sugestivo, recomenda-se a realização de testes genéticos direcionados para identificação de alterações no gene FXN. A confirmação molecular do diagnóstico é obtida por meio da detecção da expansão da repetição trinucleotídica GAA em ambos os alelos ou pela identificação de uma expansão associada a outra variante patogênica no gene. Atualmente, o diagnóstico genético é considerado o padrão de referência para confirmação da doença. (1,21,22,30)

Além da análise genética, a investigação diagnóstica pode incluir exames laboratoriais destinados à exclusão de diagnósticos diferenciais, tais como dosagem de vitamina E, colesterol, colestanol, alfa-fetoproteína, albumina e creatina quinase. Exames neurofisiológicos, particularmente a eletroneuromiografia e os estudos de condução nervosa, podem auxiliar na caracterização do comprometimento neurológico periférico. Avaliações oftalmológicas e auditivas também são frequentemente recomendadas devido à possibilidade de acometimento desses sistemas. (30)

Nos casos em que não há histórico familiar sugestivo, as diretrizes recomendam abordagem diagnóstica mais ampla, incluindo exames de neuroimagem e investigação de causas adquiridas de ataxia antes da realização da pesquisa específica para AF. Em indivíduos com idade inferior a 45 anos e quadro clínico compatível, recomenda-se ainda a investigação de outras formas de ataxias recessivas hereditárias. (30,31)

Após a confirmação diagnóstica, torna-se necessária a avaliação abrangente do comprometimento sistêmico associado à doença. Considerando o caráter multissistêmico da AF, recomenda-se monitoramento periódico das funções cardiovascular, metabólica, musculoesquelética, auditiva e visual. Exames cardiológicos, incluindo eletrocardiograma e ecocardiograma, são particularmente importantes devido à elevada frequência de cardiomiopatia e outras complicações cardíacas observadas nessa população. (5,28)

A avaliação da gravidade da doença e do seu estadiamento funcional é realizada por meio de instrumentos clínicos padronizados. Entre as ferramentas disponíveis, destaca-se a *Friedreich's Ataxia Rating Scale* modificada (mFARS), amplamente utilizada em estudos observacionais e ensaios clínicos envolvendo pacientes com AF. (32,33)

A mFARS é composta por quatro domínios principais: coordenação dos membros superiores, coordenação dos membros inferiores, estabilidade postural e função bulbar. A pontuação total varia de acordo com o grau de comprometimento neurológico, sendo valores mais elevados associados a maior gravidade clínica e pior desempenho funcional. A escala apresenta sensibilidade para detectar alterações clínicas ao longo do tempo, permitindo monitorar a progressão da doença e avaliar o impacto de intervenções terapêuticas. (32,33)

A relevância clínica da mFARS decorre do fato de que pequenas alterações na pontuação podem refletir mudanças funcionais significativas para os pacientes. Variações discretas podem representar a transição entre marcha independente e marcha com auxílio, aumento da frequência de quedas ou maior dependência para realização de atividades cotidianas. Dessa forma, a escala é considerada um instrumento importante para acompanhamento longitudinal dos pacientes com AF. (33–37)

Outros instrumentos complementares também são empregados na avaliação funcional da doença. O *Friedreich's Ataxia Activities of Daily Living* (FA-ADL) avalia aspectos relacionados à funcionalidade e à realização das atividades da vida diária, enquanto o *Timed 25-Foot Walk Test* (T25-FW) fornece medida objetiva da capacidade de deambulação e mobilidade funcional. A utilização combinada dessas ferramentas contribui para uma avaliação mais abrangente do impacto da doença sobre os pacientes. (36,38,39)

Recentemente, foram propostas classificações baseadas na idade de início dos sintomas, permitindo estratificação dos pacientes em diferentes subgrupos clínicos. De acordo com essa classificação, a AF pode ser categorizada como de início precoce (0 a 7 anos), início típico (8 a 14 anos), início intermediário (15 a 24 anos) ou início tardio (acima de 24 anos). Evidências sugerem que o início mais precoce está associado a maior gravidade clínica, progressão mais acelerada da incapacidade e maior frequência de complicações sistêmicas. (5,28).

Adicionalmente, a empresa informa a intenção de disponibilizar à CONITEC o programa ALLCARE, condicionado à negociação e formalização de acordo com o Ministério da Saúde, como estratégia de apoio à organização da linha de cuidado para pacientes elegíveis ao tratamento. A proposta contempla suporte organizacional, geração de evidências de mundo real e fortalecimento dos centros de referência, sem interferência na autonomia dos profissionais de saúde.

4.3 Tratamento recomendado

O tratamento da ataxia de Friedreich, até recentemente, era baseado exclusivamente em medidas de suporte clínico e reabilitação, uma vez que não existiam terapias aprovadas capazes de modificar a progressão da doença. Nesse contexto, o manejo dos pacientes tem como principais objetivos retardar a perda funcional, prevenir complicações secundárias, controlar sintomas e preservar a qualidade de vida pelo maior tempo possível. (3,4,5)

A AF é uma doença complexa e multissistêmica, exigindo acompanhamento multidisciplinar contínuo. O cuidado geralmente envolve neurologistas, cardiologistas, endocrinologistas, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, fonoaudiólogos, nutricionistas, psicólogos e assistentes sociais, entre outros profissionais de saúde. A composição da equipe pode variar de acordo com o estágio da doença e as necessidades individuais de cada paciente. (3,4)

A fisioterapia constitui um dos pilares do tratamento de suporte. Programas individualizados de reabilitação buscam preservar a mobilidade, melhorar o equilíbrio, reduzir o risco de quedas e retardar a perda funcional decorrente da progressão neurológica. A terapia ocupacional contribui para manutenção da independência nas atividades da vida diária e para adaptação do ambiente domiciliar às necessidades dos pacientes. (3,4,5)

A fonoaudiologia desempenha papel importante no manejo das alterações de fala e deglutição observadas ao longo da evolução da doença. A progressão da disfagia pode exigir intervenções específicas para garantir adequada nutrição e reduzir o risco de complicações respiratórias associadas à aspiração. Em situações avançadas, pode haver necessidade de utilização de métodos alternativos de suporte nutricional. (5,16)

As manifestações ortopédicas também demandam acompanhamento especializado. A elevada frequência de escoliose e pé cavo pode requerer uso de órteses, programas de reabilitação específicos e, em determinados casos, correções cirúrgicas. Tais intervenções têm como objetivo minimizar limitações funcionais, reduzir dor e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. (5,26). O monitoramento cardiovascular constitui componente essencial da linha de cuidado da AF. Considerando a elevada prevalência de cardiomiopatia hipertrófica, arritmias e insuficiência cardíaca, recomenda-se acompanhamento cardiológico periódico com realização de exames complementares apropriados. O tratamento das complicações cardíacas segue as recomendações estabelecidas para cada condição específica. (5,13,28)

Da mesma forma, o acompanhamento metabólico é importante devido ao risco aumentado de desenvolvimento de diabetes mellitus. A identificação precoce e o manejo adequado dessa comorbidade podem contribuir para redução da morbidade associada à doença. (5,27,29). Além das intervenções direcionadas às complicações clínicas,

frequentemente torna-se necessária a utilização de tecnologias assistivas, incluindo bengalas, andadores, cadeiras de rodas e adaptações domiciliares. À medida que a incapacidade funcional progride, aumenta também a necessidade de suporte por familiares, cuidadores formais e serviços de assistência social. (3,4)

Em abril de 2025, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou a omaveloxolona para o tratamento de pacientes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 16 anos diagnosticados com ataxia de Friedreich. O medicamento atua por meio da ativação da via do fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2), mecanismo envolvido na resposta celular ao estresse oxidativo e na regulação da função mitocondrial, processos diretamente relacionados à fisiopatologia da doença. (21)

Com a aprovação da omaveloxolona, a AF passou a dispor de uma terapia farmacológica específica direcionada aos mecanismos fisiopatológicos da doença. Entretanto, mesmo diante da disponibilidade de tratamento medicamentoso, permanece necessária a manutenção de uma abordagem multidisciplinar abrangente, considerando o caráter progressivo e multissistêmico da condição. Dessa forma, as estratégias farmacológicas e não farmacológicas devem ser consideradas complementares dentro da linha de cuidado dos pacientes com ataxia de Friedreich. (3,4,5)

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Omaveloxolona é um análogo triterpenóide que atua como um potente ativador da via NRF2, um fator de transcrição que regula muitos aspectos do metabolismo celular e bioenergético, desempenhando um papel importante na restauração da função mitocondrial (54). Em pacientes com AF, observa-se redução da expressão e da atividade do NRF2, contribuindo para disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e comprometimento energético celular. A omaveloxolona liga-se seletivamente e reversivelmente a KEAP1, que normalmente inibe o NRF2, permitindo a translocação do NRF2 para o núcleo celular e a ativação da transcrição de genes-alvo relacionados à resposta citoprotetora e à homeostase celular. Apesar das evidências de sua ação, o mecanismo preciso pelo qual omaveloxolona exerce efeitos terapêuticos em pacientes com AF ainda não está completamente elucidado (54).

O medicamento recebeu registro na ANVISA em abril de 2025. Foi aprovado pelo FDA em 2023 e pela EMA em 2024, ambas com indicação para o uso de omaveloxolona no tratamento da AF em pacientes adultos e adolescentes com 16 anos ou mais. (8,9).

A descrição técnica da tecnologia encontra-se no **Quadro 1**.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Omaveloxolona
Nome comercial	SkyclarysTM®
Apresentação	Cápsulas duras opacas (50 mg), contendo 90 cápsulas no frasco.
Detentor do registro	Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.
Fabricante	Patheon Pharmaceuticals Inc., Cincinnati, Estados Unidos da América.

Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento da ataxia de Friedreich em adultos e adolescentes com ≥ 16 anos de idade.
Indicação proposta	Tratamento da ataxia de Friedreich em adultos e adolescentes com ≥ 16 anos de idade.
Posologia e forma de administração	Dose de 150 mg (3 cápsulas de 50 mg cada) uma vez ao dia, ingeridas oralmente de estômago vazio, pelo menos uma hora antes de comer ou duas horas depois de comer, devendo ser engolidas inteiras.
Patente	BR112013023174 (produto (macromolécula), vigência prevista até 09/03/2032) e BR112015027012 (formulação, vigência prevista até 24/04/2034). Patente com discussão judicial em curso: BR112014026640 (produto, vigência prevista até 24/04/2033).

Fonte: Biogen, 2025 (54). Legenda: AF: ataxia de Friedreich; EAs: eventos adversos; ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Para mais informações, consultar o Apêndice 1.

Contraindicações: Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

Cuidados e precauções: Pode causar elevação das transaminases hepáticas (ALT e AST), que devem ser monitoradas antes de iniciar o tratamento, mensalmente durante os primeiros três meses de tratamento e periodicamente a partir de então; pode causar aumento do BNP, marcador da função cardíaca, que também deve ser monitorado antes do início e durante o tratamento; pode causar alterações no colesterol, que deve ser monitorado antes e durante o tratamento, sendo as anomalias lipídicas tratadas de acordo com diretrizes clínicas.

Eventos adversos: Os EAs mais frequentes são elevação de ALT e AST, cefaleia, náusea, fadiga, diarreia, dor orofaríngea, dor lombar, espasmos musculares, síndrome gripal e diminuição do apetite.

5.4 Preço proposto para incorporação

No quadro abaixo encontra-se o preço da tecnologia proposta pelo demandante, além do preço máximo de venda ao governo com alíquota de 18% de ICMS, assim como o desconto em relação ao PMVG 18% (**Quadro 2**).

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta.

Apresentação	PMVG 18% ¹	Preço unitário proposto pelo demandante	Desconto em relação ao PMVG 18%
Cápsula dura (50 mg) ct x90	148.084,80	R\$88.850,88	40%

¹ Abreviações: PF, preço fábrica; PMVG, preço máximo de venda ao governo; Fonte: Material do demandante (p 34).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação da PICOT encontra-se no **Quadro 3**.

Quadro 3. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study design" [desenho de estudo]) elaborada pelo demandante.

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

Fonte: Dossiê do demandante (2026).

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

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

Nos critérios de inclusão, foram utilizados artigos completos publicados em periódicos. Não foram utilizados limites de idioma ou de data. A triagem dos estudos foi realizada em duas etapas por dois investigadores independentes, utilizando o software Rayyan (99) para a seleção. As discordâncias foram resolvidas por consenso, e caso fosse mantida, por um terceiro revisor. Na primeira etapa, após a remoção de duplicatas, foi realizada a leitura dos títulos e resumos das referências identificadas, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada leitura do texto completo para confirmação da elegibilidade e seleção final.

A estratégia metodológica adotada baseou-se na busca de revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) e ensaios clínicos randomizados que avaliassem o uso de omaveloxolona no tratamento da ataxia de Friedreich em pacientes com 16 anos ou mais. As buscas eletrônicas foram realizadas até junho de 2025 nas bases Cochrane Library, MEDLINE (via PubMed), LILACS e Embase, sem restrição de idioma ou período de publicação. Complementarmente, foram consultados sites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas, além de ferramentas de busca online como o Google, e realizadas buscas manuais em referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas.

Como critérios de inclusão, consideraram-se estudos publicados na íntegra correspondentes a revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise), ensaios clínicos randomizados de fase II e/ou III e ensaios clínicos que incluíssem pacientes com 16 anos ou mais, diagnosticados com ataxia de Friedreich e em uso de omaveloxolona. Foram excluídos estudos observacionais (incluindo casos-controle), revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos pré-clínicos em modelos animais, ensaios de fase I e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

O processo de seleção foi conduzido por dois revisores independentes, em duas etapas, triagem por título/resumo seguida de leitura do texto completo, com previsão de arbitragem por um terceiro revisor em caso de divergência. A extração dos dados seguiu o mesmo modelo de dupla revisão com resolução de conflitos por um terceiro avaliador, contemplando variáveis como autor, ano, país de condução do estudo (quando aplicável), desenho do estudo, população, intervenção, comparadores, desfechos, resultados e limitações, sintetizados de forma narrativa. Essas etapas foram operacionalizadas com apoio dos programas JabRef® e Microsoft® Excel®.

A avaliação do risco de viés seguiu as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, com aplicação de instrumentos específicos conforme o desenho de cada estudo: AMSTAR-2 para revisões sistemáticas, Cochrane RoB 2.0 para ensaios clínicos randomizados, Newcastle-Ottawa ou ROBINS-I para estudos observacionais de coorte com grupo comparador, JBI para estudos quasi-experimentais e para coortes sem comparador. Assim como na extração, essa avaliação foi realizada por dois revisores, com participação de um terceiro em caso de discordância.

Por fim, a qualidade (ou força) da evidência foi avaliada por meio do sistema GRADE, considerando aspectos que podem elevar ou reduzir a confiança nos achados sobre o efeito da intervenção nos desfechos avaliados, também com dupla avaliação e resolução de divergências por um terceiro revisor.

6.1.1 Resultados da busca

A busca resultou na identificação de um total de 163 publicações (Apêndice 2). Após a exclusão das duplicatas e leitura de título e resumo, a aplicação dos critérios de elegibilidade resultou na seleção de oito estudos para leitura de texto completo. Quatro publicações foram selecionadas para inclusão (**Figura 1**).

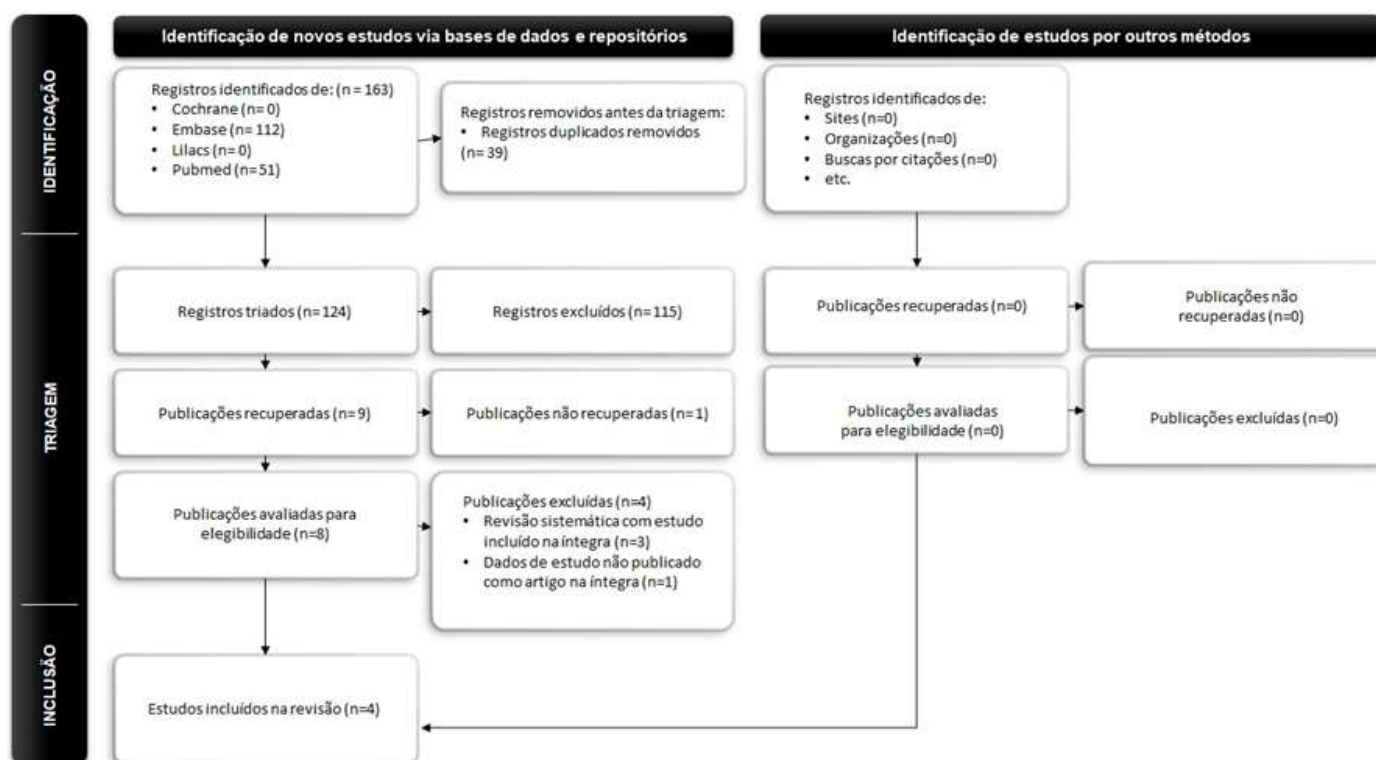


Figura 1 - Fluxograma PRISMA de seleção das evidências. Fonte: dossiê do demandante (p. 52)

6.1.2 Caracterização dos estudos incluídos

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

Foram incluídos estudos pertencentes ao programa de desenvolvimento clínico MOXIe, que avaliou a eficácia, a segurança e os efeitos de longo prazo da omaveloxolona em pacientes com ataxia de Friedreich (AF), abrangendo diferentes fases de investigação clínica. O programa compreende dois ensaios clínicos de fase II, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, denominados MOXIe Parte I e MOXIe Parte II (64,65), além de um estudo de extensão aberta de longo prazo (66) e de uma análise comparativa utilizando controle externo, baseada em dados de história natural (65).

O MOXIe Parte I (64) consistiu em um ensaio clínico de fase II, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com duração de 12 semanas, cujo objetivo foi avaliar a segurança, a tolerabilidade e a atividade farmacodinâmica da omaveloxolona em diferentes doses. Os resultados desse estudo subsidiaram a definição da dose de 150 mg/dia selecionada para avaliação confirmatória na etapa subsequente.

O MOXIe Parte II (65) foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com duração de 48 semanas, que avaliou a eficácia e a segurança da omaveloxolona na dose de 150 mg/dia em pacientes com AF. O

desfecho primário foi a variação da pontuação na escala modificada de avaliação da ataxia de Friedreich (mFARS), instrumento validado para mensurar a progressão funcional da doença. Este estudo constitui a principal evidência confirmatória de eficácia do programa clínico.

Após a conclusão do MOXle Parte II, os pacientes elegíveis foram incluídos em um estudo de extensão aberta (66), no qual todos passaram a receber omaveloxolona na dose de 150 mg/dia. Para as análises, os participantes foram estratificados de acordo com a alocação original no estudo randomizado, constituindo dois grupos: omaveloxolona–omaveloxolona, composto por pacientes que permaneceram em tratamento desde o estudo duplo-cego, e placebo–omaveloxolona, formado por pacientes inicialmente alocados ao placebo que iniciaram o tratamento ativo na fase de extensão. Esse delineamento permitiu a realização de análises do tipo delayed-start, com o objetivo de investigar a persistência do efeito terapêutico e explorar evidências de potencial modificação da progressão da doença.

Adicionalmente, foi incluído o estudo de Lynch et al. (2024) (65), que realizou uma análise comparativa utilizando pareamento por escore de propensão (propensity score matching) entre pacientes participantes da extensão aberta do MOXle e indivíduos provenientes do registro de história natural FACOMS. O pareamento foi realizado com base em variáveis prognósticas relevantes, incluindo idade, idade de início da doença, escore basal de mFARS, sexo e capacidade de marcha, com o objetivo de reduzir diferenças basais entre os grupos e aumentar a comparabilidade das populações.

O FACOMS consiste em um estudo longitudinal multicêntrico de história natural da AF, que reúne mais de 1.000 pacientes acompanhados por meio de avaliações anuais padronizadas, incluindo a aplicação das escalas FARS/mFARS, exame neurológico e medidas de qualidade de vida. A disponibilidade de um banco de dados robusto, associada à sobreposição temporal entre os estudos, fundamentou sua utilização como controle externo para comparação da evolução clínica observada nos pacientes da extensão aberta do programa MOXle (65).

A **Tabela 1** mostra um breve resumo sobre todos os artigos e variáveis pesquisadas.

Tabela 1- Caracterização dos estudos incluídos.

Autor, data	Lynch, 2019 (64)	Lynch, 2021 (65)	Lynch, 2023 (66)	Lynch, 2024 (67)
Locais de condução do estudo	Multicêntrico	Multicêntrico	Multicêntrico	Multicêntrico
Fontes de financiamento	Reata Pharmaceuticals	Reata Pharmaceuticals	Sem financiamento	Reata Pharmaceuticals
Desenho do estudo	ECR de fase II duplo-cego (MOXIe Parte I)	ECR de fase II duplo-cego (MOXIe Parte II)	EC aberto de extensão do estudo MOXIe II	Comparação utilizando análise de escore de propensão
População	Pacientes com idade 16 e 40 anos, com diagnóstico de AF confirmado geneticamente, e pontuação ≥ 10 e ≤ 80 pela mFARS, além de ser capazes de completar o TEM	Pacientes com idade entre 16 e 40 anos, com diagnóstico de AF confirmado geneticamente, e com pontuação ≥ 20 e ≤ 80 pela mFARS, além de serem capazes de completar o TEM	Pacientes do MOXIe II (65) que finalizaram todo o período de acompanhamento de 48 semanas e de 52 semanas	Pacientes do estudo de extensão do MOXIe II e pacientes do estudo FACOMS
Intervenção e comparadores	Omaveloxolona diferentes doses (n = 52) Placebo (n = 17)	Omaveloxolona 150 mg (n = 51) Placebo (n = 52)	Omav-omav (n = 34) Placebo-omav (n = 39)	Omaveloxolona 150 mg (n= 136) Sem omaveloxolona (n= 136)
mFARS	<u>Sem pés cavos - variação média do baseline até a semana 12 $\pm$ EP (IC 95%)</u> Placebos (todos): $-1,6 \pm 1,1$ (-3,9 a 0,7), p-valor = 0,17 Omaveloxolona (todos): $-3,7 \pm 0,5$ (-4,4 a -2,1); p-valor <0,001 <u>Variação entre os grupos, $\pm$ EP (IC 95%)</u> $-1,7 \pm 1,3$ (-4,2 a 0,9); p-valor =0,19 <u>Com pés cavos - variação média do baseline até a semana 12 $\pm$ EP (IC 95%)</u> Placebos (todos): $-1,2 \pm 1,0$ (-3,4 a 0,9); p-valor = 0,25 Omaveloxolona (todos): $-1,5 \pm 0,7$ (-2,9 a -0,2); p-valor = 0,03 <u>Variação entre os grupos, $\pm$ EP (IC 95%)</u> $-0,3 \pm 1,2$ (-2,9 a 2,2); p-valor =0,81	<u>FAS - variação média do baseline até a semana 48 $\pm$ EP (IC 95%)</u> Omaveloxolona: $-1,55 \pm 0,69$ (-2,93 a -1,18); df = 72,6 Placebo: $0,85 \pm 0,64$ (0,43 a -2,13); df = 67,8 Diferença média: $-2,40 \pm 0,96$ (-4,31 a -0,5); p-valor = 0,014 <u>ARP - diferença média entre grupos $\pm$ EP (IC 95%)</u> $-1,93 \pm 0,90$ (-3,7 a -0,15); p-valor =0,034 Omaveloxolona: melhora de -2,83 pontos (p-valor = 0,0068)	<u>Diferença média dos mínimos quadrados entre os grupos - FAS</u> Semana 48 = $-2,17$ (EP: 1,089); p-valor = 0,0471 Semana 72: $-2,91$ (EP: 1,437); p-valor = 0,0433). <u>Diferença média dos mínimos quadrados entre os grupos - ARP</u> Semana 48: $-1,81$ (EP: 1,057) Semana 72: $-2,17$ (EP: 1,382)	<u>Alteração média na mFARS em relação ao baseline – ano 3</u> <u>População agrupada</u> Diferença: $-3,61$ (EP: 0,93); p-valor= 0,0001 Alteração média na mFARS em relação ao baseline – ano 2 <u>População agrupada</u> Diferença: $-3,41$ (EP: 0,84); p-valor < 0,001 Placebo-omav Diferença: $-3,06$ (EP: 0,97); p-valor=0,0017 Omav-omav Diferença: $-2,47$ (EP: 1,60); p-valor=0,13
PGIC	---	Alteração média a partir do baseline	---	--

		até semana 48 Omaveloxolona: 3,90 Placebo: 4,33 Diferença média entre grupos: -0,43, p-valor= 0,13		
CGIC	---	<u>Alteração média a partir do baseline até semana 48</u> Omaveloxolona: 3,93 Placebo: 4,06 Diferença média entre grupos: -0,13;p-valor= 0,52	---	--
9-HPT	<u>Omaveloxolona versus placebo – 12 semanas</u> Dominante: p-valor= 0,20 Não-dominante: p-valor= 0,89	<u>Alteração média a partir do baseline até semana 48 ± EP</u> Omaveloxolona: -0,0014 ± 0,0007 (p-valor = 0,04) Placebo: -0,0001 ± 0,0006 Diferença média entre grupos ± EP: -0,0013 ± 0,0009	---	--
T25-FW	<u>Omaveloxolona versus placebo – 12 semanas</u> p-valor= 0,64	<u>Alteração média a partir do baseline até semana 48 ± EP</u> Omaveloxolona: -0,0169 m/s ± 0,0056 (p-valor = 0,004) Placebo: -0,0226 m/s ± 0,0053 (p-valor < 0,0001) Diferença média entre grupos ± EP: 0,0058 m/s ± 0,0075 (IC 95%: -0,009 a 0,021); p-valor não significativo	---	--
FA-ADL (QVRS)	<u>Omaveloxolona versus placebo – 12 semanas (SF-36)</u> p-valor= 0,19	<u>Alteração média a partir do baseline até semana 48 ± EP</u> Omaveloxolona: -0,17 ± 0,450 (p-valor = 0,71) Placebo: 1,14 ± 0,42 (p-valor = 0,009) Diferença média entre grupos ± EP: -1,30 ± 0,629 (IC 95%: -2,54 a -0,06); p-valor = 0,04		
Frequência de quedas	---	<u>Mediana (intervalo)</u> Omaveloxolona: 3 (1 a 89) Placebo: 8,5 (0 a 131) Diferença média entre os grupos ± EP: 0,30 ± 0,292; p-valor= 0,30		

Teste de esforço máximo	<u>Varição média da carga de trabalho máxima do <i>baseline</i> até a semana 12 ± EP (IC 95%)</u> Omaveloxolona: 2,8 ± 1,4 (0,0 a 5,6); p-valor = 0,046 Placebo: 3,7 ± 2,5 (-1,3 a 8,7), p-valor = 0,15 <u>Varição entre os grupos ± EP (IC 95%)</u> -0,9 ± 2,9 (-6,7 a 4,9); p-valor = 0,77	<u>Alteração média da carga de trabalho máxima do <i>baseline</i> até semana 48 ± EP</u> Omaveloxolona: 0,03 ± 0,035 Placebo: 0,090 ± 0,033 (p-valor = 0,005) Diferença média entre grupos ± EP: -0,06 ± 0,049		
Segurança	EAs <u>Infeções do trato respiratório superior, n° de relatos (%)</u> Omaveloxolona: 21 (40) Placebo: 1 (6) <u>Dor de cabeça, n° de relatos (%)</u> Omaveloxolona: 9 (17) Placebo: 1 (6)	EAs <u>Qualquer EA, n° de relatos (%)</u> Omaveloxolona: 51 (100) Placebo: 52 (100) <u>Qualquer EA grave, n° de relatos (%)</u> Omaveloxolona: 5 (10) Placebo: 3 (6)	Omaveloxolona-omaveloxolona: 40 (93) Placebo-omaveloxolona: 103(97,2) Qualquer EA grave, n° de relatos (%) Omaveloxolona-omaveloxolona: 5 (11,6) Placebo-omaveloxolona: 8 (7,5)	

Fonte: dossiê do demandante (pág. 54-58).

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

6.1.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

O conjunto de evidências disponível é composto por quatro publicações referentes ao programa de desenvolvimento clínico da omaveloxolona: o estudo MOXle Parte I, ECR de fase II (Lynch, 2019) (64); o MOXle Parte II, ECR de fase II (Lynch, 2021) (65); a extensão aberta do MOXle (Lynch, 2023) (66); e uma comparação de propensão entre a população de extensão do MOXle e dados de história natural da doença provenientes do estudo FACOMS (Lynch, 2024) (68). Os desfechos de eficácia avaliados nesses estudos abrangem a progressão da doença (mFARS), medidas de desempenho funcional e de esforço físico (TEM, 9-HPT, T25-FW), frequência de quedas e qualidade de vida (SF-36, FA-ADL, CGIC e PGIC), os quais são descritos a seguir.

No MOXle Parte II (65), com desenho de 48 semanas, o tratamento com omaveloxolona resultou em diferença média de -2,40 pontos no mFARS em favor do grupo ativo em relação ao placebo (IC 95%: -4,31 a -0,5; $p = 0,014$), com melhora consistente em todos os domínios da escala. Esse resultado foi corroborado pela análise de sensibilidade na população ARP (diferença de -1,93 pontos; IC 95%: -3,7 a -0,15; $p = 0,034$) e por uma análise post hoc, que mostrou efeito ainda maior (-2,83 pontos; $p = 0,0068$). A proporção de pacientes que apresentou melhora clinicamente relevante no mFARS foi maior no grupo omaveloxolona (47%) do que no placebo (27%), com razão de melhora de 1,75, e a proporção de pacientes com piora clínica foi menor no grupo ativo (21% versus 44%). (

Figura 2).

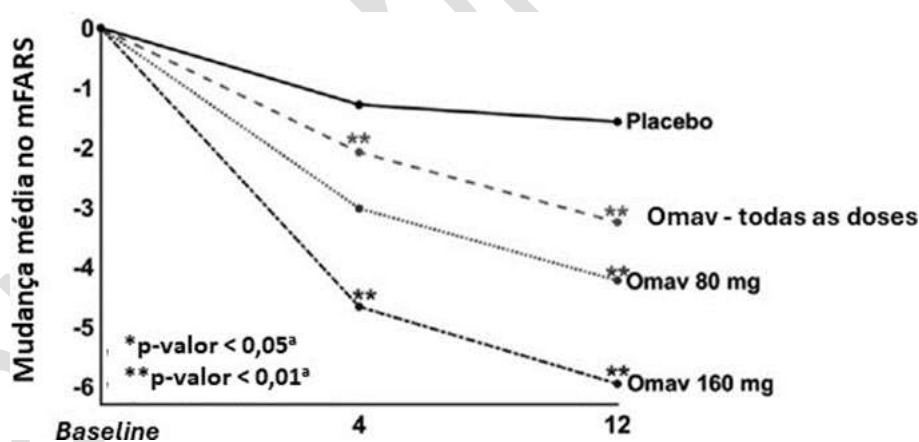


Figura 2. Alteração média do mFARS ao longo do tempo. Fonte: adaptado de Lynch, 2019 (64).

Fonte: dossiê do demandante (pág. 63)

A extensão aberta do MOXle (66) permitiu avaliar a manutenção desse efeito a longo prazo. O teste de não inferioridade confirmou que a diferença de mFARS observada na fase placebo-controlada (diferença de mínimos quadrados de -2,17; $p = 0,0471$) foi preservada ao final do período de início tardio (diferença de -2,91; $p = 0,0433$). As inclinações anualizadas de progressão do mFARS na fase de extensão (0,45 para o grupo omaveloxolona-omaveloxolona e 0,76 para o grupo placebo-omaveloxolona) permaneceram inferiores ao agravamento esperado pela história natural da

doença, estimado em cerca de dois pontos por ano, sem evidência de convergência entre os grupos que iniciaram o tratamento mais cedo ou mais tarde.

A comparação de propensão com o estudo de história natural FACOMS (68) reforçou esses achados em um horizonte temporal mais longo e permitiu avaliar a progressão da doença ano a ano. Já no primeiro ano de acompanhamento, a população agrupada tratada com omaveloxolona apresentou alteração de mFARS significativamente menor do que a população-controle pareada (diferença de -2,10; IC 95% aproximado: -3,69 a -0,51; $p = 0,010$), diferença que se ampliou no segundo ano (-3,41; $p < 0,001$) e se manteve no terceiro ano de acompanhamento (**Tabela 2**), configurando um padrão de afastamento progressivo entre as curvas de progressão dos grupos tratado e não tratado, compatível com modificação sustentada do curso da doença.

Tabela 2- Evolução da diferença de mFARS entre a população agrupada do MOXIe (Match 1) e a população pareada de história natural (FACOMS) ao longo de 3 anos de acompanhamento.

Momento de avaliação	Diferença no mFARS (EP)	Redução da progressão	Valor de p
1º ano	-2,10 (0,81)	—	0,010
2º ano	-3,41 (0,84)	—	< 0,001
3º ano (desfecho primário)	-3,61 (0,93)	55%	0,0001

Fonte: adaptado de Lynch, 2024 (68). EP: erro padrão

Padrão semelhante de benefício progressivo e sustentado foi observado nas populações do Match 2 (placebo-omaveloxolona) e do Match 3 (omaveloxolona-omaveloxolona), que, no terceiro ano de acompanhamento, apresentaram reduções de 56% e 61% na progressão do mFARS em relação às respectivas populações-controle pareadas por história natural (**Tabela 3**), com diferenças já significativas desde o primeiro ano de acompanhamento na maior parte das comparações.

Tabela 3- Redução da progressão do mFARS no 3º ano de acompanhamento, população MOXIe versus população pareada de história natural (FACOMS), segundo os três pareamentos realizados.

Comparação	N (MOXIe / FACOMS)	Diferença no mFARS (EP)	Redução da progressão	Valor de p
Match 1 (população agrupada)	136 / 136	-3,61 (0,93)	55%	0,0001
Match 2 (placebo-omaveloxolona)	95 / 95	-4,09 (1,05)	56%	0,0001
Match 3 (omaveloxolona-omaveloxolona)	41 / 41	-3,76 (1,82)	61%	0,04

Fonte: adaptado de Lynch, 2024 (68). EP: erro padrão. Dossiê do demandante pág. 74.

É importante ressaltar que nenhum dos quatro estudos avaliados teve a mortalidade ou a sobrevida global como desfecho pré-especificado, tampouco delineamento ou tempo de seguimento adequados para esse fim. A única

informação relacionada disponível é a ausência de óbitos relatados ao longo da extensão aberta do MOXle (66), um achado de segurança, descritivo e não comparativo, e não uma análise formal de sobrevida. Dessa forma, eventual ganho em sobrevida atribuído à omaveloxolona, pouco explorado pelo demandante, não é demonstrado diretamente pela evidência disponível, mas apenas inferido de forma indireta, a partir do pressuposto de que a desaceleração da progressão funcional mensurada pelo mFARS se traduziria, no longo prazo, em menor mortalidade. Essa extrapolação depende da validação do mFARS como desfecho substituto (surrogate) para sobrevida na AF, validação essa que não foi estabelecida nos estudos incluídos nesta revisão, o que introduz incerteza adicional relevante para a avaliação do benefício clínico real da tecnologia.

A

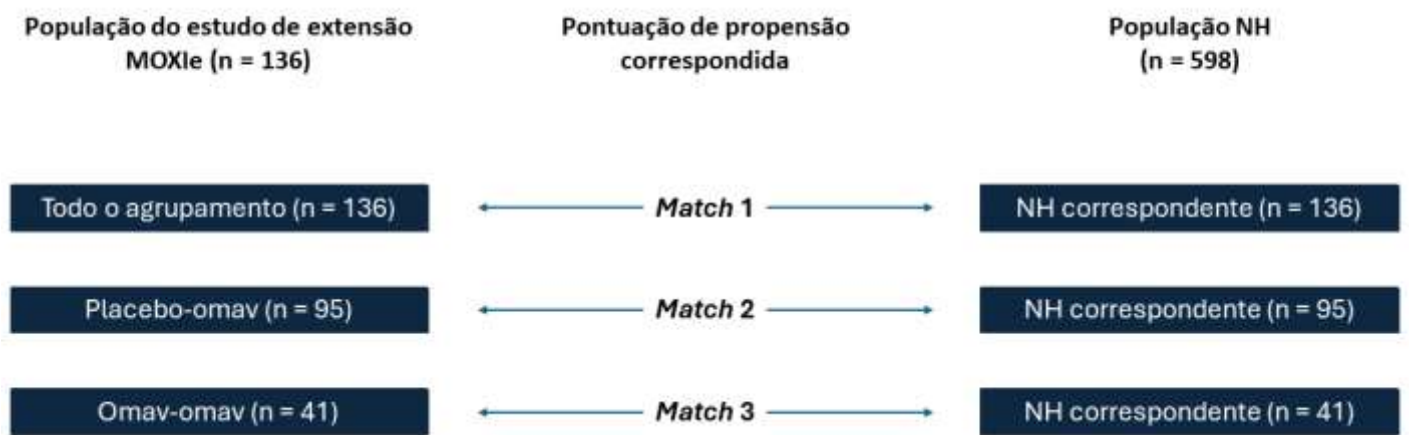


Figura 3 apresenta as diferenças que já se mostravam significativas desde o primeiro ano de acompanhamento na maior parte das comparações.



Figura 3. Diagrama das populações incluídas na análise primária de comparação com história natural.

Fonte: Adaptado de Lynch, 2024 (68). (dossiê do demandante pág. 73)

6.1.3.1 Desempenho funcional e teste de esforço máximo

No MOXle Parte I (64), o desfecho primário de eficácia — carga de trabalho máxima no teste de esforço máximo (TEM) — não atingiu diferença estatisticamente significativa entre os grupos na população total ($0,9 \pm 2,9$ W). Entretanto,

ao estratificar os pacientes segundo a presença ou não de pés cavos, observou-se que, entre os indivíduos sem essa condição tratados com 160 mg/dia, a carga de trabalho máxima aumentou significativamente em relação ao baseline (variação de 11,5; IC 95%: 1,1 a 21,9; $p = 0,03$), com melhora superior à do grupo placebo também nos testes T25-FW e no TEM nesse subgrupo. Na população total, entretanto, não houve diferença significativa entre omaveloxolona e placebo nos testes de 9-HPT (mão dominante: $p = 0,20$; não dominante: $p = 0,89$), T25-FW ($p = 0,64$) ou no teste de acuidade visual ($p = 0,93$) ao final de 12 semanas.

No MOXle Parte II (65), o grupo omaveloxolona apresentou melhora intragrupo no tempo de execução do 9-HPT ($p = 0,04$) e do T25-FW ($p = 0,004$) entre o baseline e a semana 48; contudo, essas melhorias não foram estatisticamente superiores às observadas no grupo placebo (diferenças entre grupos com $p = 0,18$ e $p = 0,46$, respectivamente). Da mesma forma, não houve diferença significativa entre os grupos quanto à carga de trabalho máxima ao final do tratamento (Tabela 4). Esses resultados indicam que, embora a omaveloxolona retarde a progressão da doença mensurada pelo mFARS, o benefício não se traduziu, no período avaliado, em ganho funcional objetivamente mensurável nesses testes específicos de desempenho motor.

6.1.3.2 Frequência de quedas e Qualidade de vida e impressão global de mudança

No MOXle Parte II (65), a frequência de quedas relatada pelos pacientes ao longo do estudo foi numericamente maior no grupo placebo (mediana de 8,5 quedas; variação de 0 a 131) do que no grupo omaveloxolona (mediana de 3,0 quedas; variação de 1 a 89), porém essa diferença não atingiu significância estatística (diferença de $0,30 \pm 0,292$; $p = 0,30$) (Tabela 3). A ampla variação observada em ambos os grupos, associada ao caráter autorrelatado desse desfecho, limita a robustez da estimativa e a interpretação de seu real impacto clínico.

No MOXle Parte I (64), a qualidade de vida avaliada pelo instrumento genérico SF-36 não apresentou diferença significativa entre omaveloxolona e placebo ao final de 12 semanas ($p = 0,19$). Já no MOXle Parte II (65), o instrumento específico para a doença (FA-ADL, Friedreich Ataxia – Activities of Daily Living) mostrou diferença estatisticamente significativa a favor da omaveloxolona (diferença de $-1,30 \pm 0,629$; $p = 0,04$), corroborada por análise post hoc ajustada por covariáveis (mFARS e histórico de cardiomiopatia), que apontou efeito ainda maior na semana 48 ($-1,50$ pontos; $p = 0,020$).

As escalas de impressão global de mudança avaliadas pelo médico (CGIC) e pelo paciente (PGIC) não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos na semana 48 (diferença média de $-0,13$ para CGIC, $p = 0,52$, e de $-0,43$ para PGIC, $p = 0,13$). Ainda assim, as variações de CGIC e PGIC apresentaram correlação positiva e estatisticamente significativa com as variações de mFARS ($r = 0,47$ e $r = 0,44$, respectivamente; $p < 0,0001$ para ambas), sugerindo que, embora sem significância estatística isolada, essas escalas se movem na mesma direção do desfecho primário de eficácia.

Tabela 4- Desfechos secundários de desempenho funcional, quedas e qualidade de vida no MOXle Parte II (análise post hoc, baseline até 48 semanas).

Desfecho	Placebo (n = 42)	Omaveloxolona (n = 40)	Valor de p (entre grupos)
9-HPT (1/s), variação média	-0,0001 ± 0,0006	-0,0014 ± 0,0007	0,18
T25-FW (1/s), variação média	-0,0226 ± 0,0053	-0,0169 ± 0,0056	0,46
Frequência de quedas, mediana (mín-máx)	8,5 (0-131)	3,0 (1-89)	0,30
Pico de trabalho (W/kg), variação média	0,090 ± 0,033	0,03 ± 0,035	0,22
FA-ADL, variação média	1,14 ± 0,42	-0,17 ± 0,450	0,04
CGIC, média final	4,06	3,93	0,52
PGIC, média final	4,33	3,90	0,13

Fonte: adaptado de Lynch, 2021 (65). 9-HPT: nine-hole peg test; T25-FW: timed 25-foot walk; FA-ADL: Friedreich Ataxia – Activities of Daily Living; CGIC: Clinician Global Impression of Change; PGIC: Patient Global Impression of Change. Dossiê do demandante pág. 65.

Em conjunto, os dados disponíveis sugerem que o efeito da omaveloxolona é consistente e robusto para o desfecho de progressão da doença (mFARS), reproduzido em diferentes desenhos de estudo e mantido por até três anos de acompanhamento. Já para os desfechos de desempenho funcional objetivo (9-HPT, T25-FW, carga de trabalho máxima) e para as escalas de impressão global de mudança (CGIC, PGIC), não houve superioridade estatística consistente da omaveloxolona em relação ao placebo, e a frequência de quedas, embora numericamente favorável ao tratamento, também não atingiu significância estatística. Por outro lado, a qualidade de vida específica da doença (FA-ADL) mostrou benefício estatisticamente significativo. Esse padrão sugere que o benefício mais consistente do tratamento se concentra na progressão da doença mensurada pelo mFARS, enquanto os desfechos funcionais e de qualidade de vida genérica carecem de evidência mais robusta, provavelmente em decorrência do tempo de acompanhamento limitado e do tamanho amostral reduzido, inerente a uma doença rara.

6.1.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

O perfil de segurança da omaveloxolona foi avaliado de forma consistente ao longo dos quatro estudos que compõem o corpo de evidência. No MOXIe Parte I (64), os eventos adversos (EA) ocorreram em ≥ 10% dos pacientes e foram, no geral, de intensidade leve, com maior frequência de infecções do trato respiratório superior (40% no grupo omaveloxolona versus 6% no placebo) e de nasofaringite (14% versus 0%). Apenas um paciente tratado com omaveloxolona (na dose de 40 mg/dia) foi descontinuado por desenvolver erupção cutânea, enquanto no grupo placebo houve uma descontinuação por retirada de consentimento; dois EA graves foram relatados, ambos no grupo placebo (abstinência de benzodiazepínicos e queimadura de 3º grau), sem relação com o tratamento experimental.

No MOXIe Parte II (65), EA de qualquer tipo foram relatados por praticamente todos os pacientes em ambos os grupos (100% em cada braço), porém os EA graves foram numericamente mais frequentes no grupo omaveloxolona (10%, cinco pacientes) do que no placebo (6%, três pacientes), com quatro descontinuações por EA grave no grupo ativo contra duas no placebo. Os eventos mais comuns associados ao tratamento, em frequência acima do grupo placebo, incluíram

aumento de ALT (12% versus 2%), aumento de AST (12% versus 0%), náusea (10% versus 6%) e artralgia (10% versus 0%), sendo que a grande maioria dos EA se concentrou nas primeiras 12 semanas de tratamento, período compatível com o desenvolvimento de tolerabilidade ao fármaco; na segunda metade do acompanhamento, os EA tornaram-se menos frequentes e com ocorrência semelhante entre os grupos.

Tabela 5-Eventos adversos (EA) gerais e graves reportados no MOXIe Parte II.

Evento	Placebo (n = 52)	Omaveloxolona (n = 51)
Qualquer EA	52 (100%)	51 (100%)
Qualquer EA grave	3 (6%)	5 (10%)
Descontinuação por EA	2 (4%)	4 (8%)
Aumento de ALT	1 (2%)	19 (37%)
Náusea	7 (14%)	17 (33%)
Dor de cabeça	13 (25%)	19 (37%)
Dor abdominal	3 (6%)	11 (22%)
Fadiga	7 (14%)	11 (22%)
Diarreia	5 (10%)	10 (20%)

Fonte: adaptado de Lynch, 2021 (65). ALT: alanina aminotransferase. Dossiê do demandante pág. 67.

Na extensão aberta do estudo (66), com maior tempo de exposição e amostra ampliada (149 pacientes), o perfil de segurança manteve-se estável: EA de qualquer tipo foram relatados por 96% dos pacientes e EA graves por 8,7%, sem que nenhum deles fosse considerado relacionado ao tratamento ou levasse à descontinuação, e sem nenhum óbito relatado. Entre os eventos mais frequentes ($\geq 10\%$ dos pacientes em qualquer grupo) destacaram-se o aumento de ALT (18,8% no total, mais concentrado no grupo placebo-omaveloxolona), infecção por coronavírus (18,8%), cefaleia (18,1%), infecção do trato respiratório superior (16,8%) e náusea (16,1%). Os EA graves considerados relacionados ao tratamento foram raros e isolados (um caso de insuficiência cardíaca congestiva e um de taquicardia sinusal), sem um padrão consistente de toxicidade cardíaca ou hepática grave ao longo do período avaliado.

De modo geral, o perfil de eventos adversos observado nos quatro estudos é compatível com o já descrito para a classe terapêutica dos ativadores da via Nrf2, sendo majoritariamente leve a moderado, autolimitado, concentrado no início do tratamento e sem sinais de toxicidade cumulativa relevante ao longo de até 144 semanas de acompanhamento. Ainda assim, o aumento discreto na frequência de EA graves no grupo ativo durante a fase placebo-controlada, e a elevação recorrente de transaminases hepáticas observada em diferentes estudos, justificam monitoramento clínico e laboratorial continuado durante o uso do medicamento.

6.1.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A convergência de resultados entre estudos com desenhos distintos, ensaio clínico randomizado placebo-controlado, extensão aberta de longo prazo e comparação de propensão com dados de história natural (64,65,66,68), fortalece a plausibilidade de um efeito favorável e duradouro da omaveloxolona sobre a progressão da AF, avaliada por um desfecho clínico relevante e amplamente validado na literatura (mFARS). A robustez metodológica da comparação de longo prazo é adicionalmente sustentada pela adequada delimitação e pareamento das populações analisadas entre as coortes do MOXIe e do FACOMS, o que reduz, embora não elimine, o risco de viés de confusão inerente a comparações não randomizadas (68).

Por outro lado, os desfechos de desempenho funcional objetivo (9-HPT, T25-FW e carga de trabalho máxima no TEM), a frequência de quedas e as escalas de impressão global de mudança (CGIC e PGIC) não mostraram diferença estatisticamente significativa entre omaveloxolona e placebo, o que introduz incerteza quanto à tradução do benefício observado no mFARS em ganhos funcionais e perceptíveis pelo paciente e pelo médico no curto e médio prazo. Já a qualidade de vida específica da doença (FA-ADL) apresentou melhora estatisticamente significativa, sinalizando algum benefício percebido pelo paciente nas atividades diárias, ainda que a qualidade de vida genérica (SF-36) não tenha mostrado o mesmo resultado.

Em relação à segurança, o perfil observado é predominantemente leve e sem sinais de toxicidade grave persistente ao longo do acompanhamento disponível, mas com maior frequência de EA graves no grupo tratado durante a fase placebo-controlada (10% versus 6%) e elevações recorrentes de transaminases hepáticas em diferentes estudos, o que exige monitoramento clínico e laboratorial continuado, sobretudo nas primeiras 12 semanas de uso, período de maior concentração de eventos.

Ponderando o conjunto dos achados, o balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis indica ser favorável à omaveloxolona: o benefício sobre a progressão da doença é consistente entre estudos, dose-dependente e mantido por até 144 semanas de acompanhamento, refletindo-se em um desfecho clinicamente relevante (mFARS) para uma condição neurodegenerativa progressiva, rara e sem alternativas terapêuticas específicas aprovadas, com adicional sinal favorável em qualidade de vida específica da doença. Os eventos adversos identificados, por sua vez, são majoritariamente administráveis, não resultaram em óbitos e não configuraram sinal consistente de toxicidade cumulativa grave.

Entretanto, esse balanço favorável apoia-se essencialmente em um desfecho substituto: não há demonstração direta de redução de mortalidade ou de ganho em sobrevida global associado ao tratamento, e o eventual benefício em sobrevida, pouco explorado pelo próprio demandante, decorre apenas de forma indireta, por extrapolação do efeito sobre a progressão funcional da doença, sem validação desse desfecho como substituto de sobrevida na AF.

Também a ausência de benefício estatisticamente significativo nos desfechos de desempenho funcional objetivo, na frequência de quedas e nas escalas de impressão global de mudança reduz a certeza quanto à magnitude do benefício clínico percebido pelos pacientes e médicos, sendo esse aspecto uma limitação relevante a ser considerada no balanço geral.

Some-se a isso o tamanho amostral reduzido dos estudos (compatível com o caráter raro da doença), a natureza aberta e não controlada das análises de longo prazo a partir da 48ª semana, e a dependência de comparações indiretas por pareamento de propensão para a avaliação do benefício sustentado além do período placebo-controlado. Esses fatores reforçam a necessidade de cautela na extrapolação dos resultados e de monitoramento contínuo de segurança e de desfechos funcionais e de qualidade de vida na prática clínica, sem, contudo, descaracterizar o sinal consistente de benefício sobre a progressão da doença observado nos quatro estudos avaliados (64,65,66,68).

6.1.6 Análise de risco de viés

A avaliação do risco de viés realizada pelo demandante, do ECR MOXIe parte II, foi conduzida por meio da ferramenta RoB 2.0, que contempla os domínios processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados faltantes do desfecho, mensuração do desfecho, seleção do resultado reportado e viés geral, sendo classificados em alto risco de viés, baixo risco de viés ou com algumas preocupações.

O estudo apresentou classificação de algumas preocupações para os desfechos de eficácia: mFARS, PGIC, CGIC, T25-FW, FA-ADL e de frequência de quedas. Essa avaliação decorreu principalmente do domínio relativo a desvios da intervenção, uma vez que tais desfechos foram analisados pela população FAS (*Full Analysis Set*), uma forma modificada de intenção de tratar que excluiu pacientes randomizados com pés cavos e aqueles sem qualquer medida pós-baseline. Ainda que essa exclusão tenha sido pré-especificada e de impacto quantitativo reduzido, ela se afasta do princípio de ITT estrita, justificando o julgamento de algumas preocupações nesse domínio. Já para os desfechos de segurança, a análise considerou todos os participantes randomizados (ARP), sem exclusões pós-randomização, alinhando-se ao princípio de ITT e resultando em classificação de baixo risco nesse mesmo domínio.

Quanto ao domínio referente ao processo de randomização, observaram-se pequenas diferenças basais entre os grupos, mFARS discretamente mais elevado, maior proporção de cardiomiopatia e repetições GAA1 mais longas no grupo omaveloxolona. Entretanto, análises de sensibilidade ajustadas para esses fatores não atenuaram o efeito estimado, tendo, ao contrário, aumentado sua magnitude e significância estatística. Esse achado sugere que as diferenças basais não favoreceram artificialmente o grupo experimental, não configurando indício de comprometimento do processo de randomização, o que levou à classificação de baixo risco nesse domínio. O resultado da análise é apresentado na **Figura 4**.

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

Figura 4. Risco de viés dos ECRs segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*.

Fonte: dossiê do demandante(pág. 133).

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

6.2 Certeza geral das evidências (GRADE)

A classificação da qualidade da evidência analisada pelo demandante, foi realizada por desfecho conforme apresentado na **Tabela 6**.

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

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

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

Tabela 6 - Avaliação da certeza da evidência dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Avaliação da certeza da evidência							
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Confiança
mFARS							
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
PGIC							
1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ¹	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
CGIC							
1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ¹	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada

T25-FW							
1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ¹	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
FA-ADL							
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave ²	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Frequência de quedas							
1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ¹	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Segurança							
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta

Fonte: dossiê do demandante (pág. 135).

Legenda: mFARS: modified Friedreich's Ataxia Rating Scale; PGIC: Patient Global Impression of Change; CGIC: Clinician Global Impression of Change; T25-FW: Timed 25-foot walk test; FA-ADL: Activities of Daily Living. ¹ intervalo de confiança amplo ou ausência de significância estatística, com não apresentação dos ICs em alguns desfechos. ² O IC esteve majoritariamente no sentido de benefício, apesar de limite próximo à nulidade.

6.3 Avaliação crítica da demanda

Após análise do dossiê do demandante, considera-se que a pergunta de pesquisa foi adequadamente formulada, tendo em vista a ausência de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) específico para a ataxia de Friedreich (AF) no SUS e a consequente inexistência de comparador ativo padronizado, o que justifica a utilização do placebo/tratamento de suporte como comparador nos estudos incluídos.

O corpo de evidências é composto por quatro publicações do programa MOXIe (MOXIe Parte I, MOXIe Parte II, extensão aberta e comparação por pareamento de propensão com o registro FACOMS), sendo o MOXIe Parte II o único ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com desfecho primário pré-especificado (variação do mFARS), constituindo a evidência confirmatória central da eficácia da tecnologia. Ainda que a certeza da evidência tenha sido classificada como alta para o desfecho primário mFARS e para segurança, algumas fragilidades relevantes devem ser destacadas.

Em primeiro lugar, o tamanho amostral do MOXIe Parte II é reduzido (103 pacientes), compatível com o caráter ultrarraro da doença, mas que pode limitar a robustez de análises de subgrupo, a exemplo da estratificação por presença de pés cavos realizada no MOXIe Parte I.

Em segundo lugar, a avaliação de risco de viés pela ferramenta RoB 2 classificou o estudo pivotal com "algumas preocupações" para os desfechos de eficácia (mFARS, PGIC, CGIC, T25-FW, FA-ADL) e frequência de quedas, decorrente da utilização de uma população de análise (*Full Analysis Set*) que excluiu pacientes com pés cavos e sem avaliação pós-basal, afastando-se do princípio de intenção de tratar estrita.

Possivelmente a fragilidade mais relevante do conjunto de evidências é a manutenção do benefício terapêutico observado para além das 48 semanas do período placebo-controlado depende de comparações não randomizadas: a extensão aberta do MOXIe carece de grupo controle concomitante, e a evidência de possível modificação do curso da doença ao longo de até três anos baseia-se em comparação por pareamento de escore de propensão com o registro de história natural FACOMS. Essa abordagem, embora metodologicamente adequada, está sujeita a viés de seleção

decorrente da sobrevivência diferencial dos pacientes que permanecem em acompanhamento e à possibilidade de diferenças não mensuradas entre as coortes comparadas, de modo que a certeza sobre a magnitude do benefício de longo prazo é inferior à observada para o desfecho de curto prazo. Também há de destacar que as escalas de impressão global de mudança (PGIC e CGIC) e testes funcionais (9-HPT e T25-FW) não atingiram significância estatística em termos de diferença absoluta entre os grupos.

Quanto aos desfechos secundários centrados no paciente, a certeza da evidência foi classificada como moderada para PGIC, CGIC, T25-FW e frequência de quedas, em razão de rebaixamento por imprecisão (amplitude dos intervalos de confiança ou sua ausência), sendo que as diferenças absolutas entre os grupos para os desfechos de impressão global de mudança (CGIC e PGIC) não atingiram significância estatística, o que relativiza a magnitude do benefício percebido pelos próprios pacientes e pelos médicos assistentes.

Em relação à segurança, observou-se maior frequência de eventos adversos graves no grupo omaveloxolona em comparação ao placebo durante a fase controlada (10% versus 6%), bem como elevações recorrentes de transaminases hepáticas em diferentes estudos, o que exige monitoramento laboratorial continuado. O período de acompanhamento de segurança disponível, de até 144 semanas na extensão aberta, ainda é limitado para excluir eventos adversos raros, cumulativos ou tardios, particularmente relacionados à toxicidade hepática e cardíaca, considerando que o uso da tecnologia é previsto para toda a vida do paciente.

Por fim, cabe destacar que a totalidade da evidência disponível provém de população internacional, sem representação de pacientes brasileiros, o que introduz incerteza adicional quanto à aplicabilidade dos resultados ao contexto do SUS, dada a possível heterogeneidade genética entre populações e as diferenças de acesso a cuidados multidisciplinares especializados entre os países.

Em síntese, embora o conjunto de evidências sugira, de forma consistente entre diferentes desenhos de estudo, um efeito favorável e clinicamente relevante da omaveloxolona sobre a progressão funcional da AF, a certeza quanto à durabilidade desse benefício e à segurança de longo prazo permanece limitada pela dependência de comparações não randomizadas para o período além de 48 semanas, pelo tamanho amostral reduzido do estudo pivotal e pela inconsistência de parte dos desfechos secundários centrados no paciente.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

O demandante realizou uma avaliação econômica para estimar a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) do uso da omaveloxolona para tratamento da Ataxia de Fiedreich em adultos e adolescentes ≥ 16 anos de idade versus o placebo na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Com o objetivo de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos foram avaliados conforme checklist da *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022* (CHEERS 2022) (69). A seguir, é discutida a análise apresentada pelo demandante com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde⁵².

7.1 Análise da avaliação econômica

O **Quadro 4** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a análise crítica.

Quadro 4. Características do estudo de custo-utilidade elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentário
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado
Alternativas comparadas (Intervenção x Comparador)	Omaveloxolona x Placebo	Parcialmente adequado
População em estudo	Pacientes adultos e adolescentes com ≥ 16 anos de idade com AF.	Adequado (conforme bula)
Desfecho(s) de saúde	Razão de custo-efetividade incremental por QALY adicional.	Adequado
Horizonte temporal	Lifetime	Adequado
Taxa de desconto	Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos	Adequado
Perspectiva de análise	SUS	Adequado
Medida e quantificação dos desfechos baseados em preferência	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e Anos de vida (AV)	Adequado
Estimativa de Recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos	Adequado
Unidade Monetária	R\$ (Real)	Adequado
Método de Modelagem	Modelo baseado em regressão	Adequado
Pressupostos do modelo	Modelo de regressão com progressão contínua da doença baseada em escore clínico mFARS.	Adequado
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e análise de sensibilidade probabilística (Método de Monte Carlo).	Adequada

Fonte: Dossiê do demandante e elaboração própria.

7.1.1 Avaliação econômica do demandante

A população-alvo da análise de custo-utilidade foi composta por pacientes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 16 anos diagnosticados com Ataxia de Friedrich (AF). A intervenção avaliada foi o omaveloxolona. Como não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicado para o manejo da AF no Sistema Único de Saúde (SUS) e, consequentemente, não existem medicamentos padronizados para o tratamento da doença, o placebo foi adotado pelo demandante como comparador no modelo econômico para estimar o impacto clínico e econômico incremental da omaveloxolona.

O modelo econômico foi desenvolvido sob a perspectiva do SUS, contemplando exclusivamente os custos diretos médicos relacionados à assistência em saúde financiada pelo sistema público. A análise considerou um horizonte temporal de vida inteira (lifetime), de forma a captar integralmente os custos e os desfechos clínicos associados às tecnologias avaliadas, em consonância com as Diretrizes Metodológicas para Avaliação Econômica do Ministério da Saúde. (70)

Os custos e os desfechos em saúde foram descontados a uma taxa anual de 5%, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas para Avaliação Econômica do Ministério da Saúde. (70)

Os desfechos de interesse incluíram os Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (*Quality-Adjusted Life Years – QALYs*) e a Razão de Custo-Utilidade Incremental (RCUI) associada ao uso da omaveloxolona em comparação ao placebo.

Foi desenvolvido um modelo baseado em regressão para estimar a progressão da doença ao longo do tempo a partir da trajetória do escore mFARS e está apresentado na **Figura 5**.

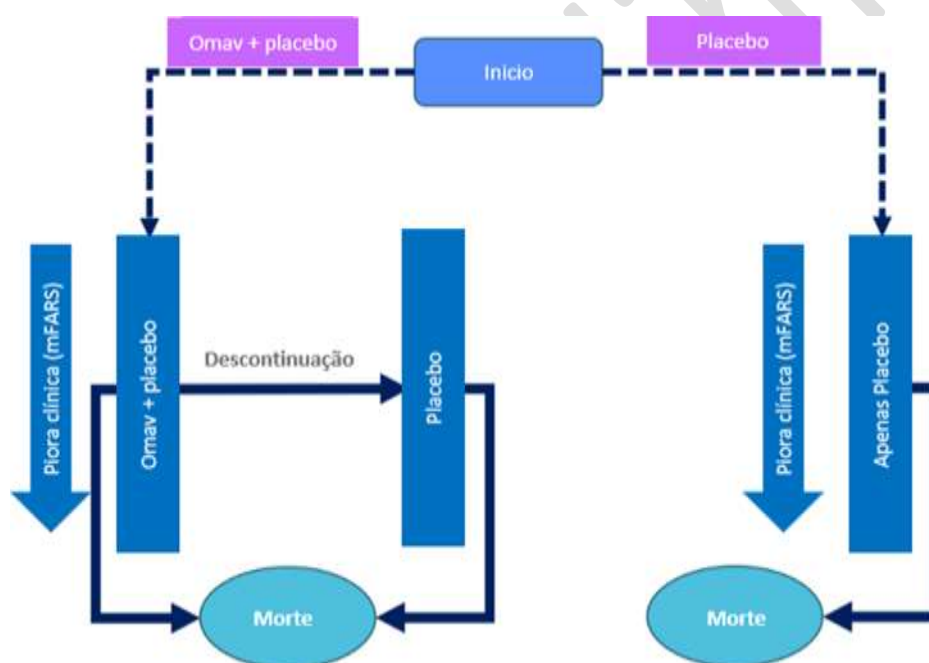


Figura 5. Estrutura do modelo de estados de transição. (dossiê do demandante pág. 80)

Os pacientes ingressam no modelo em um dos dois braços de tratamento: omaveloxolona ou placebo. A progressão da Ataxia de Friedreich (AF) é modelada com base na evolução da pontuação na *modified Friedreich Ataxia Rating Scale* (mFARS), por meio de equações de regressão desenvolvidas a partir de treze anos de acompanhamento da coorte de história natural FA-COMS (*Friedreich's Ataxia Clinical Outcome Measures Study*), permitindo estimar a trajetória clínica individual dos pacientes ao longo do horizonte temporal.

A mFARS é um instrumento multidimensional validado para avaliação da gravidade da AF, composto por quatro domínios funcionais: função bulbar, coordenação dos membros superiores, coordenação dos membros inferiores e estabilidade postural, incluindo a marcha. A pontuação total varia de 0 a 93 pontos, sendo que valores mais elevados refletem maior comprometimento neurológico e funcional. A evolução dos pacientes é determinada pela trajetória da

pontuação mFARS e pela probabilidade de descontinuação do tratamento. Dessa forma, os indivíduos podem permanecer em tratamento com omaveloxolona, interromper a terapia e migrar para o braço placebo ou continuar a progressão natural da doença, independentemente da estratégia terapêutica.

O modelo incorpora dois componentes de mortalidade. O primeiro corresponde à mortalidade por todas as causas, aplicável a partir de qualquer estado de saúde. O segundo representa a mortalidade relacionada à gravidade da Ataxia de Friedreich, cujo risco é estimado em função da idade e da pontuação mFARS, refletindo o aumento da mortalidade associado à progressão da doença.

A coorte simulada é composta por pacientes com idade igual ou superior a 16 anos, cujas características basais foram obtidas da coorte FA-COMS, de forma a representar adequadamente a população com AF em condições de prática clínica. A análise foi conduzida sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), considerando exclusivamente os custos médicos diretos, incluindo a aquisição da omaveloxolona e o manejo de eventos adversos moderados e graves ocorridos no primeiro ciclo do modelo. Não foram considerados custos indiretos, tais como perdas de produtividade ou custos relacionados aos cuidadores informais.

A progressão da doença foi extrapolada por meio de um modelo linear multivariado da pontuação mFARS, limitado por uma assíntota logística de 93 pontos, com o objetivo de representar o desaceleramento esperado da progressão clínica nos estágios mais avançados da doença.

O efeito da omaveloxolona foi modelado como uma razão de taxas constante aplicada à velocidade de progressão funcional, assumindo-se a manutenção do benefício terapêutico observado após o terceiro ano durante todo o horizonte temporal da análise. A utilização de recursos em saúde foi estimada por meio do mapeamento entre a pontuação mFARS e as escalas de atividades de vida diária, permitindo associar os custos recorrentes e pontuais ao grau de comprometimento funcional dos pacientes. O modelo não incorpora custos decorrentes de comorbidades não relacionadas à Ataxia de Friedreich, restringindo a análise aos eventos clínicos e econômicos diretamente atribuíveis à progressão da doença e ao tratamento avaliado.

Como pressuposto estrutural, foi adotada a aplicação de riscos competitivos, priorizando-se a ocorrência de óbito em relação à descontinuação do tratamento em cada ciclo anual. Adicionalmente, assumiu-se que a interrupção da omaveloxolona resulta na perda imediata do benefício terapêutico, passando o paciente a seguir a trajetória natural de progressão da doença. Esses pressupostos possuem caráter conservador, pois tendem a reduzir o benefício incremental projetado da tecnologia, especialmente em razão da perda imediata do efeito do tratamento após sua interrupção e da limitação da progressão funcional imposta pela assíntota do score mFARS. Dessa forma, as estimativas produzidas pelo modelo apresentam maior conservadorismo e robustez para subsidiar a tomada de decisão. O modelo representa a progressão natural da Ataxia de Friedreich por meio da evolução da pontuação na *modified Friedreich Ataxia Rating Scale* (mFARS), estimada a partir das características basais dos pacientes e da idade de início da doença, considerada o principal fator prognóstico. Essa abordagem permite projetar o declínio funcional ao longo do tempo, contemplando a heterogeneidade clínica da população.

Além da progressão da doença, o modelo incorpora o efeito da omaveloxolona, as taxas de descontinuação do tratamento, o risco de mortalidade e a ocorrência de comorbidades específicas para cada subgrupo de idade de início, de forma a captar seu impacto na evolução clínica e na sobrevida dos pacientes ao longo do horizonte temporal.

7.1.2 Progressão natural da doença

A progressão da Ataxia de Friedreich foi estimada por meio de um modelo linear multivariado desenvolvido a partir de treze anos de dados observacionais do registro FA-COMS, extrapolados para o horizonte temporal de vida. As estimativas da evolução da pontuação na *modified Friedreich Ataxia Rating Scale* (mFARS) foram individualizadas conforme as características basais dos pacientes, incluindo idade de início da doença, sexo e escore basal de mFARS.

Foram avaliados diferentes modelos para descrever a progressão da doença, incluindo abordagens lineares e não lineares. Modelos baseados em transformações do tempo, como funções logarítmica e de raiz quadrada, foram descartados por produzirem extrapolações clinicamente implausíveis. Entre os modelos não lineares, a função logística apresentou maior plausibilidade clínica por incorporar o limite máximo de 93 pontos da escala mFARS.

Durante o período de acompanhamento do registro FA-COMS, o modelo linear apresentou melhor ajuste aos dados observados. Entretanto, para a extrapolação além dos 13 anos de observação, o caso base adotou a função logística, que considera a desaceleração da progressão da doença nos estágios mais avançados e respeita o limite superior da escala mFARS. Como análise de cenário, também foi avaliada a manutenção da trajetória linear até o limite máximo da escala.

A adoção da extrapolação logística no caso base foi fundamentada em sua plausibilidade clínica, validada por especialistas, e permite estimativas conservadoras dos custos e benefícios associados à omaveloxolona ao longo do horizonte temporal da análise. O modelo linear multivariado para a progressão do mFARS de pacientes em uso de placebo está detalhado na **Tabela 7**.

Tabela 7. Parâmetros da modelagem linear.

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

O efeito da omaveloxolona foi estimado a partir de diferentes fontes de evidência. Enquanto o estudo MOXIe Parte 2 fornece dados comparativos em relação ao placebo por 48 semanas, a estimativa do efeito para o horizonte temporal remanescente baseou-se em uma análise de pareamento por escore de propensão (*propensity score matching* – PSM). (67). Essa análise comparou os pacientes tratados com omaveloxolona nos estudos de extensão MOXIe com pacientes do registro de história natural FA-COMS, utilizado como fonte para estimar a progressão da doença no braço comparador. A utilização do PSM permitiu incorporar até três anos de acompanhamento, mediante a construção de um grupo controle sintético. Os resultados foram apresentados para pacientes previamente tratados, pacientes sem tratamento prévio e para a população agrupada. No caso base, foi utilizada a população agrupada, por proporcionar maior tamanho amostral e maior precisão das estimativas.

Em razão do número limitado de pacientes incluídos nos estudos de extensão (n=136), o efeito do tratamento foi expresso por meio de uma razão de taxas (rate ratio) aplicada à progressão da pontuação mFARS, em vez da diferença absoluta entre os grupos. Essa razão foi aplicada tanto ao período observado (anos 1 a 3) quanto à extrapolação para o restante do horizonte temporal, assumindo-se efeito constante e uniforme entre os subgrupos definidos pela idade de início da doença. No caso-base foi assumida a manutenção do efeito terapêutico ao longo do horizonte temporal. Essa premissa baseia-se nos dados de seguimento de longo prazo e na avaliação de especialistas, que não identificaram evidências de perda progressiva de eficácia.

Entretanto, o modelo permite a avaliação de cenários alternativos com atenuação gradual do efeito (waning), nos quais a progressão da doença aproxima-se progressivamente daquela observada no grupo controle.

A descontinuação foi estimada a partir dos estudos MOXIe Parte 2 e de sua extensão aberta. Observou-se taxa de descontinuação de aproximadamente 13% no primeiro ano e 5,6% ao ano entre o segundo e o quarto ano. Pacientes que interrompem o tratamento passam a apresentar progressão da doença equivalente à observada no grupo tratado apenas com o padrão de cuidados, representando uma premissa conservadora diante da ausência de evidências sobre benefício residual após a interrupção da terapia.

7.1.3 Mortalidade

A mortalidade foi estimada por meio da associação entre gravidade clínica, medida pelo escore mFARS, e risco de óbito. Inicialmente foram avaliadas diferentes estratégias de modelagem utilizando registros observacionais disponíveis. Entretanto, devido às limitações dos dados de mortalidade do FA-COMS, adotou-se a abordagem baseada em Indelicato et al. (2023), que relaciona categorias de incapacidade ao risco de morte.

As curvas de sobrevida foram ajustadas a diferentes distribuições paramétricas. Embora a distribuição log-logística tenha apresentado o melhor ajuste estatístico, optou-se pela distribuição exponencial no caso-base por apresentar risco constante ao longo do tempo e evitar projeções clinicamente inconsistentes quando os pacientes transitam entre diferentes estágios de gravidade.

Os *hazard ratios* foram posteriormente convertidos para categorias de mFARS utilizando dados do FA-COMS, permitindo que o risco de mortalidade aumentasse conforme a progressão funcional da doença. O modelo considera apenas efeito indireto da omaveloxolona sobre a sobrevida, decorrente do retardo da progressão clínica, não sendo assumido benefício direto sobre mortalidade em razão da ausência de evidências clínicas.

Como limite inferior, o risco de mortalidade nunca é inferior ao observado para indivíduos da população geral de mesma idade e sexo, utilizando as tábuas de mortalidade do IBGE.

7.1.4 Comorbidades, eventos adversos, utilidade e desutilidade

O modelo incorpora as principais comorbidades associadas à Ataxia de Friedreich, cardiomiopatia, escoliose e diabetes, utilizando prevalências específicas por idade obtidas na literatura. Essas condições afetam exclusivamente os custos médicos, não sendo considerados efeitos adicionais sobre mortalidade ou utilidade para evitar dupla contagem.

Os eventos adversos foram baseados no estudo MOXIe e assumidos como concentrados no primeiro ano de tratamento, refletindo o perfil de segurança observado nos estudos clínicos. A utilidade foi estimada por regressão linear utilizando dados do registro FA-COMS, com conversão do SF-36 para EQ-5D-3L por algoritmo validado. Dessa forma, a qualidade de vida é determinada diretamente pela progressão do mFARS.

As desutilidades relacionadas aos eventos adversos seguiram parâmetros utilizados em avaliações anteriores do NICE, sendo atribuído impacto apenas para sintomas gripais, enquanto náusea, diarreia e dor orofaríngea foram consideradas sem perda adicional de utilidade.

7.1.5 Custos

O modelo considera custos de aquisição da omaveloxolona, manejo de eventos adversos e custos médicos associados aos diferentes estágios de progressão da doença.

Os custos por embalagem da omaveloxolona, são utilizados como base para o cálculo do custo por miligrama (mg). Subsequentemente, este valor é aplicado para determinar o custo final por administração, garantindo a precisão na estimativa do impacto financeiro direto por ciclo do modelo. O valor proposto para incorporação de omaveloxolona representa um desconto de 40% sobre o PMVG 18 (CMED 04/2026). O regime posológico adotado no modelo segue a recomendação de bula, consistindo na administração diária de 150 mg de

Omaveloxolona. Para refletir o consumo real de recursos observado no ambiente de pesquisa, foi aplicada uma Intensidade de Dose Relativa (RDI) de 87%, conforme os dados de utilização do estudo MOXIE.

Os custos de manejo dos eventos adversos foram estimados por microcusteio sob a perspectiva do SUS e ajustados por fator de correção para refletir a diferença entre remuneração e custo real dos serviços. Os custos de acompanhamento foram estratificados segundo categorias de mFARS e presença de comorbidades, incluindo custos recorrentes e custos únicos relacionados à progressão da doença. A **Tabela 8** apresenta os parâmetros de custos e cálculos da embalagem de omaveloxolona.

Tabela 8 - Parâmetros de custo e cálculos da embalagem de omaveloxolona.

Custo da embalagem	R\$88.850,88
Unidades por embalagem	90
Concentração por unidade	50 mg
Custo por mg	R\$19,74
Custo por administração	R\$2.574,06
Número de administrações anuais	365,25 (Administração diária)
Dose por administração	150 mg
RDI*	87%
Método de administração	Oral

Fonte: adaptação de dados do dossiê do demandante.

Legenda: RDI: Intensidade relativa da dose; mg: miligrama.

Custo de eventos adversos

No modelo elaborado pelo demandante, os custos dos eventos adversos foram estimados com base em microcusteios feitos de acordo com a realidade do sistema de saúde brasileiro abrangendo despesas médicas diretas associadas aos seus manejos e baseado na opinião de especialistas clínicos. O mesmo atribuiu a justificativa que os valores atualmente registrados nas bases oficiais de remuneração do Sistema Único de Saúde não refletiam integralmente o custo real dos cuidados ofertados, para tanto aplicou um fator de correção de 2,8 aos valores estimados. A justificativa ainda sugere que a correção de 180% nos custos, visa aproximar os custos modelados da realidade financeira observada na prestação dos serviços, uma vez que estudos nacionais têm demonstrado defasagem relevante entre valores de tabela e gastos efetivos, especialmente em condições clínicas de maior complexidade, como as fraturas osteoporóticas. (70). A **Tabela 9** apresenta os custos do manejo de eventos adversos.

Tabela 9 - Custo do manejo de eventos adversos.

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

Fonte: dossiê do demandante, pág. 101.

Os custos médicos diretos do modelo incluem as consultas com profissionais de saúde. A maior parte desses recursos foi extraída da base do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). A utilização e os custos foram segregados em recorrência anual e custos únicos (não recorrentes). Os custos recorrentes e únicos foram estimados para cada pontuação mFARS e comorbidades. Os valores considerados no modelo estão apresentados na **Tabela 10**.

Tabela 10 - Custos considerados no modelo econômico.

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

Fonte: dossiê do demandante, pág. 102.

7.1.6 Resultados

Uma visão geral dos resultados do cenário é apresentada na Tabela 11. O modelo de custo-utilidade demonstrou que o tratamento com Omaveloxolon proporcionou um ganho de Anos de Vida (AV) de 0,42 e foi associado a um incremento de 0,57 AVAQs.

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

Tabela 11 - Resultados da análise de custo-utilidade.

Parâmetros	Omaveloxolona	Placebo	Incremental
Custo total	R\$ 7.909.243,00	R\$ 129.857,83	R\$ 7.779.385,00
AVs total	16,10	15,68	0,42

AVAQs total	10,28	9,71	0,57
RCUI por AVs	-	-	R\$18.586.506
RCUI por AVAQs	-	-	R\$13.662.186

*Interpretação feita pelo demandante sem maior detalhamento
Fonte: dossiê do demandante, pág 103.

Análise de sensibilidade

Na análise de sensibilidade determinística univariada, os parâmetros com maior impacto no modelo são as mudanças cumulativas em pacientes (**Figura 6**).



Figura 6 - Análise de sensibilidade determinística.

Fonte: dossiê do demandante (pág. 104).

A análise de sensibilidade determinística demonstrou que a principal fonte de incerteza foi a mudança cumulativa da pontuação mFARS em pacientes tratados com omaveloxolona no terceiro ano, refletindo a elevada influência da estimativa do benefício clínico sobre os resultados do modelo.

Também exerceram impacto relevante a inclinação da regressão de utilidade, a taxa de desconto aplicada aos desfechos (IDR) e a taxa de descontinuação do tratamento. Em contrapartida, as características demográficas e clínicas basais apresentaram influência moderada, enquanto a proporção de sexo e a idade média de entrada no modelo tiveram impacto limitado.

A omaveloxolona apresentou ganho incremental médio de 0,5547 AVAQ (0,2602–0,8537), com custo incremental médio de R\$ 6.271.191,56 (R\$ 5.043.212,84–R\$ 7.768.692,00). A RCUI média foi de R\$ 11.306.319,38 por AVAQ (R\$ 7.974.058,14–R\$ 22.166.355,12). No plano de custo-efetividade, a intervenção concentrou-se no quadrante de maior efetividade e maior custo (

Figura 7).

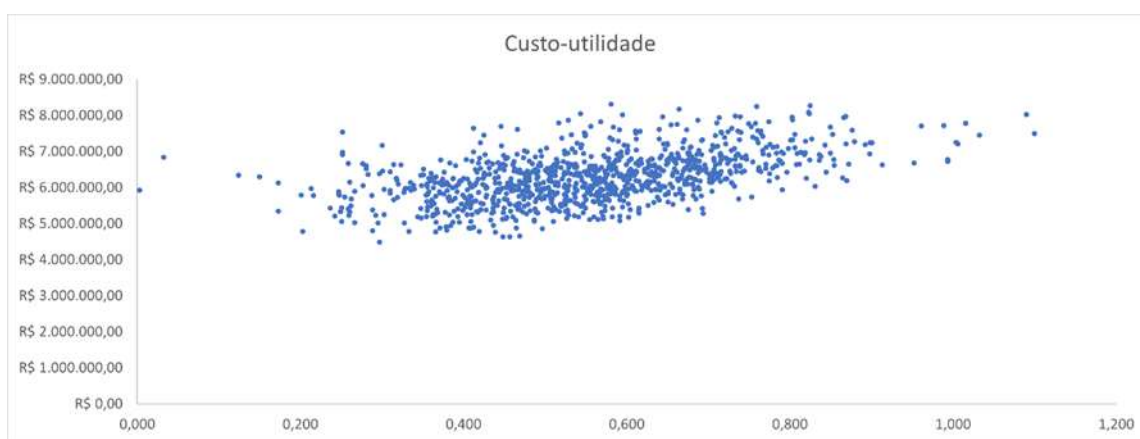


Figura 7 - Análise de sensibilidade probabilística. Dossiê do demandante pág. 105. Fonte: dossiê do demandante.

7.1.7 Análise crítica da avaliação econômica

Apesar da adequação metodológica geral do modelo às Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, a análise crítica identificou fragilidades e fontes de incerteza que devem ser consideradas na apreciação dos resultados.

A principal fragilidade refere-se à extrapolação do benefício clínico da omaveloxolona para além do período observado nos estudos. O efeito do tratamento sobre a progressão do mFARS foi estimado com base em dados diretos de apenas 48 semanas (MOXle Parte II) e, para o restante do horizonte lifetime, em uma razão de taxas derivada de comparação por pareamento de escore de propensão entre a extensão aberta do MOXle e o registro de história natural FACOMS, com apenas até três anos de acompanhamento. O caso-base assume manutenção constante desse efeito por toda a vida do paciente, premissa que não pode ser diretamente testada e que está sujeita a confundimento residual inerente a comparações não randomizadas.

Identifica-se, ainda, uma inconsistência metodológica relevante quanto à escolha da função de extrapolação da progressão natural da doença: o próprio dossiê reconhece que o modelo linear apresentou melhor ajuste aos treze anos de dados observados do FA-COMS, mas adota a função logística no caso-base, justificada por plausibilidade clínica relacionada ao limite máximo de 93 pontos do mFARS. Essa escolha pode ser aceitável, mas diverge do critério de melhor ajuste estatístico aos dados observados e mereceria justificativa mais robusta, ou a apresentação de ambas as abordagens em pé de igualdade, como cenários alternativos.

Observa-se que o comparador adotado na avaliação econômica é o placebo. Embora este seja adequado no contexto do ensaio clínico para estimar o efeito específico da omaveloxolona, sua utilização como comparador econômico requer justificativa, pois não representa necessariamente a alternativa terapêutica disponível no SUS. Para a análise de custo-utilidade, seria mais adequado considerar como comparador o cuidado de suporte habitualmente ofertado aos pacientes com ataxia de Friedreich, de modo a representar a decisão de incorporar ou não a omaveloxolona ao tratamento usual. Adicionalmente, é necessário esclarecer como os dados do braço placebo foram utilizados no modelo, especialmente se este foi considerado como ausência de tratamento ou como proxy do cuidado de suporte. Essa escolha

pode impactar a estimativa da RCUI caso os custos e a evolução da doença observados no estudo não representem adequadamente o manejo dos pacientes no SUS.

Quanto aos custos, chama atenção a aplicação de um fator de correção de 2,8 sobre os valores de procedimentos do SIGTAP, destinado a aproximar a tabela de remuneração do SUS dos custos reais da assistência. Esse fator foi extraído de estudos conduzidos em outras condições clínicas, não relacionadas à AF, sem validação específica para os procedimentos considerados no modelo, e foi aplicado de forma uniforme a diferentes tipos de serviço, cuja defasagem em relação ao custo real tende a variar conforme a complexidade do procedimento. Ainda que essa fragilidade não altere a direção da conclusão, dado que o custo de aquisição do medicamento, de aproximadamente R\$ 7,8 milhões por paciente ao longo da vida, domina amplamente o resultado em comparação aos custos de manejo clínico, trata-se de um ponto metodológico que compromete a validade externa da estimativa de custos assistenciais e que poderia ser explorado por meio de cenários com fatores alternativos, por exemplo 1,0 e 2,0.

Outras fontes de incerteza estrutural incluem:

- (i) a modelagem da mortalidade, obtida indiretamente por meio de sucessivas etapas de mapeamento entre o escore mFARS e categorias de gravidade descritas na literatura internacional, sem dados diretos de mortalidade oriundos do próprio FA-COMS, e a adoção da distribuição exponencial no caso-base, ainda que a distribuição log-logística tenha apresentado melhor ajuste estatístico;
- (ii) a estimativa de utilidade, baseada em algoritmo de conversão do SF-36 para EQ-5D-3L desenvolvido em contexto internacional, sem validação específica para a população brasileira com AF; e
- (iii) a ausência de comparador ativo, decorrente da inexistência de PCDT e de alternativas terapêuticas padronizadas no SUS, o que impede a comparação com o custo de oportunidade de uma tecnologia já incorporada.

Ainda sobre os custos, torna-se importante salientar que a bula do medicamento apresenta que pode causar elevação das transaminases hepáticas (ALT e AST), e assim devem ser monitoradas antes de iniciar o tratamento, mensalmente durante os primeiros três meses de tratamento e periodicamente a partir de então, também pode causar aumento do BNP, marcador da função cardíaca, que também deve ser monitorado antes do início e durante o tratamento e pode causar alterações no colesterol, que deve ser monitorado antes e durante o tratamento, sendo as anomalias lipídicas tratadas de acordo com diretrizes clínicas, nesse sentido, o texto apresentado sobre os custos não evidenciou se tais procedimentos foram adotados na análise, pois assim, a análise pode estimar subestimada.

O demandante também sugeriu que os valores atualmente registrados nas bases oficiais de remuneração do Sistema Único de Saúde não refletiam integralmente o custo real dos cuidados ofertados e que visava aproximar os custos modelados da realidade financeira observada na prestação dos serviços, uma vez que estudos nacionais têm demonstrado defasagem relevante entre valores de tabela e gastos efetivos, especialmente em condições clínicas de maior complexidade, como as fraturas osteoporóticas assim tendo aplicado um fator de correção de 2,8 aos valores estimados, ou seja. Ou seja, o mesmo majorou os custos em 180%, sem mostrar estimativas e resultados nas análises em cenários diferentes. Torna-se prudente antes de realizar tais extrapolações, identificar quais componentes de custos são cobertos

pelas três esferas públicas e quais são de indicação exclusiva da União, visando justamente evitar superestimações que favoreçam a tecnologia demandada.

Os resultados da análise de sensibilidade determinística confirmaram que a mudança cumulativa do escore mFARS no terceiro ano de tratamento, ou seja, a magnitude do efeito terapêutico extrapolado é o parâmetro de maior influência sobre a razão de custo-utilidade incremental (RCUI), seguido pela inclinação da regressão de utilidade e pela taxa de descontinuação do tratamento. Na análise probabilística, a RCUI média foi de R\$ 11.306.319 por AVAQ, variando entre R\$ 7.974.058 e R\$ 22.166.355 no intervalo de 95%, valores muito superiores a qualquer limiar de custo-efetividade habitualmente considerado, inclusive no cenário mais favorável simulado.

Em síntese, embora o modelo econômico atenda formalmente aos requisitos metodológicos estabelecidos, a magnitude da RCUI é determinada, sobretudo, pelo preço proposto para a tecnologia, e as incertezas identificadas relacionadas à extrapolação do efeito, à escolha da função de progressão da doença, ao fator de correção dos custos assistenciais e ao mapeamento indireto de mortalidade e de utilidade tendem a ampliar, e não a reduzir, a incerteza já elevada quanto à razão de custo-utilidade incremental estimada.

7.2 Análise de impacto orçamentário

O objetivo desta análise foi avaliar o impacto orçamentário da omaveloxolona para o tratamento de pacientes com Ataxia de Friedreich (AF) no cenário brasileiro. O objetivo central deste estudo foi estimar o impacto financeiro da incorporação da omaveloxolona sob a perspectiva do sistema público de saúde (SUS). Para garantir a transparência e a robustez científica da análise, os principais aspectos metodológicos foram avaliados e reportados conforme o checklist da CHEERS 2022 (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022*) (69) e as principais características do estudo desenvolvido (**Quadro 5**).

Quadro 5. Características da análise de impacto orçamentário.

Parâmetro	Especificação	Comentário
População-alvo	Pacientes adultos e adolescentes com ≥ 16 anos de idade com AF	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Intervenção	Omaveloxolona	Adequado
Comparador	Placebo	Inadequado. Melhor cuidado de suporte ou ausência de tratamento específico.
Análise de cenários	Cenário base: 30%, 40%, 50%, 60% e 70%. menor difusão 10%, 20%, 30%, 40% e 50% maior difusão 40%, 55%, 70%, 85% e 100%	Adequado
Horizonte temporal	5 anos	Adequado
Taxa de desconto	Não se aplica	Adequado
Estimativa de custos	Foram considerados os custos médicos diretos	Adequado

Moeda	Real (R\$)	Adequado
Análise de sensibilidade	Análise de cenários	Adequado

Fonte: elaboração própria (2026).

A população-alvo considerada na análise de custo-utilidade é a de pacientes adultos e adolescentes com ≥ 16 anos de idade com Ataxia de Friedreich. A intervenção considerada na avaliação econômica foi a omaveloxolona. No modelo econômico, o placebo foi utilizado pelo demandante como comparador para estimar o impacto clínico e econômico incremental da omaveloxolona. O comparador foi ajustado para melhor cuidado de suporte ou ausência de tratamento específico, que reflete melhor a realidade assistencial no contexto do Sistema Único de Saúde. O modelo foi desenvolvido sob a perspectiva do SUS, considerando exclusivamente os custos diretos relacionados à assistência médica prestada pelo sistema de saúde. O modelo considerou o horizonte temporal de cinco anos, conforme diretrizes metodológicas brasileiras de análise de impacto orçamentário. (83). Não foram aplicadas taxas de desconto, conforme preconizado nas Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário, publicado pelo Ministério da Saúde. (83).

7.2.1 População alvo (população elegível)

A estimativa da população elegível ao tratamento com omaveloxolona foi realizada por meio de um funil epidemiológico, que possibilita estimar o contingente de pacientes no contexto brasileiro. Inicialmente, aplicou-se a prevalência da ataxia de Friedreich (AF), estimada em 0,367 por 100.000 habitantes (16), à população brasileira (84), a fim de estimar o número total de indivíduos acometidos pela doença. Em seguida, considerou-se que 80% desses pacientes apresentam diagnóstico confirmado de AF a cada ano, percentual adotado para representar a realidade da identificação da doença na prática clínica.

Na etapa seguinte, foi aplicado o critério etário de elegibilidade, considerando que apenas pacientes com idade igual ou superior a 16 anos são elegíveis ao tratamento, de acordo com as evidências clínicas disponíveis. Com base nas projeções populacionais do IBGE (84), estimou-se que esse grupo corresponde a 79,48% da população diagnosticada. Após a aplicação sucessiva desses critérios, obteve-se a estimativa do número de pacientes elegíveis ao tratamento com omaveloxolona no primeiro ano da análise. Para os anos subsequentes, a população elegível foi projetada considerando o crescimento populacional estimado nas projeções do IBGE. (84). A **Tabela 12** apresenta a estimativa da população elegível no horizonte temporal da análise.

Tabela 12 - Dados epidemiológicos para a população elegível.

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

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

Fonte: adaptação do dossiê do demandante

7.2.2 Dados de Custos e Market Share

Os custos utilizados na análise de impacto orçamentário foram obtidos diretamente da análise de custo-utilidade, garantindo a consistência metodológica entre as avaliações econômicas. Assim, foram considerados tanto os custos relacionados ao tratamento farmacológico quanto aqueles decorrentes do manejo clínico das fraturas osteoporóticas.

No cenário atual, considerando a ausência de medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da ataxia de Friedreich (AF), assumiu-se que todos os pacientes permanecem sob o cuidado padrão atualmente disponível, representado no modelo econômico pelo placebo. Para o cenário projetado, foram elaborados três cenários de difusão da omaveloxolona ao longo do horizonte temporal de cinco anos:

Cenário base: participação de mercado de 30%, 40%, 50%, 60% e 70% nos anos 1 a 5, respectivamente.

Cenário de menor difusão (market-share conservador): participação de mercado de 10%, 20%, 30%, 40% e 50% nos anos 1 a 5, respectivamente.

Cenário de maior difusão (market-share agressivo): participação de mercado de 40%, 55%, 70%, 85% e 100% nos anos 1 a 5, respectivamente. Os resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário base estão apresentados na Tabela 13.

Tabela 13 - Resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário base (market share de 30% até 70%).

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

Fonte: dossiê do demandante, pág. 111.

No primeiro ano, o impacto orçamentário incremental estimado é de R\$ 141.004.544, aumentando para R\$ 197.985.313 no segundo ano e R\$ 249.107.712 no terceiro ano. Essa tendência de crescimento se mantém nos anos subsequentes, alcançando R\$ 299.830.930 no quarto ano e R\$ 350.501.957 no quinto ano. Ao final do horizonte temporal de cinco anos, o impacto orçamentário incremental acumulado é estimado em R\$ 1.238.430.455.

O aumento progressivo do impacto orçamentário decorre da ampliação gradual da participação de mercado da omaveloxolona no cenário base, que passa de 30% no primeiro ano para 70% no quinto ano, resultando em um número

crescente de pacientes em tratamento ao longo do período analisado. Assim, os resultados demonstram um incremento orçamentário progressivo associado à incorporação da omaveloxolona ao SUS, em consonância com as premissas de adoção estabelecidas no modelo.

Os resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário base estão apresentados na **Tabela 14**.

Tabela 14 - Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário market share conservador (de 10% a 50%).

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

Fonte: dossiê do demandante, pág. 112.

No primeiro ano, o impacto orçamentário incremental estimado é de R\$ 47.001.515, aumentando para R\$ 97.438.835 no segundo ano e R\$ 148.209.386 no terceiro ano. Essa trajetória de crescimento se mantém nos anos subsequentes, atingindo R\$ 199.057.853 no quarto ano e R\$ 249.929.976 no quinto ano. Ao final do horizonte temporal de cinco anos, o impacto orçamentário incremental acumulado é estimado em R\$ 741.637.564.

O crescimento progressivo do impacto orçamentário está relacionado à ampliação gradual da participação de mercado da omaveloxolona no cenário base, que varia de 10% no primeiro ano para 50% no quinto ano, resultando no aumento do número de pacientes tratados ao longo do período analisado. Assim, os resultados deste cenário também demonstram um incremento orçamentário progressivo decorrente da incorporação da omaveloxolona ao SUS, em conformidade com as premissas de adoção consideradas no modelo.

Os resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário base estão apresentados na Tabela 15.

Tabela 15- Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário market share agressivo (de 40% até 100%).

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

No primeiro ano, o impacto orçamentário incremental estimado é de R\$ 188.006.059, aumentando para R\$ 271.841.349 no segundo ano e R\$ 348.436.987 no terceiro ano. Essa trajetória de crescimento se mantém nos anos subsequentes, alcançando R\$ 424.553.126 no quarto ano e R\$ 500.609.940 no quinto ano. Ao final do horizonte temporal de cinco anos, o impacto orçamentário incremental acumulado é estimado em R\$ 1.733.447.460.

O aumento progressivo do impacto orçamentário decorre da ampliação gradual da participação de mercado da omaveloxolona no cenário base, que evolui de 40% no primeiro ano para 100% no quinto ano, resultando em um número crescente de pacientes tratados ao longo do período analisado. Assim, os resultados deste cenário demonstram um incremento orçamentário progressivo decorrente da incorporação da omaveloxolona ao SUS, em conformidade com as premissas de adoção consideradas no modelo.

7.2.3 Análise crítica do impacto orçamentário

A AIO realizada pelo demandante seguiu os princípios preconizados na diretriz específica do MS (83). Tendo sido considerada, a partir de abordagem epidemiológica, uma análise crítica, sem inconsistências, problemas ou uso de ilações.

Por se tratar de uma análise que tem o objetivo financeiro e orçamentário, é recomendável que a análise da população seja realizada por abordagem mista, por demanda aferida e demanda epidemiológica. Ainda na abordagem epidemiológica, se faz necessário entender o conjunto de evidências ou inquéritos populacionais que levaram ao número final de 500 pessoas, há de se questionar o grau de certeza do resultado. Ainda sobre a análise, o demandante apresenta uma taxa de crescimento populacional bem pequena nos cinco anos, mas não faz menção como adotou a taxa de crescimento, se foi por análise de regressão, epidemiológica ou aleatória.

Um ponto que deve ser destacado é que diferente de outras tecnologias, no caso em questão, não há um comparador ou tecnologia incorporada a ser substituída, dessa forma há sem dúvidas, há uma tendência a um grande impacto orçamentário, já que o custo de oportunidade comparado não existe.

7.2.4 Informações complementares

Tabela 16 - Valores relativos ao custo por pessoa de desembolso ou aquisição por ano.

Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031
Custo pessoa*/ano	R\$1.081.016,85	R\$1.081.016,85	R\$1.081.016,85	R\$1.081.016,85	R\$1.081.016,85
População efetiva	500	502	503	505	506
Desembolso(R\$)	R\$ 540.508.425,00	R\$ 542.670.458,70	R\$ 543.751.475,55	R\$ 545.913.509,25	R\$ 546.994.526,10

*Realizado com a perspectiva de custo anual do demandante e toda a população elegível.

O racional para o cálculo do desembolso como se observa na Tabela 16, leva em consideração que o tratamento aprovado na bula do medicamento, sugere o uso de 150 mg (3 cápsulas de 50 mg cada) uma vez ao dia, sendo que a apresentação fornecida pelo fabricante é formada por cápsulas duras opacas contendo 50 mg de omaveloxolona, em frasco contendo 90 unidades, no preço de R\$88.850,88. Assim o valor de cada cápsula de 50 mg seria de R\$987,23 e o tratamento diário seria de R\$ 2.961,69 (referente a 3 cápsulas). Ao ano um paciente consumiria 1.095 cápsulas, ou seja, o gasto anual por pessoa é de R\$1.081.016,85 somente com o medicamento.

Assim, na previsão submetida, a população tratada pode variar de 500 pessoas no 1º ano a 506 pessoas no 5º ano, com custo de desembolso variando de R\$ 540.508.425,00 no 1º ano para R\$ 546.994.526,10 no 5º ano.

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas pesquisas estruturadas nas bases de dados da ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de identificar medicamentos potenciais para o tratamento de pessoas com 16 anos de idade ou mais com ataxia de Friedreich (96,97). As buscas ocorreram de junho de 2026, utilizando-se as seguintes estratégias:

(1)ClinicalTrials: Friedreich Ataxia | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies (96).

(2)Current Development Status (Indication (Friedreich ataxia) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))(97).

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; e tecnologias com registro para a indicação clínica na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (98-100). Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (National Institute for health and care excellence), CDA (Canada's Drug Agency) e BRISA da Redetsa (101-103).

Assim, a seguir estão descritas as tecnologias identificadas no MHT (**Quadro 6**).

Quadro 6. Medicamentos no horizonte para tratamento de pessoas com ataxia de Friedreich.

Princípio ativo	Aprovação para a população em análise	Fases dos estudos de eficácia	Recomendação de agência de ATS	Via de administração	Mecanismo de ação
Vatiquinona ⁽¹⁰⁹⁻¹¹³⁾	-	3	-	Oral	Inibidor seletivo da 15-LO
LX-2006 ⁽¹¹⁴⁻¹¹⁶⁾	-	2	-	Venosa	Estimulador gênico e mitocondrial da FXN
Elamipretide ^(117,118)	-	2	-	Venosa/Subcutânea	Estimulador mitocondrial
DT-216P2 ^(119,120)	-	2	-	Venosa	Modulador do gene FXN

Nomlabofuspe ^(121,122)	-	2	-	Subcutânea	Estimulador da FXN mitocondrial
-----------------------------------	---	---	---	------------	---------------------------------

Legenda: ATS – Avaliação de tecnologias em Saúde; CDA – Canada’s drug agency; FDA - Food and Drug Administration; EMA - European Medicines Agency; CDA – Canada’s drug agency; 15-LO - 15-lipoxigenase; FXN - frataxina.

Entre as cinco tecnologias identificadas, a vatiquinone, em fase mais avançada de pesquisa clínica, chegou a submeter, em 2025, solicitação de NDA (new drug application - nova solicitação de medicamento) à FDA, entretanto a agência negou e solicitou ensaios confirmatórios adicionais.

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

A experiência internacional com a omaveloxolona para o tratamento da ataxia de Friedreich demonstra que as agências de avaliação de tecnologias em saúde reconheceram a elevada necessidade clínica associada à doença e a ausência de terapias modificadoras amplamente disponíveis, embora tenham adotado decisões distintas em função das incertezas remanescentes sobre a magnitude do benefício clínico em longo prazo e da relação entre custo e efetividade. De modo geral, as avaliações foram fundamentadas nas evidências provenientes do programa clínico MOXIe, incluindo os estudos de fase II, o estudo de extensão e, em alguns casos, análises comparativas com dados de história natural (92–95).

No Canadá, a Canadian Drug Agency (CDA-AMC, anteriormente CADTH) recomendou o reembolso da omaveloxolona mediante condições, reconhecendo que a tecnologia pode retardar a progressão clínica da doença em uma condição rara e sem alternativas terapêuticas modificadoras. Entretanto, a agência destacou incertezas relacionadas à extrapolação dos benefícios em longo prazo, à magnitude do efeito sobre desfechos funcionais e aos resultados da avaliação econômica, condicionando a recomendação à redução substancial do preço, à definição de critérios de elegibilidade, ao acompanhamento por especialistas e ao estabelecimento de critérios para descontinuação do tratamento (92).

Na Escócia, o Scottish Medicines Consortium (SMC) não recomendou a incorporação da omaveloxolona ao sistema público de saúde. Embora o comitê tenha reconhecido os resultados favoráveis observados nos estudos clínicos em relação ao desfecho primário de eficácia, concluiu que as evidências econômicas apresentavam incertezas relevantes e que a justificativa para o preço proposto não foi considerada suficiente para demonstrar custo-efetividade aceitável (93).

Na Inglaterra, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) iniciou a avaliação da tecnologia, porém o processo foi encerrado sem emissão de recomendação após a retirada da submissão pela empresa demandante, não havendo, portanto, posicionamento final da agência quanto à eficácia, segurança ou custo-efetividade da tecnologia (94).

Na França, a Haute Autorité de Santé (HAS) emitiu parecer favorável ao reembolso, atribuindo benefício clínico moderado (SMR moderado), porém concluiu que a tecnologia não demonstrou benefício clínico adicional em relação às alternativas disponíveis (ASMR V), em razão das incertezas quanto à magnitude do benefício clínico e da avaliação econômica (95). Na **Tabela 17**, é resumido o posicionamento de cada agência.

Tabela 17 - Resumo das resoluções das principais agências de ATS

Agência	País	Situação da avaliação	Principais fundamentos da decisão
Canadian Drug Agency (CDA-AMC/CADTH)	Canadá	Recomendada com condições	Reconheceu benefício clínico potencial no retardo da progressão da doença e a elevada necessidade clínica. A recomendação foi condicionada à redução do preço, definição de critérios de elegibilidade, acompanhamento por especialistas e monitoramento dos resultados, em razão das incertezas clínicas e econômicas.
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escócia	Não recomendada	Reconheceu benefício clínico observado nos estudos, porém considerou que as incertezas da avaliação econômica e o preço proposto não permitiam demonstrar custo-efetividade aceitável para incorporação.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Inglaterra	Avaliação encerrada sem recomendação	O processo de avaliação foi interrompido após a retirada da submissão pela empresa, não tendo sido emitido parecer sobre eficácia, segurança ou custo-efetividade.
Haute Autorité de Santé (HAS)	França	Reembolso favorável	SMR moderado e ASMR V (sem benefício clínico adicional). A HAS reconheceu benefício clínico suficiente para reembolso, mas apontou incertezas quanto à magnitude do efeito, aos desfechos secundários, à extrapolação dos resultados e à avaliação econômica.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Austrália	Sem parecer final publicado	Até a elaboração deste dossiê, não foi identificado parecer final referente à avaliação da tecnologia para esta indicação.

Fonte: Elaboração própria (2026).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ataxia de Friedreich é uma doença rara, progressiva e multissistêmica, com impacto substancial sobre a funcionalidade, a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes, e que carece, no âmbito do SUS, de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas específico e de alternativas farmacológicas modificadoras do curso da doença.

As evidências clínicas disponíveis, provenientes do programa de desenvolvimento MOXIe, sugerem de forma consistente entre diferentes desenhos de estudo, ensaio clínico randomizado, extensão aberta de longo prazo e comparação com história natural, que a omaveloxolona está associada ao retardo da progressão funcional da AF, mensurada pela escala mFARS, com perfil de segurança predominantemente aceitável. Contudo, a certeza dessa conclusão é limitada por fragilidades metodológicas relevantes: tamanho amostral reduzido do estudo pivotal, classificação de "algumas preocupações" no risco de viés decorrente do uso de população de análise modificada, dependência de comparações não randomizadas para a avaliação do benefício além de 48 semanas e inconsistência de parte dos desfechos secundários centrados no paciente. O período de acompanhamento de segurança, ainda limitado a cerca de 144 semanas, também não permite excluir eventos adversos raros ou tardios relevantes para uma tecnologia de uso previsto por toda a vida.

Do ponto de vista econômico, a avaliação de custo-utilidade, embora estruturalmente aderente às Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde, resultou em razão de custo-utilidade incremental extremamente elevada (R\$ 13.662.186 por AVAQ no caso-base, com intervalo de R\$ 7.974.058 a R\$ 22.166.355 na análise probabilística), valor muitas vezes superior a qualquer limiar de custo-efetividade habitualmente considerado. Esse resultado é determinado, sobretudo, pelo elevado custo de aquisição do medicamento, e permanece sujeito a incertezas estruturais adicionais relacionadas à extrapolação do efeito terapêutico, à escolha da função de progressão da doença, ao fator de correção aplicado aos custos assistenciais e ao mapeamento indireto de mortalidade e de utilidade.

A análise de impacto orçamentário indicou impacto financeiro incremental elevado para o SUS, estimado em R\$ 1.238.430.455 no cenário base ao longo de cinco anos, variando entre R\$ 741.637.564 e R\$ 1.733.447.460 conforme os cenários de participação de mercado, decorrente principalmente da ausência de tecnologia comparadora já incorporada e da consequente expansão de acesso a toda a população elegível.

A experiência internacional reforça o quadro de incerteza identificado: agências como a CDA-AMC (Canadá) e a HAS (França) reconheceram o benefício clínico potencial da tecnologia, mas condicionaram suas recomendações a reduções de preço e a critérios de elegibilidade, enquanto o SMC (Escócia) não recomendou a incorporação em razão da relação custo-efetividade desfavorável, e o NICE (Inglaterra) encerrou a avaliação sem parecer final após a retirada da submissão pela empresa demandante.

Diante do exposto, a discussão deve seguir no sentido que embora a omaveloxolona apresente potencial de benefício clínico relevante para uma condição rara, progressiva e sem alternativas terapêuticas específicas no SUS, a magnitude desse benefício em longo prazo permanece incerta, e a relação de razão de custo-utilidade incremental (RCUI) tem forte impacto diante do preço proposto, o que compromete a sustentabilidade da incorporação nas condições atuais.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 58/2026 esteve aberta durante o período de 9 a 18 de junho de 2026 e recebeu cinco inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos por meio de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

Durante a sua participação, a representante relatou que durante a infância corria, descia escadas, realizava atividades que exigiam equilíbrio e tocava piano, sem apresentar qualquer sintoma. Aos 13 anos, sua mãe observou o surgimento de uma escoliose. Aos 18 anos, ao tentar correr, teve dificuldade, experiência que, segundo ela, deixou cicatrizes que carrega até os dias atuais. Aos 20 anos, já não conseguia correr e passou a apresentar dificuldade para carregar líquidos. Aos 23 anos, na faculdade, percebeu que suas pernas começaram a travar e que apresentava dificuldades para escrever. Na mesma época, passou a apresentar dificuldade de fala e de tocar piano, além de não conseguir mais subir e descer escadas. Foi então que, aos 24 anos, recebeu o diagnóstico de ataxia de Friedreich.

Após o diagnóstico, sua família buscou alternativas de tratamento e tomou conhecimento da omaveloxolona. Inicialmente, ela foi contrária ao tratamento, considerando que o medicamento teria um impacto econômico significativo para a família, devido ao seu custo elevado. No entanto, sua mãe conseguiu uma consulta para ela na Filadélfia, nos Estados Unidos, com o médico responsável pelo estudo clínico do medicamento e ela começou a fazer uso em janeiro de 2024. A família importava o medicamento com o auxílio de uma amiga que residia no país, sendo adquirido com recursos próprios.

Em relação ao impacto do medicamento, a representante informou que a pontuação na escala mFARS reduziu de 32/93 para 30/93. Também percebeu melhora na fala e na disposição, além de conseguir retomar as aulas da faculdade. Quanto aos eventos adversos, relatou aumento dos níveis de colesterol, mas reconheceu que não realizou mudanças em sua alimentação durante o tratamento. Com a interrupção do tratamento em janeiro de 2026, pontuou ter observado uma pequena piora, porém perceptível, especialmente ao manusear talheres. Afirmou que o uso de cadeira de rodas é uma realidade que se aproxima e demonstra preocupação em relação à manutenção de sua autonomia, acreditando que o medicamento possa contribuir para preservá-la.

A representante foi questionada sobre os tratamentos que segue realizando. Na ocasião, informou que mantém acompanhamento com fisioterapia, fonoaudiologia, neurologista e cardiologista, além da realização periódica de exames laboratoriais. O Comitê questionou sobre o custo do medicamento, se a família havia tentado obtê-lo via SUS, se havia encontrado alguma barreira nesse processo e se mantinha contato com outras pessoas com a mesma condição de saúde que tiveram ou não acesso ao medicamento. A representante informou que o custo era de aproximadamente 100 mil dólares por três frascos, cada um contendo 90 comprimidos. Relatou que a família judicializou o acesso ao medicamento, porém o pedido foi negado. Acrescentou que conhece outros pacientes que conseguiram acesso ao omaveloxolona por meio de judicialização e que atualmente fazem uso.

Na sequência, foi questionada sobre a melhora dos sintomas durante o período de uso do medicamento, especialmente em relação à fala. Informou que observou melhora significativa na forma de se comunicar, aspecto que anteriormente lhe causava muita insegurança. Quando questionada sobre outras mudanças percebidas, relatou melhora

dos tremores, na fala e na marcha, destacando que esta última foi muito significativa, pois passou a se sentir mais firme e segura ao caminhar.

A representante foi ainda questionada sobre situações constrangedoras vivenciadas em decorrência da ataxia de Friedreich. Mencionou ter sido confundida com alguém alcoolizado e que passou a utilizar muletas não por necessidade, mas pelo receio de vivenciar novamente situações semelhantes. Também foi questionada sobre o acompanhamento com equipe multiprofissional. Informou que já fazia acompanhamento com psicólogo quando recebeu o diagnóstico, mas que o interrompeu neste ano por se sentir bem. Relatou, ainda, que faz academia com o objetivo de fortalecimento muscular. Ao ser questionada se permanecia cursando a faculdade, informou que trancou o curso em razão das dificuldades de locomoção, de escrita, da falta e de disposição. Por fim, foi questionada sobre histórico familiar da condição de saúde, pontuando que não há outros familiares com diagnóstico semelhante.

O vídeo da 155ª Reunião Ordinária com o relato do representante pode ser acessado [aqui](#).

12. DISCUSSÃO DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIÇÃO INICIAL

Na 155ª Reunião Ordinária da Conitec, após a apresentação da análise crítica elaborada pelos técnicos da CGATS, os membros do Comitê de Medicamentos discutiram os principais fundamentos relacionados à elevada incerteza econômica, destacando-se a Razão de Custo-Utilidade Incremental de R\$ 13.662.186,00/QALY no caso-base, valor significativamente superior aos limiares de custo-efetividade usualmente praticados. Também foi discutido o elevado impacto orçamentário incremental estimado para o SUS, que supera R\$ 1,23 bilhão acumulado em cinco anos no cenário-base, com custo de desembolso superior a R\$ 540 milhões já no primeiro ano. Adicionalmente, foram consideradas as limitações do conjunto de evidências clínicas, fundamentado predominantemente em desfecho substituto e em comparações não randomizadas para a sustentação dos efeitos no longo prazo. Ressaltou-se, ainda, a ausência de demonstração direta de benefício em sobrevida global, bem como de superioridade estatisticamente significativa nos testes funcionais objetivos relacionados à mobilidade e à velocidade.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 155ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 02 de setembro de 2026, deliberaram, por maioria simples, emitir recomendação preliminar desfavorável à incorporação da omaveloxolona para o tratamento da ataxia de Friedreich em pacientes com idade igual ou superior a 16 anos. A recomendação se baseia na elevada incerteza econômica, decorrente do alto custo por QALY e impacto orçamentário, e nas limitações das evidências clínicas quanto aos benefícios de longo prazo.

14. REFERÊNCIAS

1. Williams CT, Jesus O de. StatPearls [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 15]. Friedreich Ataxia. [Updated 2023 Aug 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563199/>
2. Machado DS, Silveira C, Vinagre AM, Rezende TJR, Dogini D, Martinez ARM, et al. Survival in Brazilian Patients with Friedreich's Ataxia. *Cerebellum*. 2025;24(6):182. doi:10.1007/s12311-025-01936-6.
3. Giunti P, Greenfield J, Stevenson AJ, Parkinson MH, Hartmann JL, Sandtmann R, et al. Impact of Friedreich's Ataxia on health-care resource utilization in the United Kingdom and Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):38. doi:10.1186/1750-1172-8-38.
4. Polek B, Roach MJ, Andrews WT, Ehling M, Salek S. Burden of Friedreich's Ataxia to the Patients and Healthcare Systems in the United States and Canada. *Front Pharmacol*. 2013;4. doi:10.3389/fphar.2013.00066.
5. Keita M, McIntyre K, Rodden LN, Schadt K, Lynch DR. Friedreich Ataxia: Clinical Features and New Developments. *Neurodegener Dis Manag*. 2022;12(5):267–283. doi:10.2217/nmt-2022-0011.
6. Corben LA, Collins V, Milne S, Farmer J, Musheno A, Lynch D, et al. Clinical management guidelines for Friedreich ataxia: best practice in rare diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):415. doi:10.1186/s13023-022-02568-3.
7. Buesch K, Zhang R. A systematic review of disease prevalence, health-related quality of life, and economic outcomes associated with Friedreich's Ataxia. *Curr Med Res Opin*. 2022;38(10):1739–1749. doi:10.1080/03007995.2022.2112870.
8. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Approved Drugs [Internet]. 2023. SKYCLARYS (omaveloxolone). Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch>
9. European Medicines Agency (EMA). Skyclarys (omaveloxolone) [Internet]. 2024 [cited 2024 Nov 25]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyclarys>
10. ORPHANET. Rare diseases - Friedreich ataxia [Internet]. 2014 [cited 2024 Jul 15]. Available from: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/95>
11. Lynch DR, Schadt K, Kichula E, McCormack S, Lin KY. Friedreich Ataxia: Multidisciplinary Clinical Care. *J Multidiscip Healthc*. 2021;14:1645–1658. doi:10.2147/JMDH.S292945.
12. Lynch DR, Schadt K, Kichula E, McCormack S, Lin KY. Friedreich Ataxia: Multidisciplinary Clinical Care. *J Multidiscip Healthc*. 2021;14:1645–1658. doi:10.2147/JMDH.S292945.
13. Tsou AY, Paulsen EK, Lagedrost SJ, Perlman SL, Mathews KD, Wilmot GR, et al. Mortality in Friedreich Ataxia. *J Neurol Sci*. 2011;307(1–2):46–49. doi:10.1016/j.jns.2011.05.023.
14. Friedreich's Ataxia Research Alliance (FARA). Defining Friedreich's Ataxia [Internet]. 2024. Available from: <https://www.curefa.org/understanding-fa/what-is-friedreichs-ataxia/>
15. Coutinho P, Ruano L, Loureiro JL, Cruz VT, Barros J, Tuna A, et al. Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia in Portugal. *JAMA Neurol*. 2013;70(6):746. doi:10.1001/jamaneurol.2013.1707.
16. Machado DS, Viana CF, Pedroso JL, Barsottini OGP, Tomaselli PJ, Marques W, et al. Prevalence and Diagnostic Journey of Friedreich's Ataxia in the State of São Paulo, Brazil. *Cerebellum*. 2024. doi:10.1007/s12311-024-01687-w.

17. Fussiger H, Saraiva-Pereira ML, Leistner-Segal S, Jardim LB. Friedreich Ataxia: Diagnostic Yield and Minimal Frequency in South Brazil. *Cerebellum*. 2019;18(1):147–151. doi:10.1007/s12311-018-0958-x.
18. Rede Nacional de Doenças Raras. Apps RARAS - Ataxia de Friedreich [Internet]. 2024. Available from: <https://apps.raras.org.br:8502/>
19. Santos S, Kok F, Weller M, Paiva FRL, Otto PA. Inbreeding levels in Northeast Brazil: strategies for the prospecting of new genetic disorders. *Genet Mol Biol*. 2010;33(2):220–223. doi:10.1590/S1415-47572010005000020.
20. Weller M, Tanieri M, Pereira JC, Almeida EDS, Kok F, Santos S. Consanguineous unions and the burden of disability: A population-based study in communities of Northeastern Brazil. *Am J Hum Biol*. 2012;24(6):835–840. doi:10.1002/ajhb.22328.
21. Pilotto F, Chellapandi DM, Puccio H. Omaveloxolone: a groundbreaking milestone as the first FDA-approved drug for Friedreich ataxia. *Trends Mol Med*. 2024. doi:10.1016/j.molmed.2023.12.002.
22. Indelicato E, Nachbauer W, Eigentler A, Amprosi M, Matteucci Gothe R, Giunti P, et al. Onset features and time to diagnosis in Friedreich's Ataxia. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):198. doi:10.1186/s13023-020-01475-9.
23. Abrahão A, Pedrosa JL, Braga-Neto P, Bor-Seng-Shu E, Carvalho Aguiar P, Barsottini OGP. Milestones in Friedreich ataxia: more than a century and still learning. *Neurogenetics*. 2015;16(3):151–160. doi:10.1007/s10048-015-0439-z.
24. National Cancer Institute. NCI Dictionary of Genetics Terms - Missense Mutation [Internet]. 2024 [cited 2024 Aug 29]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics-dictionary/def/missense-mutation>
25. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Health information - Friedreich ataxia [Internet]. Available from: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/friedreich-ataxia>
26. Schulz JB, Boesch S, Bürk K, Dürr A, Giunti P, Mariotti C, et al. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(4):222–234. doi:10.1038/nrneurol.2009.26.
27. Krasilnikova MM, Humphries CL, Shinsky EM. Friedreich's ataxia: new insights. *Emerg Top Life Sci*. 2023;7(3):313–323. doi:10.1042/ETLS20230017.
28. Indelicato E, Reetz K, Maier S, Nachbauer W, Amprosi M, Giunti P, et al. Predictors of Survival in Friedreich's Ataxia: A Prospective Cohort Study. *Mov Disord*. 2024;39(3):510–518. doi:10.1002/mds.29687.
29. Delatycki MB, Corben LA. Clinical Features of Friedreich Ataxia. *J Child Neurol*. 2012;27(9):1133–1137. doi:10.1177/0883073812448230.
30. van de Warrenburg BPC, van Gaalen J, Boesch S, Burgunder JM, Dürr A, Giunti P, et al. FNS/ENS Consensus on the diagnosis and management of chronic ataxias in adulthood. *Eur J Neurol*. 2014;21(4):552–562. doi:10.1111/ene.12341.
31. Novis LE, Alavi S, Pellerin D, Della Coleta MV, Raskin S, Spitz M, et al. Unraveling the genetic landscape of undiagnosed cerebellar ataxia in Brazilian patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2024;119:105961. doi:10.1016/j.parkreldis.2023.105961.
32. Rummey C, Corben LA, Delatycki M, Wilmot G, Subramony SH, Corti M, et al. Natural History of Friedreich Ataxia. *Neurology*. 2022;99(14). doi:10.1212/WNL.0000000000200913.
33. Subramony SH, May W, Lynch D, Gomez C, Fischbeck K, Hallett M, et al. Measuring Friedreich ataxia: Interrater reliability of a neurologic rating scale. *Neurology*. 2005;64(7):1261–1262. doi:10.1212/01.WNL.0000156802.15466.79.
34. Friedreich's Ataxia Research Alliance (FARA). Friedreich's Ataxia Rating Scale (FARS) and Modified FARS (mFARS). FARA; 2023.
35. Rummey C, Perlman S, Subramony SH, Farmer J, Lynch DR. Evaluating mFARS in pediatric Friedreich's ataxia: Insights from the FACHILD study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024;11(5):1290–1300. doi:10.1002/acn3.52057.
36. Rummey C, Corben LA, Delatycki MB, Subramony SH, Bushara K, Gomez CM, et al. Psychometric properties of the Friedreich Ataxia Rating Scale. *Neurol Genet*. 2019;5(6). doi:10.1212/NXG.0000000000000371.
37. Patel M, Isaacs CJ, Seyer L, Brigatti K, Gelbard S, Strawser C, et al. Progression of Friedreich ataxia: quantitative characterization over 5 years. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016;3(9):684–694. doi:10.1002/acn3.332.
38. Träschütz A, Fleszar Z, Hengel H, Klockgether T, Erdlenbruch F, Falkenburger BH, et al. FARS-ADL across Ataxias: Construct Validity, Sensitivity to Change, and Minimal Important Change. *Mov Disord*. 2024;39(6):965–974. doi:10.1002/mds.29788.

39. Fahey MC, Corben LA, Collins V, Churchyard AJ, Delatycki MB. The 25-foot walk velocity accurately measures real world ambulation in Friedreich ataxia. *Neurology*. 2007;68(9):705–706. doi:10.1212/01.wnl.0000256037.63832.6f.
40. Giugliani L, Vanzella C, Zambrano MB, Donis KC, Wallau TKW, Costa FM, et al. Clinical research challenges in rare genetic diseases in Brazil. *Genet Mol Biol*. 2019;42(1 Suppl 1):305–311. doi:10.1590/1678-4685-gmb-2018-0174.
41. Chaudhary A, Kumar V. Rare diseases: a comprehensive literature review and future directions. *J Rare Dis*. 2025;4(1):33. doi:10.1007/s44162-025-00099-6.
42. Haq I, Brashear A. The vital role of natural history studies in rare disease: insights from X-linked dystonia parkinsonism. *Brain Commun*. 2023;5(3). doi:10.1093/braincomms/fcad125.
43. Li R, Ma L, Li F, Li L, Bi Y, Yuan Y, et al. Model-Informed Approach Supporting Drug Development and Regulatory Evaluation for Rare Diseases. *J Clin Pharmacol*. 2022;62(S2). doi:10.1002/jcph.2143.
44. Dorsey ER. Natural History of Huntington Disease. *JAMA Neurol*. 2013. doi:10.1001/jamaneurol.2013.4408.
45. Lamb MM, West NA, Ouyang L, Yang M, Weitzenkamp D, James K, et al. Corticosteroid Treatment and Growth Patterns in Ambulatory Males with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Pediatr*. 2016;173:207-213.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2016.02.067.
46. Jones S, Coker M, López AGM, Sniadecki J, Mayhew J, Hensman P, et al. Open-label phase 1/2 study of vestronidase alfa for mucopolysaccharidosis VII. *Mol Genet Metab Rep*. 2021;28:100774. doi:10.1016/j.ymgmr.2021.100774.
47. Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, De Lorenzo AG, Kampmann C, et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(12):838–844. doi:10.1111/j.1365-2362.2004.01424.x.
48. Pérez-Flores J, Hernández-Torres A, Montón F, Nieto A. Health-related quality of life and depressive symptoms in Friedreich ataxia. *Qual Life Res*. 2020;29(2):413–420. doi:10.1007/s11136-019-02311-9.
49. Chauhan S, Gaidhane S, Priya GP, Sharma P, Bhat M, Sharma S, et al. Burden of neurologic diseases in BRICS countries (1990 to 2021): an analysis of 2021 Global Burden of Disease Study. *Front Neurol*. 2024;15. doi:10.3389/fneur.2024.1500551.
50. Wilmot G, Mariotti C, Lynch D, Tai G, Pandolfo M. Clinical Management Guidelines for Friedreich Ataxia. 2024.
51. Zesiewicz TA, Hancock J, Ghanekar SD, Kuo SH, Dohse CA, Vega J. Emerging therapies in Friedreich's Ataxia. *Expert Rev Neurother*. 2020;20(12):1215–1228. doi:10.1080/14737175.2020.1821654.
52. Delatycki MB, Corben LA. Clinical Features of Friedreich Ataxia. *J Child Neurol*. 2012;27(9):1133–1137. doi:10.1177/0883073812448230.
53. European Reference Network for Rare Neurological Diseases (ERN-RND). Neurological Diseases – Patient Journey: Friedreich's Ataxia [Internet]. Available from: <https://www.ern-rnd.eu/patient-journey-friedreichs-ataxia/>
54. Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. SKYCLARYS (omaveloxolona). 2024.
55. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). Reimbursement Recommendation: Skyclarys (omaveloxolone). Ottawa: Canada's Drug Agency; 2025.
56. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
57. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;j4008. doi:10.1136/bmj.j4008.
58. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Sterne JAC. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2): short version (CRIBSHEET). RoB 2 Development Group. 2019.
59. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomised studies in meta-analyses. 2013.
60. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;i4919. doi:10.1136/bmj.i4919.
61. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris E, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.
62. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E, Munn Z, editors. JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.
63. Lynch DR, Farmer J, Hauser L, Blair IA, Wang QQ, Mesaros C, et al. Safety, pharmacodynamics, and potential benefit of omaveloxolone in Friedreich ataxia. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(1):15–26. doi:10.1002/acn3.660.
64. Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB, Subramony SH, Corti M, Hoyle JC, et al. Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIe Study). *Ann Neurol*. 2021;89(2):212–225. doi:10.1002/ana.25934.

65. Lynch DR, Chin MP, Boesch S, Delatycki MB, Giunti P, Goldsberry A, et al. Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia: Delayed-Start Analysis of the MOXIe Extension. *Mov Disord.* 2023;38(2):313–320. doi:10.1002/mds.29286.
66. Lynch DR, Goldsberry A, Rummey C, Farmer J, Boesch S, Delatycki MB, et al. Propensity matched comparison of omaveloxolone treatment to Friedreich ataxia natural history data. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024;11(1):4–16. doi:10.1002/acn3.51897.
67. Lynch DR, Goldsberry A, Rummey C, Farmer J, Boesch S, Delatycki MB, et al. Propensity matched comparison of omaveloxolone treatment to Friedreich ataxia natural history data. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024;11(1):4–16. doi:10.1002/acn3.51897.
68. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Health.* 2022;25(1):10–31. doi:10.1016/j.jval.2021.10.008.
69. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica em saúde. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2026. Disponível em: https://rebrats.saude.gov.br/images/DiretrizesMetodologicas/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica_3ed.pdf.
70. Friedreich's Ataxia Research Alliance (FARA). Biogen Data on File – Friedreich's Ataxia Integrated Clinical Database (FA-ICD): Clinical Outcome Measures in Friedreich's Ataxia (FACOMS) Study. 2026.
71. Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB, Subramony SH, Corti M, Hoyle JC, et al. Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIe Study). *Ann Neurol.* 2021;89(2):212–225. doi:10.1002/ana.25934.
72. Lynch DR, Chin MP, Boesch S, Delatycki MB, Giunti P, Goldsberry A, et al. Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia: Delayed-Start Analysis of the MOXIe Extension. *Mov Disord.* 2023;38(2):313–320. doi:10.1002/mds.29286.
73. Chan PLS, Holford NHG. Drug Treatment Effects on Disease Progression. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001;41(1):625–659. doi:10.1146/annurev.pharmtox.41.1.625.
74. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>.
75. Indelicato E, Reetz K, Maier S, Nachbauer W, Amprosi M, Giunti P, et al. Predictors of Survival in Friedreich's Ataxia: A Prospective Cohort Study. *Mov Disord.* 2024;39(3):510–518. doi:10.1002/mds.29687.
76. Delatycki MB. Evaluating the progression of Friedreich ataxia and its treatment. *J Neurol.* 2009;256(Suppl 1):36–41. doi:10.1007/s00415-009-1007-y.
77. Hanson E, Sheldon M, Pacheco B, Alkubeysi M, Raizada V. Heart disease in Friedreich's ataxia. *World J Cardiol.* 2019;11(1):1–12. doi:10.4330/wjc.v11.i1.1.
78. Cnop M, Igoillo-Esteve M, Rai M, Begu A, Serroukh Y, Depondt C, et al. Central role and mechanisms of β -cell dysfunction and death in Friedreich ataxia-associated diabetes. *Ann Neurol.* 2012;72(6):971–982. doi:10.1002/ana.23698.
79. Rummey C, Flynn JM, Corben LA, Delatycki MB, Wilmot G, Subramony SH, et al. Scoliosis in Friedreich's ataxia: longitudinal characterization in a large heterogeneous cohort. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(6):1239–1250. doi:10.1002/acn3.51352.
80. Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? *Health Qual Life Outcomes.* 2009;7:27. doi:10.1186/1477-7525-7-27.
81. Mauskopf J, Fay M, Iyer R, Sarda S, Livingston T. Cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in the United States. *J Med Econ.* 2016;19(4):432–442. doi:10.3111/13696998.2015.1135805.
82. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
83. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da População 2024: número de habitantes do país deve parar de crescer em 2047 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2024. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/>
84. Griggs RC, Batshaw M, Dunkle M, Gopal-Srivastava R, Kaye E, Krischer J, et al. Clinical research for rare disease: opportunities, challenges, and solutions. *Mol Genet Metab.* 2009;96(1):20–26. doi:10.1016/j.ymgme.2008.10.003.
85. Bell SA, Tudur Smith C. A comparison of interventional clinical trials in rare versus non-rare diseases: an analysis of ClinicalTrials.gov. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(1):170. doi:10.1186/s13023-014-0170-0.

86. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Sterne JAC. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2): short version (CRIBSHEET). RoB 2 Development Group. 2019.
87. Hendrix S, Goldsberry A, Meyer C, Lynch D. Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia: Post-Hoc Analysis Using Global Statistics Test to Strengthen Secondary Endpoint Analyses (P8-11.011). *Neurology*. 2023;100(17 Suppl 2). doi:10.1212/WNL.0000000000203544.
88. Gavriilaki M, Chatzikyriakou E, Moschou M, Arnaoutoglou M, Sakellari I, Kimiskidis VK. Therapeutic Biomarkers in Friedreich's Ataxia: a Systematic Review and Meta-analysis. *Cerebellum*. 2024;23(3):1184–1203. doi:10.1007/s12311-023-01621-6.
89. Jain P, Badgujar L, Spoorendonk J, Buesch K. Clinical evidence of interventions assessed in Friedreich ataxia: a systematic review. *Ther Adv Rare Dis*. 2022;3. doi:10.1177/26330040221139872.
90. Umrao A, Pahuja M, Chatterjee NS. Safety and efficacy of omaveloxolone versus placebo for the treatment of Friedreich's ataxia in patients aged more than 16 years: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):495. doi:10.1186/s13023-024-03474-6.
91. Ewencyk C, Gioiosa V, Goizet C, et al. Données cliniques descriptives en vie réelle chez des patients atteints d'ataxie de Friedreich traités par omaveloxolone en France: un programme d'accès précoce. *Rev Neurol (Paris)*. 2026;182(Suppl):S61. doi:10.1016/J.NEUROL.2026.01.184.
92. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). Omaveloxolone (Skyclarys): reimbursement recommendation. Ottawa: Canada's Drug Agency; 2025. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/omaveloxolone>.
93. Scottish Medicines Consortium (SMC). Omaveloxolone (Skyclarys®) 50 mg capsules (SMC2845). Glasgow: Scottish Medicines Consortium; 2025.
94. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Omaveloxolone for treating Friedreich's ataxia in people 16 years and over (TA1061). London: National Institute for Health and Care Excellence; 2025. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1061>.
95. Haute Autorité de Santé (HAS). Skyclarys (omaveloxolone) – Ataxie de Friedreich. Avis de la Commission de la Transparence. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de Santé; 2024. Disponível em: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3542845/fr/skyclarys-omaveloxolone-ataxie-de-friedreich.
96. U.S. National Library of Medicine (NLM). ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; [citado 30 de junho de 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
97. Cortellis | Clarivate [Internet]. [citado 30 de junho de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
98. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta medicamentos. [Internet]. [citado 30 de junho de 2026]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
99. European Medicines Agency (EMA) | Medicines [Internet]. [citado 30 de junho de 2026]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
100. FDA | Approved Drugs [Internet]. [citado 30 de junho de 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
101. U.S. National Library of Medicine (NLM). ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; [citado 30 de junho de 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
102. Cortellis | Clarivate [Internet]. [citado 30 de junho de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
103. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta medicamentos. [Internet]. [citado 30 de junho de 2026]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
104. European Medicines Agency (EMA) | Medicines [Internet]. [citado 30 de junho de 2026]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
105. FDA | Approved Drugs [Internet]. [citado 30 de junho de 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

106. NICE | National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. NICE; 2024 [citado 30 de junho de 2026]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>
107. CDA-AMC | Canada's Drug Agency [Internet]. [citado 30 de junho de 2026]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>
108. BRISA: Base Regional de Informes de Avaliação de Tecnologias em Saúde das Américas [Internet]. [citado 30 de junho de 2026]. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/?lang=pt&skfp=true>
109. Drug Report Vatiquinone NDA [Internet]. [citado 5 de julho de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/sourcesPressRelease/4114644>
110. Drug Report Vatiquinone [Internet]. [citado 5 de julho de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/65684>
111. PTC Therapeutics. Long-Term Open-Label Study to Assess the Safety and Efficacy of Vatiquinone in Patients With Friedreich Ataxia [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; outubro de 2025 [citado 5 de julho de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT05515536. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05515536>
112. PTC Therapeutics. A Randomized, Parallel-Arm, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of Vatiquinone for the Treatment of Friedreich Ataxia (MOVE-FA) [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; abril de 2026 [citado 5 de julho de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT04577352. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04577352>
113. PTC Therapeutics. Evaluation of Long-Term Efficacy of Vatiquinone for the Treatment of Friedreich's Ataxia [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; junho de 2026 [citado 5 de julho de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT07681713. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07681713>
114. Press Release Report LX-2006 [Internet]. [citado 5 de julho de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/129906>
115. Press Release Report LX-2006 [Internet]. [citado 5 de julho de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/sourcesPressRelease/4406347>
116. Lexeo Therapeutics. A Phase 1/2 Study of the Safety and Efficacy of LX2006 Gene Therapy in Participants With Cardiomyopathy Associated With Friedreich's Ataxia [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; dezembro de 2025 [citado 5 de julho de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT05445323. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05445323>
117. Drug Report: elamipretide [Internet]. [citado 5 de julho de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/66525>
118. Lynch D. A Pilot Investigator Initiated Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Elamipretide in the Treatment of Advanced Symptoms of Friedreich Ataxia (FRDA) [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; novembro de 2025 [citado 5 de julho de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT05168774. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05168774>
119. Drug Report DT-216P2 [Internet]. [citado 5 de julho de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/202765>
120. Design Therapeutics, Inc. A Phase 1/2, Open-Label, Multiple Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Subcutaneous and Intravenous DT-216P2 in Patients With Friedreich's Ataxia [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; maio de 2025 [citado 5 de julho de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT06874010. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06874010>
121. Drug Report nomlabofusp [Internet]. [citado 5 de julho de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/100768>
122. Larimar Therapeutics, Inc. An Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety, Efficacy, Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Tolerability of Subcutaneous CTI-1601 in Subjects With Friedreich's Ataxia [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; maio de 2026 [citado 5 de julho de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT06447025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06447025>
123. Drug Report SGT-212 [Internet]. [citado 5 de julho de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/121356>
124. Solid Biosciences Inc. A Phase 1b First-in-Human, Open-Label, Dose-Finding Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of SGT-212 Delivered Via Dual Intradentate Nucleus (IDN) and Intravenous (IV) Administration to Participants With Friedreich's Ataxia (FA) [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; junho de 2026 [citado 5 de julho de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT07180355. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07180355>

Relatório preliminar

Apêndice 1 – Busca de patentes

Busca de patentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics¹, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³; INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)⁵, a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento e sua aplicação. A busca foi realizada em 08 de julho de 2026, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e Orange book: foi realizada a busca pelo nome da substância ativa utilizando a Denominação Comum Internacional (DCI/INN) da tecnologia avaliada. Para o omaveloxolona, utilizou-se o termo de busca entre aspas, para recuperação exata da expressão: ["\"omaveloxolone\""]
- (2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado, no campo de busca, o número de depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: foi utilizado, no campo “Contenha o Número do Pedido”, o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram considerados os documentos patentários concedidos e vigentes no Brasil relacionados à tecnologia avaliada, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas. Os prazos de vigência apresentados foram calculados com base nas informações disponíveis no INPI na data da busca e podem sofrer alterações em decorrência de decisões administrativas ou judiciais. Para a tecnologia omaveloxolona foram identificadas três patentes vigentes durante a busca de anterioridade como demonstrado na **Tabela 1**.

TABELA 1. Patentes vigentes para a tecnologia omaveloxolona depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
BR112013023174	Compostos derivados de triterpenoide de C4-monometila e composição farmacêutica compreendendo os referidos compostos	Reata pharmaceuticals, INC. (US)	09/03/2032	Produto ^(a)
BR112014026640 “discussão judicial em curso”	Compostos derivados de 2,2-difluoropropionamida de metil bardoxolona, formas polimórficas, composição farmacêutica, e uso dos mesmos	Reata Pharmaceuticals Holdings, LLC (US)	24/04/2033	Produto ^(a)
BR112015027012	Formas polimórficas de um composto 2,2-difluoropropionamida de bardoxolona metil, composição farmacêutica compreendendo as mesmas e uso terapêutico ou profilático da mesma	Abbvie INC. (US)	24/04/2034	Formulação ^(b)

(a)Produto - Novas moléculas pequenas com atividade terapêutica. Não inclui compostos que são usados apenas como intermediários ou moléculas grandes (proteínas, polinucleotídeos etc.), novos sais, enantiômeros ou modificações de compostos previamente conhecidos.; (b)Formulação - Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulações, etapas de processamento desde o composto "bruto" até a formulação final, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética e estabilidade/toxicidade do medicamento.

Foram identificadas três documentos patentários potencialmente relevantes para a tecnologia avaliada. A patente BR112014026640 apresenta situação jurídica objeto de discussão judicial, motivo pelo qual seu status deve ser acompanhado durante a vigência da tecnologia. As demais patentes identificadas permanecem vigentes e apresentam reivindicações relacionadas ao composto, às formas polimórficas e às composições farmacêuticas.

Referências

- 1.Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 08 de jul. de 2026.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 08 de jul. de 2026.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 08 de jul. de 2026.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 08 de jul. de 2026.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 08 de jul. de 2026.

Apêndice 2 – Estratégias de busca

QUADRO 7-Estratégias de busca nas plataformas consultadas.

Base	Estratégia	Localizados
Medline (via Pubmed)	((("Friedreich Ataxia"[Mesh] OR "Friedreich Ataxia" OR "Ataxia, Friedreich" OR "Ataxias, Friedreich" OR "Friedreich Ataxias" OR "Friedreich Disease" OR "Disease, Friedreich" OR "Friedreich Familial Ataxia" OR "Ataxia, Friedreich Familial" OR "Familial Ataxia, Friedreich" OR "Friedreich Hereditary Ataxia" OR "Ataxia, Friedreich Hereditary" OR "Hereditary Ataxia, Friedreich" OR "Friedreich Hereditary Spinal Ataxia" OR "Friedreich Spinocerebellar Ataxia" OR "Ataxia, Friedreich Spinocerebellar" OR "Spinocerebellar Ataxia, Friedreich" OR "Friedreich's Ataxia" OR "Ataxia, Friedreich's" OR "Friedreich's Disease" OR "Disease, Friedreich's" OR "Friedreich's Familial Ataxia" OR "Ataxia, Friedreich's Familial" OR "Familial Ataxia, Friedreich's" OR "Friedreich's Familial Ataxia" OR "Friedreich's Hereditary Ataxia" OR "Ataxia, Friedreich's Hereditary" OR "Ataxias, Friedreich's Hereditary" OR "Friedreich's Hereditary Ataxia" OR "Friedreich's Hereditary Ataxias, Friedreich's" OR "Hereditary Ataxias, Friedreich's" OR "Friedreich's Hereditary Spinal Ataxia" OR "Hereditary Spinal Ataxia, Friedreich" OR "Hereditary Spinal Ataxia, Friedreich's" OR "Hereditary Spinal Sclerosis" OR "Hereditary Spinal Scleroses" OR "Scleroses, Hereditary Spinal" OR "Spinal Scleroses, Hereditary" OR "Spinal Sclerosis, Hereditary" OR "Sclerosis, Hereditary Spinal") AND ("omaveloxolone"[Supplementary Concept]OR"omaveloxolone"OR"N-(11-cyano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptamethyl-10,14-dioxo-,3,4,5,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahydro-2H-picen-4a-yl)-2-2-difluoropropionamide" OR "RTA 408" OR "RTA-408" OR "skylarys"))	51
Embase	('friedreich ataxia'/exp OR 'friedreich ataxia' OR 'ataxia, friedreich' OR 'friedreich disease' OR 'friedreich marie disease' OR 'friedreich syndrome' OR 'friedreich's ataxia' OR 'hereditary ataxia, spinal' OR 'hereditary spinal ataxia' OR 'spinal ataxia, hereditary' OR 'spinal hereditary ataxia' OR 'spinal heredoataxia' OR 'syndrome, friedreich') AND ('omaveloxolone'/exp OR 'n (11 cyano 2, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a heptamethyl 10, 14 dioxo 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b octadecahydricen 4a yl) 2, 2 difluoropropanamide' OR 'n (2 cyano 3, 12 dioxo 28 noroleana 1, 9 (11) dien 17 yl) 2, 2 difluoropropanamide' OR 'omaveloxolone' OR 'rta 408' OR 'rta408' OR 'skylarys')	112
Cochrane Library (Reviwes data base)	#1 MeSH descriptor: [Friedreich Ataxia] explode all trees #2 "Friedreich Ataxia" OR "Hereditary Spinal Scleroses" OR "Friedreich's Disease" OR "Familial Ataxia, Friedreich" OR "Scleroses, Hereditary Spinal" OR "Ataxia, Friedreich's" OR "Friedreich's Familial Ataxia" OR "Hereditary Ataxia, Friedreich's" OR "Friedreich's Hereditary Spinal Ataxia" OR "Spinal Sclerosis, Hereditary" OR "Ataxia, Friedreich" OR "Friedreich's Hereditary Ataxia" OR "Disease, Friedreich" OR "Disease, Friedreich's" OR "Hereditary Ataxia, Friedreich" OR "Friedreich's Hereditary Ataxia" OR "Friedreich's Ataxia" OR "Hereditary Ataxias, Friedreich's" OR "Friedreich's Familial Ataxia" OR "Hereditary Spinal Sclerosis" OR "Ataxia, Friedreich Hereditary" OR "Friedreich Hereditary Ataxia" OR "Ataxia, Friedreich Familial" OR "Ataxia, Friedreich Spinocerebellar" OR "Friedreich Ataxias" OR "Ataxia, Friedreich's Familial" OR "Ataxia, Friedreich's Hereditary" OR "Friedreich Disease" OR "Familial Ataxia, Friedreich's" OR "Hereditary Spinal Ataxia, Friedreich" OR "Friedreich's Hereditary Ataxias" OR "Spinal Scleroses, Hereditary" OR "Hereditary Spinal Ataxia, Friedreich's" OR "Friedreich Hereditary Spinal Ataxia" OR "Sclerosis, Hereditary Spinal" OR "Friedreich Spinocerebellar Ataxia" OR "Ataxias, Friedreich's Hereditary" OR "Spinocerebellar Ataxia, Friedreich" OR "Friedreich Familial Ataxia" OR "Ataxias, Friedreich" #3 #1 OR #2 #4"omaveloxolone"OR"N-(11-cyano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptmethyl-10,14-dioxo-1,3,4,5,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahydro-2H-picen-4a-yl)-2-2-difluoropropionamide" OR "RTA 408" OR "RTA-408" OR "skylarys" #5#3 AND #4	0
LILACS	((("Ataxia de Friedreich" OR "Doença de Friedreich" OR "Esclerose Espinal Hereditária" OR "Esclerose Espinhal Hereditária" OR "Friedreich Ataxia") AND ("omaveloxolona" OR "omaveloxolone" OR "N-(11-cyano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptmethyl-10,14-dioxo-1,3,4,5,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahydro-2H-picen-4a-yl)-2-2-difluoropropionamide" OR "RTA 408" OR "RTA-408" OR "skylarys"))	0
Total		163

Apêndice 3 - Estudos excluídos e motivos de exclusão

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos. Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

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

Fonte: dossiê do demandante, pág. 134.