

Brasília, DF | junho, 2026

Relatório de Recomendação

nº 1.117

MEDICAMENTO

Edaravona

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

2026 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

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

DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – CCATES/UFMG

Adson José Moreira

Álex Brunno do Nascimento Martins

Ana Clara Silva Mendes

Bárbara Rodrigues Alvernaz dos Santos

Isabela Miranda Nunes Rossi

Kênya Patrícia Pereira do Amaral Vilaça

Letícia Helena Fernandes Fujii

Lívia Silva Nassif

Mariana Dias Lula

Mariana Pugirá Galvão

Marina Nascimento Silva

Walisson Braga Moreira

Augusto Afonso Guerra Júnior

Juliana Alvares-Teodoro

Monitoramento do horizonte tecnológico

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

Karine Medeiros Amaral

Thaís Conceição Borges

Ana Carolina de Freitas Lopes

Patente

Munike Gonçalves Guimarães – CMTS/DGITS/SCTIE/MS

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

Perspectiva do Paciente - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Anna Júlia Medeiros Lopes Garcia

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Dyana Helena de Souza

Marina Kuebler Silva

Melina Sampaio de Ramos Barros

Andrea Brígida de Souza

Laura Mendes Ribeiro

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da Consulta Pública

Dyana Helena de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

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

Revisão

Wallace Breno Barbosa – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Teresa Raquel Tavares Serejo - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Cecília Menezes Farinasso – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Rafael Poloni – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SCTIE/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

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

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

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

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

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

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

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

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

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

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

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

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma PRISMA.....	29
Figura 2: Análise do risco de viés (ROB 2.0).....	49
Figura 3: Análise do risco de viés (ROBINS-I V2, novembro 2025)	49
Figura 4. Estrutura do modelo de Markov desenvolvido na ACU do demandante	53
Figura 5. Probabilidades de transição aplicadas ao braço comparador no modelo desenvolvido pelo demandante.....	54
Figura 6. Probabilidades de transição iniciais aplicadas ao braço edaravona no modelo desenvolvido pelo demandante.....	55
Figura 7. Probabilidades de transição finais aplicadas ao braço edaravona no cenário base do modelo desenvolvido pelo demandante.....	56
Figura 8. Valores de utilidade por estágio de ELA	56
Figura 9. Probabilidades de transição aplicadas ao braço comparador no cenário alternativo do modelo desenvolvido pelo demandante.....	57
Figura 10. Probabilidades de transição iniciais aplicadas ao braço edaravona no cenário alternativo do modelo desenvolvido pelo demandante	57
Figura 11. Probabilidades de transição finais aplicadas ao braço edaravona no cenário alternativo do modelo desenvolvido pelo demandante	58
Figura 12. Variações dos parâmetros utilizados na análise de sensibilidade	58
Figura 13. Resultado da análise de sensibilidade determinística da ACU desenvolvida pelo demandante.....	60
Figura 14. Resultado da análise de sensibilidade probabilística da ACU desenvolvida pelo demandante	61
Figura 15. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade da ACU desenvolvida pelo demandante	61

Lista de Tabelas

Tabela 1. Preço proposto para incorporação	22
Tabela 2. Custo estimado pelo demandante para o tratamento com edaravona por fase de tratamento.....	23
Tabela 3. Custo estimado do tratamento com riluzol	24
Tabela 4: Resultados de progressão da incapacidade funcional (ALSFRS-R) do ECR MCI186-19 e dos estudos <i>posthoc</i>	36
Tabela 5: Análise estratificada da ALSFRS-R por domínio – estudo Brooks et al. (2021) ⁴⁵	37
Tabela 6: Resultados de capacidade vital forçada (CVF) do ECR MCI186-19 e dos estudos <i>posthoc</i>	38
Tabela 7: Resultados de sobrevida (CAFS e ALS/SURV) dos estudos de <i>posthoc</i> do ECR MCI186-19.....	39
Tabela 8: Resultados de qualidade de vida (ALSAQ-40) do ECR MCI186-19 e dos estudos <i>posthoc</i>	40
Tabela 9: Análise estratificada da ALSAQ-40 por domínio – estudo Brooks et al. (2021) ⁴⁵	41
Tabela 10: Resultados de progressão da incapacidade funcional (ALSFRS-R) dos estudos de mundo real.....	42
Tabela 11: Resultados de capacidade vital forçada (CVF) dos estudos de mundo real	43
Tabela 12: Resultados de sobrevida dos estudos de mundo real	44
Tabela 13: Resultados de segurança para os eventos de morte, traqueostomia, VAP e hospitalização – estudo Brooks et al, 2023 ²⁵	45
Tabela 14: Eventos adversos reportados no estudo de Abe et al. (2017c)	46
Tabela 15: Eventos adversos mais comuns e graves reportados no do ECR MCI186-19 e nos estudos <i>posthoc</i>	46
Tabela 16. Parâmetros de custos adotados na ACU elaborada pelo demandante	54
Tabela 17. Resultado da análise de custo-utilidade no cenário base apresentado pelo demandante.....	59
Tabela 18. Resultados das análises de custo-utilidade para o cenário base, cenário alternativo e cenários exploratórios elaborados pelo demandante.....	60
Tabela 19. Cálculo de população elegível conforme modelo do demandante	65
Tabela 20. AIO no cenário base	67
Tabela 21. AIO para os cenários base e alternativos	68
Tabela 22. Estimativas de população efetiva e custo de desembolso considerando apenas a progressão da doença.....	72
Tabela 23. Estimativas de população efetiva e custo de desembolso considerando a progressão da doença e a taxa de descontinuação.....	72
Tabela 24. Comparativo impacto orçamentário estimado pelo demandante e pelo parecerista para demanda epidemiológica.....	105

Tabela 25. Estimativas de população efetiva e custo de desembolso por demanda epidemiológica (incidência e prevalência da ELA), considerando apenas a progressão da doença – preço com desconto	109
Tabela 26. Estimativas de população efetiva e custo de desembolso por demanda epidemiológica (incidência e prevalência da ELA), considerando a progressão da doença e a taxa de descontinuação – preço com desconto.....	109
Tabela 27. Estimativas de população efetiva e custo de desembolso por demanda aferida, considerando apenas a progressão da doença – preço com desconto	110
Tabela 28. Estimativas de população efetiva e custo de desembolso por demanda aferida, considerando a progressão da doença e a taxa de descontinuação – preço com desconto.....	110
Tabela 29. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 14/2026	85
Tabela 30. Cálculo de população elegível conforme modelo do demandante (demanda epidemiológica – incidência e prevalência da ELA no Brasil)	131
Tabela 31. Número de pacientes das coortes a cada ano	131
Tabela 32. Número de pacientes em uso de edaravona considerando apenas a progressão da doença	132
Tabela 33. Custo estimado pelo parecerista para o tratamento com edaravona por fase de tratamento	132
Tabela 34. Número de pacientes em uso de edaravona considerando a progressão da doença e a taxa de descontinuação.....	133
Tabela 35. Custos de aquisição do edaravona considerando apenas a progressão da doença	133
Tabela 36. Custos de aquisição do edaravona considerando a progressão e a taxa de descontinuação	133
Tabela 37. Custo estimado pelo parecerista para o tratamento com edaravona por fase de tratamento – preço com desconto	134
Tabela 38. Custos de aquisição do edaravona com base em demanda epidemiológica e novo preço proposto pelo demandante (considerando apenas a progressão da doença)	135
Tabela 39. Custos de aquisição do edaravona com base em demanda epidemiológica e novo preço proposto pelo demandante (considerando a progressão da doença e a taxa de descontinuação)	135
Tabela 40. Número de pacientes das coortes a cada ano conforme demanda aferida	136
Tabela 41. Número de pacientes em uso de edaravona considerando apenas a progressão da doença (demanda aferida - códigos CID)	136
Tabela 42. Número de pacientes em uso de edaravona considerando a progressão da doença e a taxa de descontinuação (demanda aferida - códigos CID)	136
Tabela 43. Custos de aquisição do edaravona com base em demanda aferida e novo preço proposto pelo demandante (considerando apenas a progressão da doença)	137
Tabela 44. Custos de aquisição do edaravona com base em demanda aferida e novo preço proposto pelo demandante (considerando a progressão da doença e a taxa de descontinuação).....	137

Lista de Quadros

Quadro 1. Estágios de progressão da ELA	15
Quadro 2. Comparação entre as escalas ALSFRS-R e King's Clinical Staging System	17
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	20
Quadro 4. Esquema de administrações de edaravona.....	23
Quadro 5. Questão elaborada pelo demandante e estruturada no formato PICO	24
Quadro 6. Estudos selecionados pelo demandante	27
Quadro 7. Pergunta PICO elaborada pelo parecerista	28
Quadro 8. Artigos incluídos por meio da nova busca.....	29
Quadro 9. Características dos estudos incluídos neste Relatório	34
Quadro 10. Resultados da avaliação da certeza da evidência - GRADE	50
Quadro 11. Características da avaliação econômica elaborada pelo demandante	52
Quadro 12. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), grau 1 ou 2, e duração da doença ≤ 2 anos (<i>early stage</i>).....	74
Quadro 13. Resultado da reanálise da certeza da evidência para o desfecho de sobrevida	102
Quadro 14. Argumentos favoráveis à incorporação do edaravona para o tratamento de pacientes adultos com ELA, graus 1 ou 2, e duração da doença menor ou igual a 2 anos (<i>early stage</i>)	86

Quadro 15. Argumentos desfavoráveis à incorporação do edaravona para o tratamento de pacientes adultos com ELA, graus 1 ou 2, e duração da doença menor ou igual a 2 anos (<i>early stage</i>)	90
Quadro 16. Aspectos relativos aos efeitos positivos e facilidades da tecnologia avaliada - edaravona para o tratamento de pacientes adultos com ELA, graus 1 ou 2, e duração da doença menor ou igual a 2 anos (<i>early stage</i>)	91
Quadro 17. Aspectos relativos aos efeitos negativos e dificuldades da tecnologia avaliada - edaravona para o tratamento de pacientes adultos com ELA, graus 1 ou 2, e duração da doença menor ou igual a 2 anos (<i>early stage</i>)	93
Quadro 18. Efeitos positivos e facilidades de outras tecnologias citadas pelos respondentes.	95
Quadro 19. Efeitos negativos e dificuldades de outras tecnologias citadas pelos respondentes.....	98

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	8
2.	CONFLITO DE INTERESSES.....	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	INTRODUÇÃO	14
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	14
4.1.1	Escalas de avaliação e estadiamento da esclerose lateral amiotrófica	14
4.1.2	Causas genéticas associadas	19
4.2	Tratamento recomendado.....	19
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	20
5.1	Preço proposto para incorporação	22
5.2	Custo do tratamento.....	23
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	24
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante	24
6.2	Nova busca de evidências	27
6.3	Evidências clínicas	29
6.3.1	Descrição dos estudos incluídos.....	30
6.3.2	Efeitos desejáveis da tecnologia	36
6.3.2.1	ECR e estudos de extensão	36
6.3.2.2	Estudos de mundo real	42
6.3.3	Efeitos indesejáveis da tecnologia	44
6.3.3.1	ECR e estudos de extensão	44
6.3.3.2	Estudos de mundo real	47
6.3.4	Considerações importantes.....	47
6.4	Análise de risco de viés.....	48
6.5	Certeza geral das evidências (GRADE).....	50
6.6	Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	51
7	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	51
7.1.1	Descrição do modelo.....	52
7.1.2	Premissas consideradas no modelo	53
7.1.3	Custos.....	54
7.1.4	Probabilidades e parâmetros de eficácia	54
7.1.5	Valores de utilidade	56
7.1.6	Demais análises	57
7.1.7	Resultado	59
7.1.8	Considerações sobre o modelo do demandante	62
7.2	Análise de Impacto Orçamentário.....	63
7.2.1	Descrição do modelo do demandante	63
7.2.2	Considerações sobre a AIO do demandante	68
7.2.3	Valor de desembolso para aquisição da tecnologia	71
8	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	72
9	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	74
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS	77
11	PERSPECTIVA DO PACIENTE	79

12 DISCUSSÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	80
13 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	83
14 CONSULTA PÚBLICA.....	84
14.1 Análise qualitativa de contribuições de experiência e opinião	84
14.2 Contribuições técnico-científicas.....	100
14.2.1 Análise das Contribuições do Demandante	100
14.2.1.1 Evidências clínicas.....	100
14.2.1.2 Evidências econômicas	103
14.2.1.2.1 Valor de desembolso para aquisição da tecnologia conforme nova proposta comercial	108
14.2.1.3 Implementação e operacionalização assistencial da tecnologia no SUS	111
14.2.2 Análise das demais contribuições	112
14.2.2.1 Evidências clínicas.....	112
14.2.2.2 Evidências econômicas	113
15 DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO FINAL.....	116
16 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	116
17 REFERÊNCIAS	116
APÊNDICE 1 – Patentes vigentes	123
APÊNDICE 2 – Busca estratégica complementar pelo parecerista	125
APÊNDICE 3 – Estudos excluídos pelo parecerista após leitura completa	126
APÊNDICE 4 – Estimativa de recurso e custo de aquisição do edaravona	130
APÊNDICE 5 – Estimativa de recurso e custo de aquisição do edaravona após a Consulta Pública	134
ANEXO 1 – Busca estratégica do demandante	138

1. APRESENTAÇÃO

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

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

2. CONFLITO DE INTERESSES

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

3. RESUMO EXECUTIVO

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

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

Demandante: Daiichi Sankyo Brasil.

Introdução: A ELA é uma doença caracterizada pela degeneração progressiva dos neurônios motores superiores e inferiores, que se manifesta por sintomas como perda gradual da força muscular, comprometimento da função motora e alterações na fala e deglutição. Em geral, a sobrevida estimada dos pacientes situa-se entre três e cinco anos após o início dos sintomas e, nos estágios mais avançados, a doença evolui para insuficiência respiratória. A velocidade da progressão da ELA é influenciada por fatores como o subtipo clínico, o local de início da doença, o perfil genético e a exposição a fatores ambientais. Diferentes instrumentos são utilizados para mensurar a progressão da doença, sendo a escala de avaliação funcional da ELA revisada (ALSFRS-R) – que abrange domínios como fala, deglutição, funções motoras e respiração – o padrão-ouro na avaliação a incapacidade funcional dos pacientes. Nessa escala, a pontuação varia entre 0 e 48 e uma pontuação mais elevada indica maior preservação da funcionalidade. A função ventilatória é monitorada especificamente pela capacidade vital forçada (CVF), definida como o volume total de ar que uma pessoa consegue expelir dos pulmões com o máximo esforço. Por sua vez, a análise da sobrevida pode ser combinada à capacidade funcional em desfechos compostos, como a avaliação combinada de função e sobrevida (CAFS) e a estatística composta ALS/SURV. Na CAFS, os pacientes são classificados com base em dois critérios: tempo até a morte (ou evento de ventilação) e, em caso de empate, pelo declínio na ALSFRS-R. A ALS/SURV, desfecho proposto como uma modificação da CAFS para estudos, busca minimizar o impacto das perdas de seguimento no ranking final, sem interferência na classificação dos demais participantes. Em relação à qualidade de vida, o desfecho pode ser avaliado sob a perspectiva do paciente por meio das ferramentas Questionário de Avaliação da ELA-40 (ALSAQ-40) e Questionário de Avaliação da ELA versão curta (ALSAQ-5).

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

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

Avaliação econômica: O demandante desenvolveu uma avaliação de custo-utilidade (ACU) sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) por meio de um modelo de Markov, com horizonte temporal *lifetime* e ciclos mensais. A ACU comparou o edaravona associado ao cuidado padrão (que incluía o riluzol) com o cuidado padrão isolado. Os ciclos do modelo refletiam as mudanças entre os estágios da doença, segundo a escala King's. Foram considerados custos com descontinuação do tratamento e seguimento dos pacientes (consultas médicas, visitas à emergência e hospitalizações), sendo os últimos definidos conforme o estadiamento dos pacientes. Adicionalmente, o demandante aplicou uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos. Ao braço edaravona, as probabilidades de transição foram corrigidas por um *hazard ratio* (HR) de transição homogênea e mortalidade entre os estágios. Segundo a ACU, a estimativa de custo do tratamento com edaravona associado ao cuidado padrão foi de R\$ 73.413,00 e a efetividade foi estimada em 2,62 anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). Por outro lado, a estimativa de custo do cuidado padrão foi de R\$ 32.673,56 e a sua efetividade foi estimada em 1,92 QALY. Desse modo, calculou-se uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 58.121,93 por QALY (QALY incremental de 0,701). O demandante destacou que o tratamento com edaravona é custo-efetivo, considerando o limiar de custo-efetividade de R\$ 120.000,00. Uma análise alternativa e outras duas análises exploratórias resultaram em RCUI abaixo do limiar de custo-efetividade. O parecerista destacou como limitações do modelo o emprego de um HR de transição homogêneo aplicado a todos os pacientes, incluindo àqueles além dos graus 1 e 2, únicos graus previstos na proposta de incorporação. Além disso, solicitou esclarecimentos quanto à origem de um intervalo de confiança da razão de chances de transição entre os estágios – não identificado nas referências apontadas – e quanto à origem de outros parâmetros cuja fonte não foi identificada no modelo de ACU.

Análise de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário (AIO) apresentada pelo demandante avaliou as consequências financeiras da incorporação do edaravona ao tratamento padrão de pacientes adultos com ELA em estágios iniciais (graus 1 ou 2 e duração da doença ≤ 2 anos), sob a perspectiva do SUS, considerando um horizonte temporal de cinco anos. A análise comparou um cenário de referência, no qual os pacientes receberam apenas o tratamento padrão (tratamento de suporte, que inclui o riluzol), com um cenário alternativo, que incorporou o edaravona de forma progressiva, com taxas crescentes de adoção (30% a 70%) ao longo do período analisado. A população elegível foi estimada por abordagem epidemiológica, combinando parâmetros de prevalência e incidência da ELA no Brasil com a definição da subpopulação clínica-alvo: pacientes em grau 1 ou 2, e com duração da doença ≤ 2 anos. A AIO utilizou a mesma estrutura de modelagem dinâmica do tipo Markov adotada na ACU, o que permitiu incorporar as diferenças no consumo de recursos ao longo do tempo e o acúmulo de custos decorrente da permanência dos pacientes em tratamento. Os resultados indicaram impacto orçamentário incremental acumulado de aproximadamente R\$ 68 milhões ao longo de cinco anos. Cenários alternativos, construídos a partir de diferentes pressupostos clínicos relacionados à progressão da doença e ao efeito sobre a mortalidade, apresentaram impactos orçamentários iguais ou inferiores ao cenário base, sugerindo consistência interna das estimativas apresentadas. Todavia, o parecerista identificou aspectos metodológicos que não foram detalhados em sua totalidade no dossiê do demandante, como a relação entre a Classificação Japonesa de Gravidade da ELA – utilizada para definir a população elegível – e os estágios iniciais da escala de King's, os quais são relevantes para a interpretação da incerteza associada às estimativas orçamentárias apresentadas. Esses aspectos não comprometem necessariamente os cálculos da AIO, mas reduzem a transparência metodológica e limitam a interpretação do modelo. O custo com a aquisição da tecnologia (desembolso) estimado pelo parecerista variou entre R\$ 94 milhões e R\$ 101 milhões, a depender da aplicação ou não da taxa de descontinuação do tratamento. Destaca-se que essas estimativas estão sujeitas a incertezas importantes, pois o cálculo da população elegível é feito a partir de uma simplificação do modelo do demandante. Portanto, os valores devem ser interpretados como aproximações de caráter descritivo, que podem não refletir integralmente a dinâmica populacional da ELA.

Experiências internacionais: No Canadá, o *Canadian Drug Expert Committee* do *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC) recomendou o reembolso do edaravona apenas para pacientes com ELA provável ou definida, com curta duração dos sintomas, função respiratória preservada e capacidade funcional mínima, além de estabelecer critérios objetivos de interrupção do tratamento. Segundo o comitê, devido à razão de custo-utilidade incremental elevada, superior a US\$ 1,9 milhão por QALY, a decisão também foi condicionada à negociação de preço. Na Austrália, o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) recomendou a inclusão do edaravona no *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) de forma restrita a pacientes em fase inicial da ELA, reconhecendo o alto custo e potencial impacto orçamentário, além de vincular a decisão a acordo de preço. No Reino Unido, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) ainda não emitiu recomendação e manteve a tecnologia em avaliação preliminar, sem posicionamento conclusivo sobre efetividade clínica, custo-efetividade ou impacto orçamentário.

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

Considerações finais: A ELA é uma doença neurodegenerativa progressiva, heterogênea e de alta letalidade. A busca por evidências clínicas do parecerista incluiu oito estudos sobre o uso do edaravona intravenoso para o tratamento da ELA, um deles também incluído pelo demandante. Nos ensaios clínicos, o edaravona mostrou redução estatisticamente significativa do declínio funcional medido pela ALSFRS-R, especialmente quando iniciado precocemente, com resultados favoráveis também para desfechos de sobrevida e qualidade de vida, enquanto os efeitos sobre a função respiratória foram inconsistentes. Em contraste, estudos de mundo real não demonstraram benefícios significativos em funcionalidade, CVF, sobrevida ou qualidade de vida. O perfil de segurança foi semelhante ao placebo, e a certeza da evidência variou de alta para funcionalidade, qualidade de vida e segurança, a moderada para função respiratória e sobrevida. A ACU, que comparou o edaravona ao cuidado padrão, resultou em uma RCUI de R\$ 58.121,93 por QALY. O demandante destacou que o tratamento com edaravona é custo-efetivo considerando o limiar de custo-efetividade de R\$ 120.000,00. As análises adicionais apresentadas pelo demandante também resultaram em RCUI abaixo do limiar de custo-efetividade. O parecerista apontou como limitações do modelo o emprego de um HR de transição homogêneo aplicado a todos os pacientes, o que pode superestimar a efetividade do edaravona, e solicitou esclarecimentos acerca da origem de alguns parâmetros inseridos na ACU. A AIO elaborada pelo demandante comparou um cenário de referência (correspondente ao tratamento de suporte, incluindo o riluzol) com um cenário de adoção progressiva da tecnologia, utilizando a mesmo modelo de Markov e os cenários alternativos de probabilidades de transição adotados na ACU. Segundo a análise do demandante, o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos foi estimado em R\$ 68 milhões. Embora os cenários alternativos indiquem impactos iguais ou inferiores ao cenário base, o dossiê do demandante apresenta limitações metodológicas relacionadas à justificativa do modelo, parametrização da progressão e validação da população elegível, que reduzem a transparência e a confiabilidade das estimativas. Com relação a outras agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), o CDA-AMC recomendou o reembolso do edaravona restrito a pacientes com ELA provável ou definida, em fase inicial da doença, com função respiratória preservada e curta duração de sintomas, condicionando a decisão à negociação de preço e ao estabelecimento de critérios de interrupção do tratamento. O PBS recomendou a inclusão do edaravona apenas para pacientes em estágio inicial da doença, com critérios clínicos alinhados aos estudos clínicos e mediante acordo de preço devido ao alto custo e impacto orçamentário. O NICE ainda não publicou recomendação final para este medicamento.

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

Discussão preliminar da Conitec: O comitê reconheceu benefício funcional pequeno e de significado clínico incerto no curto prazo, ponderando que, em ELA, esse efeito pode representar redução da velocidade de declínio. Persistem incertezas relevantes (metodológicas, duração do efeito, generalização), desafios operacionais importantes para oferta IV no SUS e riscos de subestimação do impacto orçamentário. Formaram-se duas posições: incorporação condicionada (dado gravidade/escassez de opções) versus necessidade de redução de preço e maior robustez operacional antes de recomendar.

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

Consulta pública: A Consulta Pública (CP) nº 19/2026 foi realizada entre os dias 24/03/2026 e 13/04/2026. Ao todo, foram recebidas 1.277 contribuições, das quais 1.262 foram consideradas válidas. Observou-se predominância de manifestações favoráveis à incorporação da tecnologia avaliada, fundamentadas principalmente na expectativa de desaceleração da progressão da doença, preservação funcional e melhora da qualidade de vida. Também foram mencionados aspectos relacionados ao potencial benefício em estágios iniciais da doença, ao racional terapêutico e ao perfil de tolerabilidade. Como aspectos negativos, destacaram-se a incerteza quanto ao benefício clínico, limitações das evidências disponíveis e dúvidas quanto ao impacto em desfechos relevantes, como sobrevida e funcionalidade. Adicionalmente, foram apontados desafios relacionados ao custo, ao acesso e às condições de administração da tecnologia. Em relação a outras tecnologias, como o riluzol, dispositivos de suporte respiratório e cuidados multiprofissionais, foram ressaltados como facilitadores o maior acesso e a contribuição para o manejo clínico e suporte aos pacientes. Contudo, destacaram-se limitações quanto à efetividade, impacto restrito na progressão da doença, ocorrência de eventos adversos e dificuldades relacionadas à adesão e à organização do cuidado. Sessenta e quatro (64) contribuições foram feitas por meio do formulário técnico científico. Destas, foram consideradas 22 contribuições, de fato, técnico-científicas. As contribuições ressaltaram a gravidade da ELA como doença neurodegenerativa progressiva, a elevada carga assistencial da doença, a limitação das opções terapêuticas atualmente disponíveis no SUS e o potencial benefício funcional do edaravona. Contribuições salientaram também a necessidade de acesso ao diagnóstico e de acompanhamento clínico dos pacientes, inclusive com centros para infusão do edaravona, caso a tecnologia seja incorporada. As contribuições do demandante apresentaram esclarecimentos adicionais sobre os pressupostos clínicos e econômicos utilizados na avaliação e uma nova proposta comercial, com redução adicional de 5% no preço da tecnologia (de R\$ 223,19 para R\$ 212,03). A redução de preço resultaria na redução da RCU para R\$ 55.624,00 por QALY e do impacto orçamentário incremental para R\$ 62 milhões. Parte dessa redução parece estar associada à revisão da população elegível do primeiro ano do horizonte temporal (de 270 para 216, segundo demanda epidemiológica). Caso a população elegível do primeiro ano fosse mantida, o desconto no preço da tecnologia reduziria o impacto para R\$ 64 milhões, conforme as estimativas do parecerista. Complementarmente, o demandante propôs novos cenários de AIO com base na estimativa de população elegível: o primeiro por demanda aferida, considerando o consumo de riluzol no SUS e o segundo por demanda epidemiológica, baseado nos códigos CID-10 do grupo G12. Nesses cenários, os impactos orçamentários foram de R\$ 141 milhões e R\$ 158 milhões, respectivamente. Com o preço reduzido da tecnologia, o valor de desembolso estimado pelo parecerista variou entre R\$ 89 milhões e R\$ 236 milhões. Os valores mais elevados estão associados à estimativa de população por demanda epidemiológica baseada nos códigos CID-10, os intermediários à demanda aferida e os mais reduzidos à estimativa epidemiológica baseada em incidência e prevalência da ELA. Ressalta-se que essas estimativas estão sujeitas a incertezas, uma vez que dependem das probabilidades de transição adotadas no modelo do demandante e podem sofrer alterações caso seja incorporada a taxa de descontinuação. As contribuições econômicas discutiram possíveis custos evitados relacionados à progressão da doença e sugeriram estratégias para mitigação de risco financeiro, como restrição de elegibilidade e acordos de desempenho. Entretanto, o parecerista destaca que a análise econômica já incorporou custos assistenciais associados à progressão clínica da ELA.

Discussão final da Conitec: O Comitê reconheceu as incertezas remanescentes acerca das evidências de eficácia da edaravona, sobretudo em relação à magnitude do benefício clínico proporcionado pela tecnologia. Também foram debatidos os desafios para sua implementação no SUS, incluindo aspectos relacionados ao diagnóstico oportuno dos pacientes e à organização da rede assistencial para oferta do tratamento. Além disso, ressaltou-se a importância da definição de critérios claros no PCDT da ELA para indicação, monitoramento e descontinuação do tratamento com foco em pacientes nos estágios iniciais da doença.

Recomendação final da Conitec: No dia 18/06/2026, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 152ª reunião ordinária, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do edaravona para tratamento da esclerose lateral amiotrófica em pacientes adultos em estágios iniciais da ELA (graus 1 ou 2, e duração da doença ≤ 2 anos). Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1.118/2026.

Compêndio econômico	
Preço CMED	R\$ 223,19 / 2 ampolas (60 mg)
Preço final proposto para incorporação	R\$ 212,03
Desconto sobre o preço CMED	-5%

Custos de aquisição da tecnologia por paciente (preço final)	Primeiro ano de tratamento: R\$ 26.715,78 (252 ampolas) Segundo ano de tratamento: R\$ 27.987,96 (264 ampolas)
RCEI (preço final)	R\$ 55.624,00/ QALY
População efetiva estimada (incidentes)*	Demanda aferida (consumo de riluzol): 566 (2026) a 1.339 (2030)
Impacto orçamentário (acumulado em 5 anos) (preço final)	Demanda aferida (consumo de riluzol): R\$ 141 milhões
Custo de desembolso (acumulado em 5 anos)** (preço final)	Demanda aferida (consumo de riluzol): R\$ 195 milhões ^a a R\$ 210 milhões ^b

Nota: *Os pacientes incidentes a cada ano permanecem em tratamento nos anos seguintes, desde que atendam aos critérios de elegibilidade. **Estimativa conforme cenário base de probabilidades de transição elaborado pelo demandante. ^a Considerando a progressão da doença e a taxa de descontinuação. ^b Considerando apenas a progressão da doença.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva, caracterizada pela degeneração de neurônios motores superiores e inferiores, que resulta em perda progressiva de força muscular, declínio funcional e insuficiência respiratória – principal causa de óbito na maioria dos casos¹. A etiologia da ELA é complexa e multifatorial, que envolve variantes genéticas (identificadas em cerca de 5% a 10% dos casos) e fatores ambientais ou exógenos². A interação entre suscetibilidade genética e exposições ambientais parece determinar o risco de desenvolvimento da doença²⁻⁵.

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

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

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

4.1.1 Escalas de avaliação e estadiamento da esclerose lateral amiotrófica

A avaliação clínica e o monitoramento da progressão da ELA baseiam-se em diferentes instrumentos que capturam dimensões complementares da doença, incluindo funcionalidade, extensão anatômica do acometimento motor e comprometimento respiratório¹⁵⁻¹⁸. Entre as escalas mais utilizadas em estudos clínicos e na prática assistencial destacam-se a escala de Avaliação Funcional da Esclerose Lateral Amiotrófica Revisada (ALSFRS-R) e o King's Clinical Staging System, que diferem quanto ao objetivo, à estrutura e aplicação clínica, mas são frequentemente utilizadas de forma complementar¹⁵⁻¹⁸.

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

A escala de Avaliação Funcional da Esclerose Lateral Amiotrófica Revisada (ALSFRS-R) é uma escala funcional padronizada desenvolvida para avaliar a progressão da incapacidade em pacientes com ELA, com foco no desempenho em atividades de vida diária. Trata-se de uma revisão da ALSFRS original, motivada pela necessidade de ampliar e qualificar a avaliação do comprometimento respiratório, que anteriormente era sub-representado em relação aos domínios motor e bulbar¹⁵.

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

King's Clinical Staging System

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

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

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

Quadro 1. Estágios de progressão da ELA

Estágio / Grau	Descrição clínica	Comprometimento funcional	Função respiratória	Implicações terapêuticas
Grau 1 — Estágio inicial (localizado)	Sintomas limitados a um único segmento corporal (membro superior, membro inferior ou bulbar). Fraqueza focal	Independência preservada; mínimo impacto	Normal ou discretamente reduzida; CVF geralmente >80%.	Maior probabilidade de benefício com terapias modificadoras. Intervenções precoces de reabilitação.

Estágio / Grau	Descrição clínica	Comprometimento funcional	Função respiratória	Implicações terapêuticas
	assimétrica. Diagnóstico geralmente recente (<2 anos).	nas atividades de vida diária.		
Grau 2 — Estágio inicial/intermediário (regional)	Acometimento de dois segmentos corporais. Progressão visível, mas ainda com autonomia importante.	Alguma limitação funcional, podendo requerer adaptações em atividades de vida diária.	CVF frequentemente >70%. Sinais iniciais de fadiga respiratória podem surgir.	Monitoramento respiratório regular; início de estratégias de comunicação e suporte nutricional se necessário.
Grau 3 — Estágio intermediário (generalizado)	Envolvimento de três ou mais regiões corporais. Pode haver disartria, disfagia leve a moderada, e maior dificuldade motora.	Perda mais acentuada de funcionalidade; dependência parcial para atividades básicas.	Declínio respiratório progressivo; CVF entre 50% e 70%; maior risco de infecções respiratórias.	Avaliação para ventilação não invasiva (VNI) e gastrostomia. O benefício de terapias modificadoras torna-se menos provável.
Grau 4 — Estágio avançado	Comprometimento severo de múltiplas regiões, incluindo importante disfunção bulbar e incapacidade motora grave.	Dependência total para atividades de vida diária. Mobilidade extremamente limitada.	CVF <50%; necessidade contínua de VNI ou ventilação invasiva em alguns casos.	Abordagem centrada em cuidados paliativos, manejo de sintomas, suporte respiratório e nutricional. Terapias modificadoras não apresentam benefício significativo nesta fase.
Grau 5 — Estágio terminal	Doença muito avançada com falência respiratória iminente ou dependência ventilatória contínua.	Dependência completa, comunicação gravemente comprometida.	Ventilação invasiva ou VNI contínua.	Cuidados paliativos integrais para alívio de sofrimento e suporte familiar.

Legenda: CVF: Capacidade Vital Forçada.

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

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

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

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

O King's Clinical Staging System, por sua vez, classifica a progressão da ELA de acordo com o número de regiões anatômicas envolvidas e com a ocorrência de falência respiratória ou nutricional, representando transições clínicas relevantes ao longo da história natural da doença. Esse sistema apresenta maior homogeneidade clínica dentro de cada

estágio e maior capacidade de discriminar fases da doença, especialmente nos estágios iniciais e intermediários, embora seja menos sensível para captar pequenas variações funcionais ao longo do tempo²¹.

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

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

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

Avaliação combinada de função e sobrevida (CAFS)

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

A CAFS estabelece um ranking de comparação entre pares, no qual os pacientes são classificados com base em dois critérios: tempo até a morte (ou evento de ventilação) e, em caso de empate, pelo declínio na ALSFRS-R. A comparação por pares no CAFS utiliza uma técnica estatística chamada análise de postos de Wilcoxon. Esse teste considera as diferenças entre os indivíduos de cada grupo, classificando-os de acordo com o tempo até a ocorrência dos eventos e avaliando a distribuição dessas diferenças²⁴.

ALS survival (ALS/SURV)

A estatística composta *ALS survival* (ALS/SURV) é uma modificação da CAFS que também classifica os participantes por meio da combinação entre sobrevida e funcionalidade, porém atribui adicionalmente uma classificação às perdas de seguimento baseada na sua última observação funcional, sem permitir que essa saída distorça as classificações daqueles que completaram o acompanhamento total ou que faleceram²⁵.

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

O ALSAQ-40 é um questionário de saúde especificamente desenhado para pacientes com ELA, focado na avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde. A ferramenta avalia o estado de saúde subjetivo do paciente em 40 itens, distribuídos por cinco domínios fundamentais: mobilidade física, atividades da vida diária, alimentação e deglutição, comunicação e reações emocionais. Por apresentar altos níveis de confiabilidade e validade, além de ser sensível a mudanças no estado de saúde global, o ALSAQ-40 é amplamente recomendado como uma medida de desfecho em estudos clínicos que avaliam a eficácia de novos tratamentos e intervenções terapêuticas.

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

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

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

Classificação Japonesa de Gravidade da ELA

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

4.1.2 Causas genéticas associadas

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

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

O estudo de Fortuna et al. (2019)³⁰ é um estudo observacional retrospectivo conduzido na Itália, que avaliou a efetividade e a tolerabilidade do edaravona em pacientes com ELA. Como parte do estudo, foi realizada uma análise genética para investigação de mutações nos genes C9orf72, SOD1, TDP43 e FUS nos grupos tratado e controle. O objetivo dessa análise foi caracterizar o perfil genético da população incluída, a fim de avaliar a frequência de mutações patogênicas nos genes mais associados à ELA e fornecer contexto para possíveis variações na resposta ao tratamento.

No grupo tratado com edaravona, das 26 amostras processadas, foram identificadas quatro mutações em C9orf72 (12,9%) e uma mutação em SOD1 (3,2%), enquanto não foram detectadas mutações em TDP43 ou FUS (0/26 e 0/14, respectivamente). No grupo controle, que não recebeu edaravona, das 41 amostras analisadas, foi identificada apenas uma mutação em C9orf72 (2,0%) e nenhuma mutação nos demais genes (0/41 e 0/32, respectivamente). Esses resultados indicam baixa frequência de mutações patogênicas nos genes avaliados e fornecem informações relevantes sobre o perfil genético dos pacientes incluídos no estudo, contribuindo para a compreensão da heterogeneidade genética em ELA e possíveis implicações para a resposta ao tratamento com edaravona.

4.2 Tratamento recomendado

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

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

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

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

O fundamento biológico para o uso do edaravona na ELA deriva da evidência de que pacientes com a doença apresentam níveis elevados de marcadores de estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e acúmulo de produtos de oxidação lipídica, proteica e de DNA no líquido e em tecidos neurais. O edaravona atua como um eliminador de radicais livres no compartimento extracelular, reagindo com espécies reativas de oxigênio altamente citotóxicas, em especial o radical hidroxila, antes que provoquem lesão irreversível aos neurônios motores³².

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

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

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Edaravona
Nome comercial	Radicava®

Apresentação	Solução injetável, 30 mg/20 ml. Cada embalagem contém duas ampolas com 30 mg de edaravona em 20 ml de solução injetável, a ser administrada via infusão intravenosa.
Detentor do registro	Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda Número de registro na Anvisa: 1045401920017
Fabricante	Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda Barueri – SP, Brasil; Nipro Pharma Corporation Ise Plant Matsusaka-shi – Mie, Japão.
Indicação aprovada na Anvisa	Radicava® (edaravona) é indicado para inibição da progressão do distúrbio funcional em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA).
Indicação proposta	Tratamento de pacientes adultos com ELA, grau 1 ou 2, e duração da doença $\leq$ 2 anos (<i>early stage</i>).
Posologia e forma de administração	A posologia recomendada do edaravona para adultos é de 60 mg, administrados por infusão intravenosa durante 60 minutos, conforme descrito a seguir: • Ciclo inicial de tratamento: administração diária por 14 dias, seguido de período de 14 dias sem administração do medicamento. • Ciclos subsequentes de tratamento: administração diária por 10 dias em período de duas semanas (14 dias), seguido de período de 14 dias sem administração do medicamento. Essa forma de administração está relacionada ao mecanismo farmacodinâmico do medicamento. O intervalo entre os ciclos proporciona maior segurança durante a sua utilização, enquanto o efeito antioxidante do edaravona continua a oferecer proteção contra os radicais livres ³⁶ .
Patentes vigentes	Até o momento, não foram identificadas patentes depositadas no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI).

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

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

Contraindicações

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

Hipersensibilidade

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

Cuidados e Precauções

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

Reação anafilática

Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente pois pode ocorrer reação anafilática (por exemplo, urticária, redução da pressão arterial e dispneia). Caso ocorra uma reação anafilática, o medicamento deve ser

descontinuado e devem ser tomadas as medidas terapêuticas adequadas. Edaravona contém bissulfito de sódio, um sulfito que pode causar reações alérgicas, incluindo sintomas anafiláticos e episódios asmáticos com risco de vida ou menos graves em pessoas suscetíveis. A prevalência geral da sensibilidade ao sulfito na população em geral é desconhecida. A sensibilidade ao sulfito ocorre com mais frequência em pessoas asmáticas³⁷.

Gravidez e lactação

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

Eventos adversos

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

5.1 Preço proposto para incorporação

O preço proposto para fins de avaliação do edaravona é de R\$ 223,19 por 2 ampolas de 30 mg/20 ml (total 60 mg), considerando o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 18%) vigente na lista da CMED. O demandante propõe a incorporação sem desconto adicional sobre o PMVG. A Tabela 1 apresenta o resumo das informações.

Tabela 1. Preço proposto para incorporação

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

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

5.2 Custo do tratamento

O esquema terapêutico do edaravona segue ciclos de 28 dias, com 60 mg/dia por via intravenosa (Quadro 4):

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

Quadro 4. Esquema de administrações de edaravona

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

Fonte: Dossiê do demandante

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

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

No primeiro ano, considera-se 1 ciclo inicial + 12 ciclos de manutenção (≈ 12 meses). A partir do segundo ano, considera-se apenas a fase de manutenção, com 13 ciclos de 28 dias (≈ 12 meses) (Tabela 2).

Tabela 2. Custo estimado pelo demandante para o tratamento com edaravona por fase de tratamento

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

Fonte: Dossiê do demandante.

O comparador farmacológico disponível é o **riluzol 50 mg**, medicamento incluído no SUS e utilizado de forma contínua (1 comprimido a cada 12 horas). O edaravona apresenta custo anual estimado de R\$ 29.907,46 por paciente no primeiro ano e R\$ 29.014,70 nos anos subsequentes, considerando o preço proposto igual ao PMVG 18% (R\$ 223,19 por 2 ampolas). Em comparação, o riluzol apresenta custo mediano anual de R\$ 10,1 mil por paciente (Tabela 3)³⁹.

Tabela 3. Custo estimado do tratamento com riluzol

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

Legenda: EV: endovenoso; VO: via oral. Fonte: Dossiê do demandante e Banco de Preços da Saúde (consulta em 30/11/2025)³⁹.

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante teve como objetivo primário responder à pergunta PICO: “Edaravona, em monoterapia ou em combinação com tratamento padrão (riluzol), é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de pacientes adultos com ELA, graus 1 ou 2¹, e duração da doença ≤ 2 anos (*early stage*), comparado com o placebo com ou sem tratamento padrão (riluzol)?”. A pergunta de pesquisa elaborada pelo demandante para busca e seleção dessas evidências foi estruturada conforme o Quadro 5.

Quadro 5. Questão elaborada pelo demandante e estruturada no formato PICO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Referências

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

Ao todo, foram identificadas 1.257 publicações. Após a exclusão de 424 estudos duplicados, 833 registros permaneceram para avaliação conforme os critérios de elegibilidade predefinidos. Destes, 12 estudos foram selecionados para leitura na íntegra e, posteriormente, três incluídos pelo demandante no corpo de evidências do dossiê, conforme apresentado no Quadro 6.

Quadro 6. Estudos selecionados pelo demandante

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

Fonte: elaboração própria.

Dos três artigos apresentados pelo demandante, apenas um é compatível com a pergunta PICO (Abe et al., 2017a⁴⁰). Os demais (Brooks et al., 2022⁴¹ e Berry et al., 2025⁴²) foram excluídos por não atenderem ao critério de população, uma vez que parte dos participantes desses estudos apresentava gastrostomia, nutrição artificial e/ou ventilação mecânica, características associadas a pacientes classificados como graus 3, 4 ou 5 na escala japonesa de gravidade.

No estudo de Brooks et al., 2022⁴¹, entre os participantes do grupo tratado com edaravona, 7,5% utilizavam sonda de gastrostomia, 13,5% recebiam nutrição artificial e 15,1% faziam uso de ventilação não invasiva. Situação semelhante foi observada em Berry et al., 2025⁴², em que 10,6% dos pacientes tratados com edaravona apresentavam nutrição artificial ou sonda de gastrostomia, e 16,2% utilizavam ventilação não invasiva. Em ambos os estudos, a ausência de análises de subgrupos impossibilitou a caracterização desses participantes quanto ao estágio da doença, o que inviabilizou a inclusão do estudo.

6.2 Nova busca de evidências

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

A PICO ampliada incluiu, além dos tipos de estudo considerados pelo demandante, estudos observacionais de qualquer tamanho amostral que contemplassem a população de interesse, bem como análises *post-hoc*. No que se refere

à população, com o objetivo de abranger estudos que não utilizaram a escala japonesa de gravidade, buscou-se a equivalência dos graus 1 e 2 dessa escala com a ALSFRS-R e a CVF, de modo a incluir pacientes em estágio inicial da doença e com autonomia funcional (vida independente). Não houve modificações na intervenção ou no comparador pelo demandante (Quadro 7).

Quadro 7. Pergunta PICO elaborada pelo parecerista.

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

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

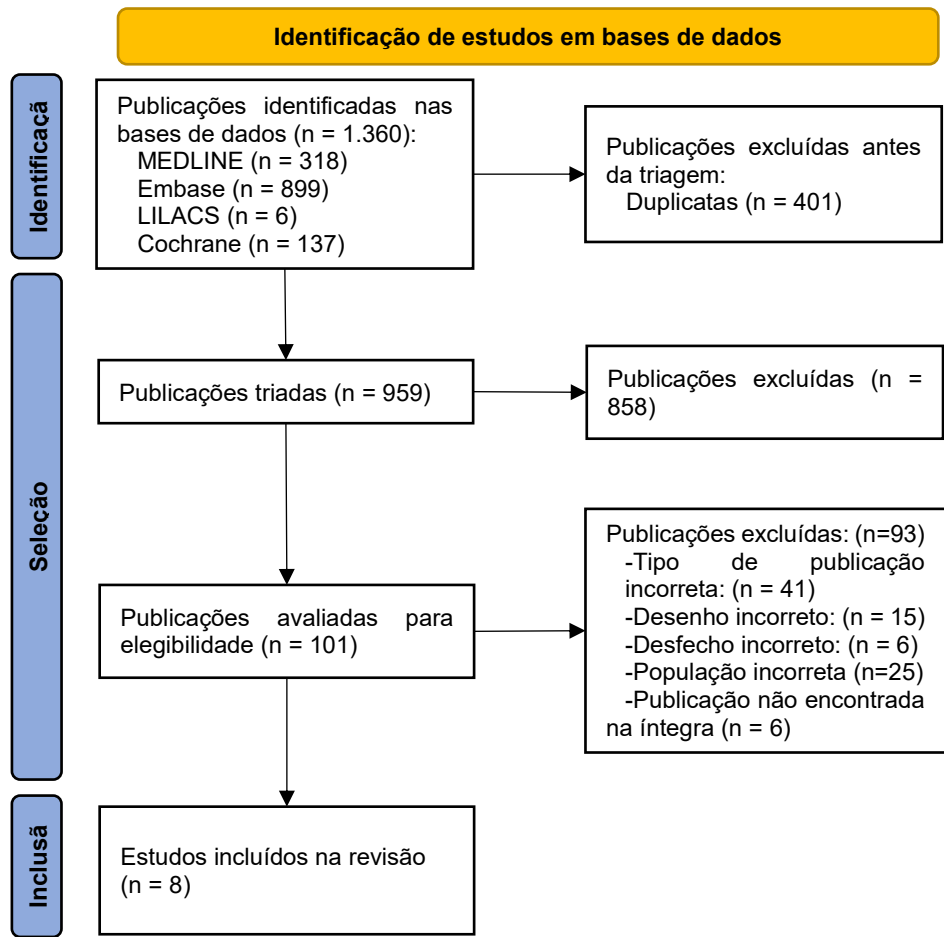
Pergunta: Edaravona, em monoterapia ou em combinação com riluzol, é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de pacientes adultos com ELA, graus 1 ou 2¹ ou ALSFRS-R ≥2 em todos os 12 itens e CVF ≥ 80%, com duração da doença ≤ 2 anos (*early stage*), comparado com o placebo com ou sem tratamento com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

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

Os estudos foram selecionados com base nos critérios pré-definidos do modelo PICO (população, intervenção, comparador, desfecho e tipo de estudo), conforme atualização do parecerista. Durante a triagem, os estudos que não atenderam a qualquer um dos critérios foram excluídos na primeira inconsistência identificada.

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

Figura 1. Fluxograma PRISMA



Fonte: elaboração própria, adaptada e traduzida de Page MJ et al., (2021)⁴³.

6.3 Evidências clínicas

No total, oito artigos foram incluídos a partir da busca complementar, sendo que um deles corresponde ao estudo de Abe et al. (2017a)⁴⁰, previamente apresentado pelo demandante (Quadro 8).

Quadro 8. Artigos incluídos por meio da nova busca

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

Autor, ano	Título	Tipo de estudo	Acrônimo	Estudo primário associado
Takei et al. 2017 ²⁴	<i>Post-hoc analysis of open-label extension period of study MCI186-19 in amyotrophic lateral sclerosis</i>	<i>Post-hoc</i>	-	MCI186-19
Brooks et al. 2021 ⁴⁵	<i>Slowing the loss of physical function in amyotrophic lateral sclerosis with edaravone: Post-hoc analysis of ALSFRS-R item scores in pivotal study MCI186-19</i>	<i>Post-hoc</i>	-	MCI186-19
Brooks et al. 2023 ²⁵	<i>The effects of intervention with intravenous edaravone in Study 19 on hospitalization, tracheostomy, ventilation, and death in patients with amyotrophic lateral sclerosis</i>	<i>Post-hoc</i>	-	MCI186-19
Abe et al. 2017 ^{c46}	<i>A post-hoc subgroup analysis of outcomes in the first phase III clinical study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis</i>	<i>Post-hoc</i>	-	MCI186-16 ¹
Fortuna et al., 2019 ³⁰	<i>Safety and efficacy of edaravone compared to historical controls in patients with amyotrophic lateral sclerosis from North-Eastern Italy</i>	Estudo observacional	-	-
Lunetta et al., 2020 ⁴⁷	<i>The Italian multicenter experience with edaravone in amyotrophic lateral sclerosis</i>	Estudo observacional	-	-

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

6.3.1 Descrição dos estudos incluídos

Foram incluídos nesta análise oito artigos, sendo um ensaio clínico randomizado (ECR) – estudo MCI186-19⁴⁰, quatro análises *post-hoc* do estudo MCI186-19, uma análise *post-hoc* do estudo MCI186-16 e dois estudos observacionais.

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

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

O estudo Abe et al. (2017b)⁴⁴ (*post-hoc* do MCI186-19), uma análise *posteriori* do ensaio clínico de fase 3, foi conduzido para avaliar a segurança e eficácia sustentada do edaravona. Foram elegíveis pacientes que completaram o período duplo-cego de 24 semanas e optaram por continuar o tratamento. A amostra foi estratificada com base na alocação original em dois grupos de seguimento: o grupo Edaravona-Edaravona (E-E, n = 65), que recebeu o fármaco continuamente por 48 semanas, e o grupo Placebo-Edaravona (P-E, n = 58), que iniciou o tratamento ativo apenas na fase de extensão. A análise de eficácia foi exploratória, focada na variação da pontuação total da ALSFRS-R, alterações na CVF e ALSAQ-40 ao longo das 24 semanas da extensão e do período total de 48 semanas. A segurança foi monitorada pela incidência de eventos adversos e reações adversas a medicamentos em toda a população que recebeu ao menos uma dose na fase aberta. Entretanto, o estudo não apresentou teste estatístico para a comparação entre os grupos³.

O estudo Takei et al. (2017)²⁴ analisou os dados da fase de extensão aberta do estudo MCI186-19 para avaliar a eficácia e a segurança a longo prazo do edaravona intravenosa²⁴. O objetivo central foi determinar se os benefícios funcionais observados (funcionalidade motora global, função ventilatória e qualidade de vida) nas primeiras 24 semanas foram mantidos por até 48 semanas e se o início precoce do tratamento oferecia vantagens em relação ao início tardio. A análise utilizou o Modelo Misto para Medidas Repetidas (MMRM) para explorar a variação da pontuação total da ALSFRS-R, CVF e ALSAQ-40 ao longo das 48 semanas, abrangendo tanto o período duplo-cego quanto a extensão aberta e utilizando todos os dados disponíveis, sem imputação. O estudo também avaliou o impacto na sobrevida dos pacientes por meio do desfecho composto CAFS⁴⁸, que combina dados de funcionalidade pela escala ALSFRS-R e sobrevida. Foram calculados os coeficientes de inclinação para medir a taxa de declínio funcional em cada fase. As análises compararam o grupo de tratamento contínuo (48 semanas com edaravona) com o grupo de início tardio (24 semanas iniciais com placebo seguida por 24 semanas com edaravona)²⁴.

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

Já no estudo de Brooks et al. (2023)²⁵, uma análise *post-hoc* do estudo MCI186-19, o objetivo foi avaliar o impacto do tratamento com edaravona na ocorrência de eventos clínicos – como morte, traqueostomia, ventilação assistida permanente ou hospitalização – e na sobrevida livre de eventos ao longo de 48 semanas. A comparação foi realizada entre o grupo de início imediato, tratado com edaravona por 48 semanas, e o grupo de início tardio, que recebeu placebo nas primeiras 24 semanas, seguido de edaravona nas 24 semanas subsequentes. O desfecho primário da análise foi o tempo até a ocorrência de óbito, traqueostomia, ventilação assistida permanente ou hospitalização decorrente da progressão

da doença. O estudo também avaliou o desfecho de sobrevida pela *ALS survival* (ALS/SURV)⁴⁹, estatística composta que combina o status funcional pela escala ALSFRS-R e a sobrevida dos participantes por meio de um sistema de ranqueamento. Diferente da CAFS, a ALS/SURV classifica os participantes que abandonaram o estudo, sem distorcer as classificações daqueles que concluíram (participantes que atingem o ponto final do estudo, seja por morte ou término do estudo)²⁵.

O estudo Abe et al. (2017c)⁴⁶ foi uma análise retrospectiva (*post-hoc*) dos dados do primeiro ensaio clínico de fase 3 do edaravona (estudo MCI186-16)⁵⁰, que inclui pacientes com classificação 1 ou 2 da escala japonesa de gravidade, CVF $\geq 70\%$ e duração da doença ≤ 3 anos. O objetivo do *post-hoc* foi investigar se grupos específicos de pacientes apresentavam benefícios terapêuticos que não foram estatisticamente demonstrados na população geral do estudo primário MCI186-16. Nesse sentido, a análise teve como foco identificar características clínicas que possam influenciar a resposta ao medicamento, servindo como base para o desenho de estudos subsequentes. O estudo estratificou os participantes em dois subgrupos. O subgrupo EESP incluiu participantes com pontuações ≥ 2 em todos os itens da ALSFRS-R e CVF $\geq 80\%$ antes do tratamento. O subgrupo dpEESP2y, subpopulação com maior expectativa de resposta ao tratamento, restringiu-se aos participantes do EESP com diagnóstico de ELA "definida" ou "provável", conforme os critérios de El Escorial revisado e duração da doença menor que dois anos (estágios iniciais). O protocolo manteve a dosagem de 60 mg de edaravona intravenosa em ciclos mensais, comparando a eficácia contra um grupo placebo ao longo de 24 semanas. Os desfechos analisados concentraram-se na variação da pontuação da ALSFRS-R, na CVF, na ALSAQ-40 e segurança⁴⁶.

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

O estudo Lunetta et al. (2020)⁴⁷ foi um estudo observacional multicêntrico que avaliou a progressão da doença, a sobrevida e a segurança do edaravona em pacientes ELA. Foram incluídos 331 pacientes com ELA clinicamente provável ou definitiva segundo os critérios de El Escorial³, idade ≥ 18 anos, CVF $\geq 80\%$, pontuação ≥ 2 em todos os itens da ALSFRS-

³ A escala de El Escorial tem finalidade diagnóstica em pacientes com ELA, baseando-se na identificação concomitante de sinais de acometimento do neurônio motor superior (NMS) e do neurônio motor inferior (NMI) em diferentes regiões anatômicas (bulbar,

R, duração da doença ≤ 2 anos e diminuição de 1 a 4 pontos na pontuação da ALSFRS-R durante o período de 12 semanas anteriores ao estudo. Os resultados da coorte foram comparados a uma coorte pareada com 290 pacientes, não tratados com edaravona. A progressão da doença foi avaliada trimestralmente por meio da ALSFRS-R e da CVF ao longo de 48 semanas, além de análises de sobrevida até a ALSFRS-R atingir 24 pontos (D-50) ou a CVF atingir 60%. A segurança foi avaliada pela ocorrência de eventos adversos durante 48 semanas⁴⁷.

As características dos estudos incluídos neste Relatório estão descritas no Quadro 9.

cervical, torácica ou lombossacral). A classificação “ELA definitiva” refere-se à presença de sinais de NMS e NMI em três regiões. Já a classificação “ELA provável” corresponde à presença de sinais de NMS e NMI em duas regiões³¹.

Quadro 9. Características dos estudos incluídos neste Relatório

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

Autor, ano	Delineamento	Local	Tecnologia // comparador	Intervenção (n)			Controle (n)			População	Tempo de acompanhamento/ Mascaramento	Desfechos
				Edaravona	Edaravona + riluzol	Total	Controle sem riluzol*2	Controle com riluzol*2	Total			
												-Eventos Adversos
Lunetta et al., 2020 ⁴⁷	Observacional	Itália	Edaravona// Não expostos ao Edaravona -	197	-	197	290	-	290	Duração da doença: < 2 anos; CVF ≥ 80%; ALSFRS-R ≥ 2 em todos os itens	48 semanas	ALSFRS-R; -CVF -Sobrevida -Eventos Adversos

Legenda: *¹ Dados referentes a população dpEESP2y; ALSFRS-R: Escala de Avaliação Funcional da Esclerose Lateral Amiotrófica Revisada; CVF: capacidade vital forçada; ALSAQ-40: questionário de avaliação da esclerose lateral amiotrófica; CAFS: avaliação combinada de função e sobrevivência; ALS/SURV: *amyotrophic lateral sclerosis survival*;

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

Fonte: elaboração própria.

6.3.2 Efeitos desejáveis da tecnologia

6.3.2.1 ECR e estudos de extensão

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

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

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

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

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

No *post-hoc* do ECR186-16, Abe et al. (2017c)⁴⁶, no grupo dpEESP2y (duração da doença ≤ 2 anos, ≥ 2 em todos os itens da ALSFRS-R e CVF $\geq 80\%$), foi observada uma diferença estatisticamente significativa no desfecho funcional, com variação média de 3,01 pontos (EP = 1,33), indicando benefício associado ao edaravona, quando comparado ao controle (p = 0,0270)⁴⁶.

Tabela 4: Resultados de progressão da incapacidade funcional (ALSFRS-R) do ECR MCI186-19 e dos estudos *posthoc*

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

Autor, ano	Período (semanas)	Edaravona	Placebo	Alteração		
		Média de Mínimos Quadrados (EP)	Média de Mínimos Quadrados (EP)	Diferença de Média de Mínimos Quadrados (EP)	IC 95%	Valor p
Takei et al., 2017 ²⁴	48	-10,16 (0,97)	-14,33 (1,02)	4,17 (1,40)	1,39 a 6,95	0,0037
Abe et al. 2017 ^{c46}	24	-4,58 (NR)	-7,59 (NR)	3,01 (1,33)	NR	0,0270

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

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

Fonte: elaboração própria.

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

Tabela 5: Análise estratificada da ALSFRS-R por domínio – estudo Brooks et al. (2021)⁴⁵

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

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

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

CVF (Capacidade Vital Forçada)

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

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

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

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

Tabela 6: Resultados de capacidade vital forçada (CVF) do ECR MCI186-19 e dos estudos *posthoc*

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

Legenda: NR: Não reportado. EP: erro padrão. **Fonte:** elaboração própria.

Sobrevida

Para o desfecho de sobrevida, apenas o estudo de Brooks et al. (2023)²⁵ reportou dados de sobrevida global. Nas primeiras 24 semanas de acompanhamento do estudo ECR MCI186-19, não foram reportados óbitos durante o período controlado. Entretanto, nas 24 semanas da fase aberta, foram contabilizadas seis mortes ao longo do acompanhamento, sendo duas (2,9%) no grupo tratado com edaravona e quatro (5,9%) no grupo que recebeu placebo por 24 semanas seguido de edaravona por mais 24 semanas. Essa diferença resultou em uma razão de risco de 0,48 (IC 95%: 0,08 a 2,73; p = 0,41).

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

No estudo de Brooks et al. (2023)²⁵, os resultados foram reportados pela ALS/SURV, desfecho composto de funcionalidade e sobrevida que deriva da CAPS e tem como diferencial a atribuição de rankings aos participantes que se retiraram do estudo, sem enviesar as classificações dos demais. Na semana 24, a mudança média ajustada pelos mínimos quadrados da pontuação ALS/SURV foi de 0,47 (erro padrão [EP] = 0,04) no grupo que iniciou tratamento com edaravona e de 0,32 (EP = 0,04) no grupo que iniciou com placebo, com diferença média ajustada de 0,15 (EP = 0,05), IC 95%: 0,06 – 0,25; indicando diferença estatisticamente significativa (p < 0,01). Na semana 48, a mudança média ajustada da pontuação ALS/SURV foi de 0,47 (EP = 0,29) no grupo que iniciou tratamento com edaravona e de 0,35 (EP = 0,26) no grupo que iniciou com placebo, com diferença média ajustada de 0,11 (EP = 0,05), IC 95%: 0,02 – 0,21, mantendo significância estatística (p = 0,02)²⁵.

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

Tabela 7: Resultados de sobrevida (CASF e ALS/SURV) dos estudos de *posthoc* do ECR MCI186-19

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

Autor, ano	Ferramenta	Período (semanas)	Edaravona	Placebo	Alteração		
			Média de Mínimos Quadrados (EP)	Média de Mínimos Quadrados (EP)	Diferença de Média de Mínimos Quadrados (EP)	IC 95%	Valor p
Brooks et al., 2023 ²⁵	ALS/SURV	48	0,40 (0,04)	0,29 (0,04)	0,11 (0,05)	0,02 a 0,21	0,02

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

Qualidade de vida

No estudo de Abe et al. (2017a)⁴⁰, a qualidade de vida, avaliada pela ferramenta ALSAQ-40, apresentou, em relação à linha de base, aumento médio de mínimos quadrados de 17,25 (EP = 3,39) no grupo tratado com edaravona, em comparação a 26,04 (EP = 3,53) no grupo controle. A diferença média dos mínimos quadrados entre os grupos foi de -8,79 pontos (EP = 4,03; IC 95%: -16,76 – -0,82), com diferença estatisticamente significativa (p = 0,0309)⁴⁰.

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

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

Tabela 8: Resultados de qualidade de vida (ALSAQ-40) do ECR MCI186-19 e dos estudos *posthoc*

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

Legenda: NR: não reportado; EP: erro padrão. **Fonte:** elaboração própria.

No estudo de Brooks et al. (2021)⁴⁵, na semana 24, o escore total médio da ALSAQ-40 foi de 17,18 (EP = 3,35) no grupo tratado com edaravona e de 26,44 (EP = 3,44) no grupo placebo, em relação à linha de base. A diferença média ajustada entre os grupos foi de -9,26 pontos (EP = 3,95; IC 95%: -17,08 – -1,44, p = 0,021). Entre os domínios, observaram-

se diferenças estatisticamente significativas para atividades de vida diária/independência (diferença média -3,12; IC 95%: -5,64 – -0,61; $p = 0,015$) e alimentação e deglutição (diferença média -1,33; IC 95%: -2,18 – -0,48; $p = 0,002$). Os domínios de mobilidade física, comunicação e funcionamento emocional não apresentaram diferenças significativas⁴⁵.

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

Tabela 9: Análise estratificada da ALSAQ-40 por domínio – estudo Brooks et al. (2021)⁴⁵

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

Legenda: ALSAQ-40: Questionário de Avaliação da ELA-40; EP: erro padrão. **Fonte:** elaboração própria.

De forma geral, os estudos que avaliaram a qualidade de vida demonstraram resultados favoráveis ao edaravona, com diferenças estatisticamente significativas em avaliações de 24 e 48 semanas, sobretudo no escore total e em domínios relacionados às atividades de vida diária e alimentação/deglutição. Entretanto, no *post-hoc* do ECR186-16,

estudo de Abe et al. (2017c)⁴⁶, para o grupo dpEESP2y (duração da doença ≤ 2 anos, ≥ 2 em todos os itens da ALSFRS-R e CVF $\geq 80\%$), não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos, evidenciando variabilidade dos resultados entre os estudos.

6.3.2.2 Estudos de mundo real

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

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

No estudo observacional de Fortuna et al. (2019)³⁰, a progressão funcional avaliada pela ALSFRS-R não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos tratado e controle aos 3 e 6 meses. Na análise estratificada por domínio funcional, foi observada diferença significativa apenas para a função bulbar aos 6 meses, com maior declínio no grupo tratado em comparação ao controle ($p = 0,013$). As análises estratificadas dos domínios de membros superiores, membros inferiores e respiratório não demonstraram diferenças significativas entre os grupos ao longo do período de seguimento³⁰.

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

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

Tabela 10: Resultados de progressão da incapacidade funcional (ALSFRS-R) dos estudos de mundo real

Autor, ano	Período (semanas)	Subgrupo	Edaravona	Placebo	Valor <i>p</i>
			Diferença média (DP)	Diferença média (DP)	
Fortuna et al. 2019 ³⁰	24	Geral	-3,96 (3,96)	-3,34 (4,19)	Não significativo
Fortuna et al. 2019 ³⁰	24	Bulbar	-1,12 (1,54)	-0,44 (1,16)	0,013
Fortuna et al. 2019 ³⁰	24	Membros superiores	-1,5 (2,09)	-1,68 (2,08)	Não significativo

Autor, ano	Período (semanas)	Subgrupo	Edaravona	Placebo	Valor p
			Diferença média (DP)	Diferença média (DP)	
Fortuna et al. 2019 ³⁰	24	Membros inferiores	-1,00 (1,27)	-1,44 (1,34)	0,098
Fortuna et al. 2019 ³⁰	24	Respiratório	-0,29 (0,69)	-0,42 (1,05)	0,054
Lunetta et al., 2020 ⁴⁷	48	Geral	9,0* (5,0 a 15,0)	8,0* (3,0 a 14,0)	0,56

Legenda: DP: desvio-padrão; IQR: intervalo interquartil; *Resultado médio da variação. **Fonte:** elaboração própria.

CVF (Capacidade Vital Forçada)

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

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

Tabela 11: Resultados de capacidade vital forçada (CVF) dos estudos de mundo real

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

Legenda: DP: desvio-padrão; IQR: intervalo interquartil; *Resultado médio da variação. **Fonte:** elaboração própria.

Sobrevida

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

Tabela 12: Resultados de sobrevida dos estudos de mundo real

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

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

Qualidade de vida

No estudo de Fortuna et al. (2019)³⁰, os escores de qualidade de vida, avaliados pela ALSAQ-5, apresentaram piora significativa em relação à linha de base aos 3 e 6 meses. Na linha de base, a média do escore foi $6,16 \pm 3,34$ (mediana 6, intervalo 0 – 12). Aos 3 meses, observou-se aumento médio de $+1,77 (\pm 2,74)$ [mediana 1, intervalo -1 – 12; $p = 0,0005$], e aos 6 meses, a variação média foi $+1,50 (\pm 2,15)$ [mediana 0, intervalo 0–6; $p = 0,0078$], indicando piora da qualidade de vida ao longo do período avaliado³⁰.

6.3.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia

6.3.3.1 ECR e estudos de extensão

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

Eventos adversos e reações adversas

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

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

Na análise conjunta do ECR MCI186-19 e dos estudos de post-hoc, nenhuma morte foi reportada zero nas primeiras 24 semanas. Em contrapartida, seis mortes foram registradas nos seguimentos de 48 semanas, sendo que nenhuma delas foi atribuída ao uso do edaravona.

Tabela 13: Resultados de segurança para os eventos de morte, traqueostomia, VAP e hospitalização – estudo Brooks et al, 2023²⁵

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

Legenda: VAP: ventilação assistida permanente. **Fonte:** elaboração própria.

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

Tabela 14: Eventos adversos reportados no estudo de Abe et al. (2017c)

Autor, ano	Desfecho	Período (semanas)	Edaravona	Placebo	Alteração		
			Número de pacientes (%)	Número de pacientes (%)	Diferença (%)	IC 95%	Valor p
Abe et al, 2017c ⁴⁶	Eventos adversos	24	36 (90,0%)	30 (93,8%)	-3,8	-16,3 – 8,8	0,6863
Abe et al, 2017c ⁴⁶	Eventos adversos graves	24	1 (2,5%)	8 (25%)	-22,5	-38,3 – -6,7	0,0085

Fonte: elaboração própria.

Tabela 15: Eventos adversos mais comuns e graves reportados no do ECR MCI186-19 e nos estudos *posthoc*

Autor, ano	Eventos mais comuns (% de pacientes, n)			Eventos adversos graves (necessidade de hospitalização)		
	Evento	Grupo intervenção (edaravona)	Grupo controle	Evento	Grupo intervenção (edaravona)	Grupo controle
Abe et al. 2017a ⁴⁰	Contusão	19%, 13	13%, 9	Disfagia	12%, 8	12%, 8
	Constipação	12%, 8	12%, 8	Distúrbio respiratório	3%, 2	3%, 2
	Dermatite de contato	12%, 8	4%, 3	Transtorno da fala	1%, 1	3%, 2
	Disfagia	12%, 8	15%,10	Pneumonia por aspiração	0%, 0	3%, 2
Abe et al. 2017b	Nasofaringite	9,2%, 6	6,9%, 4	Pneumonia por aspiração	3,1%, 2	5,2%,3
	Constipação	10,8%, 7	13,8%, 8	Distúrbio respiratório	6,2%, 4	6,9%, 4
	Disfagia	9,2%, 6	22,4%, 13	Insuficiência respiratória	1,5%, 1	5,2%, 3
	Contusão	9,2%, 6	10,3%, 6	Disfagia	9,2%, 6	22,4%, 13
Brooks et al. 2023 ²⁵	Disfagia	20,3%*, 14	30,9%*, 21	Disfagia	17,4%, 12	27,9%, 19
	Transtorno respiratório	8,7%*, 6	5,9%*, 4	Dispneia	1,4%, 1	0,0%, 0
	Pneumonia por aspiração	2,9%*, 2	5,9%*, 4	Transtorno respiratório	8,7%, 6	5,9%, 4
	Dispneia	2,9%*, 2	1,5%*, 1	Insuficiência respiratória	0,0%, 0	4,4%, 3

Legenda: * Porcentagem calculada pelo parecerista. Fonte: elaboração própria

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

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

6.3.3.2 Estudos de mundo real

Eventos adversos e reações adversas

No estudo de Fortuna et al. (2019), ocorreu um óbito por morte súbita, sem evidências que associem a causa da morte ao medicamento. Além disso, seis pacientes interromperam o tratamento antes de seis meses devido às seguintes causas: (i) trombose venosa profunda (dois casos), (ii) suspeita de lesão pulmonar aguda (um caso) e (iii) desistência voluntária (três casos). Eventos adversos menores incluíram tontura leve, queimação no local da injeção e necessidade de cateter venoso periférico em dois pacientes³⁰.

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

6.3.4 Considerações importantes

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

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

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

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

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

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

6.4 Análise de risco de viés

Para análise do risco de viés do ECR, o demandante utilizou a ferramenta *Risk of Bias 2.0* (RoB 2.0), que avalia os seguintes domínios: processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados faltantes do desfecho, mensuração do desfecho e seleção do resultado reportado. Segundo essa análise, o risco de viés geral para o estudo Abe et al. (2017a)⁴⁰ foi classificado como baixo para todos os desfechos analisados.

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

Os estudos identificados na busca realizada pelo parecerista foram avaliados pelas mesmas ferramentas utilizadas pelo demandante, em conformidade com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde⁵². De modo geral, os estudos apresentaram risco de viés moderado a alto para os desfechos de ALSFRS-R, CVF, sobrevida, qualidade de vida e eventos adversos no ECR e nos estudos de extensão, segundo a análise feita pelo RoB 2.0.

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

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

Figura 3).

No estudo de Lunetta et al. (2020)⁴⁷, essa avaliação se justifica por diferenças basais em idade e taxa de progressão, decorrentes do uso de controles históricos. Adicionalmente, houve a exclusão de 134 pacientes tratados devido à ausência de dados, bem como discrepâncias nos intervalos de avaliação funcional entre os grupos. Já no estudo

de Fortuna et al. (2019)³⁰, o risco de viés decorre de diferenças basais em idade e duração da doença, associadas ao uso de controles históricos acumulados desde 2005. Observou-se ainda a presença de dados faltantes no grupo intervenção, com redução do número de participantes de 31 para 24 nas avaliações da ALSFRS-R, CVF e da qualidade de vida.

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

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Abe et al. 2017a	Edaravona	Placebo	ALSFRS-R	+	+	!	+	+	!	+ Baixo risco
Abe et al. 2017b	Edaravona	Placebo + edaravona	ALSFRS-R	-	-	!	!	-	-	! Algumas preocupações
Takei et al. 2017	Edaravona	Placebo + edaravona	ALSFRS-R	-	-	-	!	!	-	- Alto risco
Brooks et al. 2021	Edaravona	Placebo + edaravona	ALSFRS-R	-	-	!	!	!	-	
Abe et al. 2017c	Edaravona	Placebo	ALSFRS-R	!	!	!	+	+	!	D1 Processo de randomização
Abe et al. 2017a	Edaravona	Placebo	CVF	+	+	!	+	+	!	D2 Desvios das intervenções pretendidas
Takei et al. 2017	Edaravona	Placebo + edaravona	CVF	-	-	-	!	!	-	D3 Dados faltantes do desfecho
Abe et al. 2017c	Edaravona	Placebo	CVF	!	!	!	+	+	!	D4 Mensuração do desfecho
Takei et al. 2017	Edaravona	Placebo + edaravona	Sobrevida	-	-	-	!	!	-	D5 Seleção do resultado reportado
Brooks et al. 2023	Edaravona	Placebo + edaravona	Sobrevida	-	-	-	!	!	-	
Abe et al. 2017a	Edaravona	Placebo	Qualidade de vida	+	+	!	+	+	!	
Takei et al. 2017	Edaravona	Placebo + edaravona	Qualidade de vida	-	-	-	!	!	-	
Brooks et al. 2021	Edaravona	Placebo + edaravona	Qualidade de vida	-	-	!	!	!	-	
Abe et al. 2017c	Edaravona	Placebo	Qualidade de vida	!	!	!	+	+	!	
Abe et al. 2017a	Edaravona	Placebo	Eventos adversos	+	+	!	+	+	!	
Abe et al. 2017b	Edaravona	Placebo + edaravona	Eventos adversos	-	-	!	!	-	-	
Brooks et al. 2023	Edaravona	Placebo + edaravona	Eventos adversos	-	-	-	!	!	-	
Abe et al. 2017c	Edaravona	Placebo	Eventos adversos	!	!	!	+	+	!	

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

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

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

Domains:

D1: Bias due to confounding.

D2: Bias due to selection of participants.

D3: Bias in classification of interventions.

D4: Bias due to deviations from intended interventions.

D5: Bias due to missing data.

D6: Bias in measurement of outcomes.

D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement

Serious

Moderate

Low

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

6.5 Certeza geral das evidências (GRADE)

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

A elevada confiança nos dados de funcionalidade e segurança decorre da robustez metodológica do ECR de fase III, cujos achados são reforçados por análises *post-hoc* que confirmam a magnitude do efeito, demonstrando uma redução estatisticamente significativa no declínio funcional (ALSFRS-R) em 24 e 48 semanas. Em contrapartida, a incerteza sobre o nível de evidência para o desfecho CVF foi devida à ausência de significância estatística e da amplitude do intervalo de confiança descritos nos resultados do ECR. Por sua vez, a certeza da evidência do desfecho de sobrevida foi classificada com moderada, em razão das limitações intrínsecas dos estudos de vida real, que reduzem a confiabilidade dos resultados de benefício do edaravona em períodos mais longos de tratamento.

Quadro 10. Resultados da avaliação da certeza da evidência - GRADE

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

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Edaravona	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Sobrevida

1	estudo observacional	grave ^b	não grave ^c	não grave	não grave	nenhum	Os resultados não demonstraram benefício estatisticamente significativo para a intervenção em nenhum dos parâmetros avaliados: • Tempo para D-50: Apresentou um <i>Hazard Ratio</i> (HR) de 1,40 (IC 95% 0,81–2,41; p = 0,23). • Tempo para 60% de CVF: Apresentou um <i>Hazard Ratio</i> (HR) de 1,42 (IC 95% 0,88–2,29; p = 0,15).		 Moderada ^{b,c,d}		CRÍTICO
---	----------------------	--------------------	------------------------	-----------	-----------	--------	--	--	--	--	---------

Segurança

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

Nota:

- a. O nível de evidência para o desfecho CVF foi rebaixado devido a ausência de significância estatística e da amplitude do intervalo de confiança.
- b. A certeza da evidência foi rebaixada em um nível. Estudos observacionais iniciam com nível de confiança baixo e apresentam limitações intrínsecas, como a ausência de randomização e mascaramento, o que impede o controle adequado de fatores de confusão residuais e aumenta a subjetividade na aferição dos desfechos

6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A eficácia do edaravona foi demonstrada no ensaio clínico e em seus estudos de extensão, embora esses estudos tenham sido realizados apenas na população japonesa. Além disso, as evidências de mundo real disponíveis não apresentam conclusões robustas sobre a comprovação dos benefícios da tecnologia em estudos de mundo real. Nesse sentido, a dependência de análises *post-hoc* de um único ensaio clínico pivotal requer cautela na interpretação da magnitude real desses benefícios.

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

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

O demandante elaborou uma avaliação de custo-utilidade (ACU) com o objetivo analisar a viabilidade da incorporação do edaravona no SUS para o tratamento de pacientes adultos com ELA, grau 1 ou 2, e duração da doença ≤2 anos (*early stage*). No modelo apresentado pelo demandante, o termo “cenários” refere-se a diferentes conjuntos de

probabilidades de transição entre os estados de saúde no modelo de Markov. Foi definido um cenário principal (cenário base do modelo) e três cenários alternativos, que diferem entre si exclusivamente quanto às probabilidades de progressão da doença. Em cada um desses quatro cenários de progressão, são avaliados dois braços analíticos: um cenário de referência, que representa a situação atual sem a incorporação da edaravona, e um cenário alternativo, que considera a incorporação do medicamento.

7.1.1 Descrição do modelo

A ACU foi desenvolvida na perspectiva do SUS com um horizonte temporal *lifetime*. Aos custos e desfechos foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5%. A intervenção definida foi o edaravona solução injetável de 30 mg/20 ml associado ao cuidado padrão e o tratamento comparador foi definido como o cuidado padrão, que inclui o tratamento de suporte e o uso do medicamento riluzol. O Quadro 11 exibe as principais características da ACU do demandante.

Quadro 11. Características da avaliação econômica elaborada pelo demandante

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

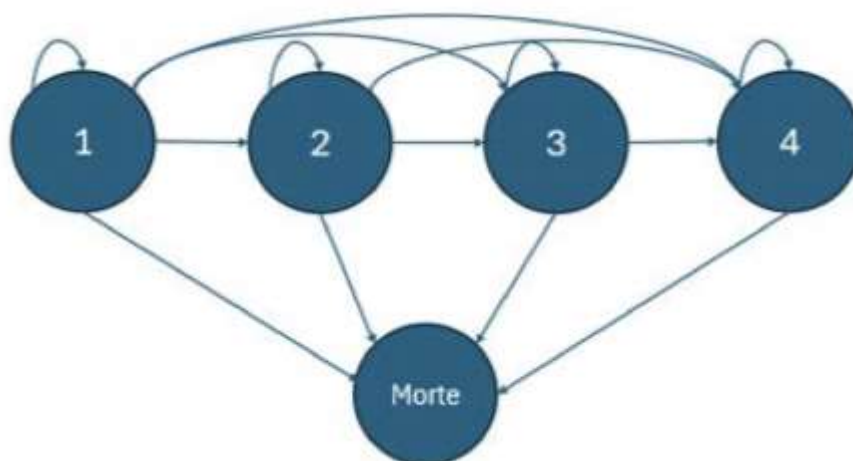
Parâmetro	Especificação	Comentários
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e análise de sensibilidade probabilística – Método de Monte Carlo	Parcialmente adequado. São necessários esclarecimentos.

Fonte: autoria própria

7.1.2 Premissas consideradas no modelo

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

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



Fonte: autoria do demandante

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

7.1.3 Custos

Foram considerados os custos médicos diretos com aplicação da taxa de desconto anual de 5% ao longo do horizonte temporal. No caso dos custos que têm como referência o SIGTAP, os valores extraídos do Sistema foram multiplicados por 2,8. Supõe-se que o valor se trata de fator de correção habitualmente aplicado em avaliações econômicas⁵⁶. Na Tabela 16 são detalhados alguns parâmetros de custos adotados pelo demandante em sua ACU.

Tabela 16. Parâmetros de custos adotados na ACU elaborada pelo demandante

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

Fonte: adaptado do demandante. Legenda: (*) corrigido pelo fator de correção de 2,8.

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

7.1.4 Probabilidades e parâmetros de eficácia

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

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

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

Fonte: autoria do demandante

A partir das probabilidades de transição para o braço comparador, foram elaboradas as probabilidades para o braço edaravona. Para isso, foi necessário definir um HR para progressão da doença com o edaravona. Com isso, o HR proveniente do ECR MCI186-19⁴⁰ foi aplicado às probabilidades de transição da doença do braço comparador, conforme a Figura abaixo.

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

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

Fonte: autoria do demandante

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

A partir das probabilidades de transição apresentados na

Figura 6, o demandante, em seu dossiê, relatou que o ECR do edaravona apresentou limitações temporais que impediam estimar diretamente o impacto do medicamento na sobrevida. Por isso, utilizou-se um estudo observacional para atualizar as probabilidades de transição entre estágios no grupo edaravona. O estudo observacional de Brooks et al (2022)⁶⁰ explorou um banco de dados americano onde pouco mais de 300 pacientes com ELA foram tratados com

edaravona e quantidade aproximada também com ELA não foi tratada com o medicamento⁶⁰. Após aproximadamente 30 meses de acompanhamento, observaram-se 48,7% de óbitos no grupo edaravona, com uma sobrevida mediana de 29,5 meses, e 61,6% de óbitos do grupo não tratado com edaravona, com uma sobrevida mediana de 23,5 meses. Assim, estimou-se uma redução do risco de morte em 27% em relação ao grupo comparador (HR = 0,73; IC 95%: 0,59 – 0,91; p = 0,005). Dessa forma, as probabilidades de transição entre estágios no grupo edaravona foram atualizadas pelo efeito da redução do risco de morte. Essas probabilidades originaram o cenário base da ACU elaborado pelo demandante. Destaca-se que, como esses valores são, até certo ponto, oriundos do quadro de probabilidades calculado por Thakore et al (2020)⁵⁷, tais probabilidades sofreram a influência do uso do riluzol, apesar de o edaravona não ser considerado uma alternativa substitutiva a esse medicamento, mas associada. A Figura 7 exibe as probabilidades de transição finais aplicadas ao braço edaravona no cenário base do modelo desenvolvido pelo demandante.

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

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

Fonte: autoria do demandante

7.1.5 Valores de utilidade

A partir da publicação de Thakore e colaboradores (2020)⁵⁷, foram utilizados valores de utilidade para pacientes com ELA em cada um de seus estágios⁵⁷. Uma inspeção no modelo enviado concluiu que os valores foram utilizados nos dois braços, edaravona e comparador. A Figura 8 exibe os valores de utilidade por estágio de ELA.

Figura 8. Valores de utilidade por estágio de ELA

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

Fonte: autoria do demandante

7.1.6 Demais análises

O demandante elaborou um cenário alternativo que contava com diferentes probabilidades de transição entre os estágios da ELA. As probabilidades utilizadas foram obtidas a partir de um estudo realizado por Makam e colaboradores (2022)⁵⁹ que conduziram uma análise em banco de dados com mais de 10.000 pacientes que participaram de 23 ensaios clínicos⁵⁹. O demandante justificou que o cenário alternativo foi construído para explorar a robustez do modelo. A Figura 9 detalha as probabilidades de transição aplicadas para o braço comparador do cenário alternativo.

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

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

Fonte: autoria do demandante

Às probabilidades de transição do braço comparador foram aplicadas a razão de chances que representa o efeito do edaravona no retardamento da progressão da doença, a mesma aplicada no cenário base, HR = 0,665⁵⁵. A Figura 10 detalha a aplicação da razão de chances originando as probabilidades de transição iniciais aplicadas ao braço do edaravona no cenário alternativo do modelo desenvolvido pelo demandante.

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

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

Fonte: autoria do demandante

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

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

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

Fonte: autoria do demandante

Além do cenário alternativo, o demandante também realizou análises de sensibilidade determinística univariada e probabilística com 1.000 simulações de Monte Carlo. As variações consideraram os intervalos de confiança dos parâmetros ou variação de 20% para mais ou para menos. A Figura 12 reúne as variações dos parâmetros utilizados na análise de sensibilidade.

Figura 12. Variações dos parâmetros utilizados na análise de sensibilidade

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

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

Fonte: dossiê do demandante

7.1.7 Resultado

De acordo com o cenário base, fundamentado no modelo e nas probabilidades de transição de Thakore e colaboradores (2020)⁵⁷ e atualizado pela razão de chances de Brooks e colaboradores (2022)⁶⁰, o tratamento com edaravona apresentou QALY e custo superiores ao tratamento padrão, resultando em uma RCUI de R\$ 58.121,93 por QALY. O demandante destacou que a RCUI obtida, considerando um limiar de custo-efetividade de R\$ 120.000,00 por QALY, classificaria a tecnologia como custo-efetiva. A Tabela 17 apresenta o resultado da análise de custo-utilidade no cenário base elaborado pelo demandante.

Tabela 17. Resultado da análise de custo-utilidade no cenário base apresentado pelo demandante

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

Fonte: dossiê do demandante

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

Adicionalmente, o demandante ainda apresentou os resultados de RCUI não atualizados pela razão de chances de Brooks e colaboradores (2022)⁶⁰. O parecerista classificou estes dois cenários como exploratórios. Considerando apenas o modelo e as probabilidades de transição de Thakore e colaboradores (2020), a RCUI obtida foi de R\$ 95.895,36⁵⁷. Considerando apenas as probabilidades de transição de Makam e colaboradores (2022), a RCUI obtida foi de R\$

98.276,44⁵⁹. A Tabela 18 destaca a RCUI obtida para o cenário base e detalha as RCUIs obtidas para o cenário alternativo e os cenários exploratórios elaborados pelo demandante.

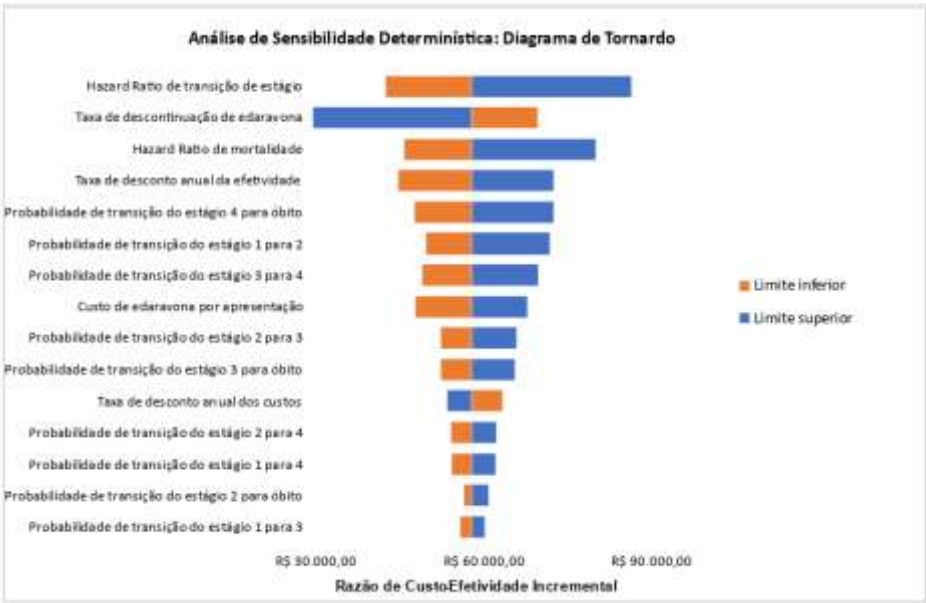
Tabela 18. Resultados das análises de custo-utilidade para o cenário base, cenário alternativo e cenários exploratórios elaborados pelo demandante

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

Fonte: dossiê do demandante

O demandante apresentou os resultados da análise de sensibilidade determinística destacando que em todas as simulações os resultados permaneceram dentro do limiar de custo-efetividade. É possível observar que os parâmetros que mais variaram foram a HR de transição de estágio e a taxa de descontinuação do edaravona. A Figura 13 apresenta o resultado da análise de sensibilidade determinística da ACU desenvolvida pelo demandante.

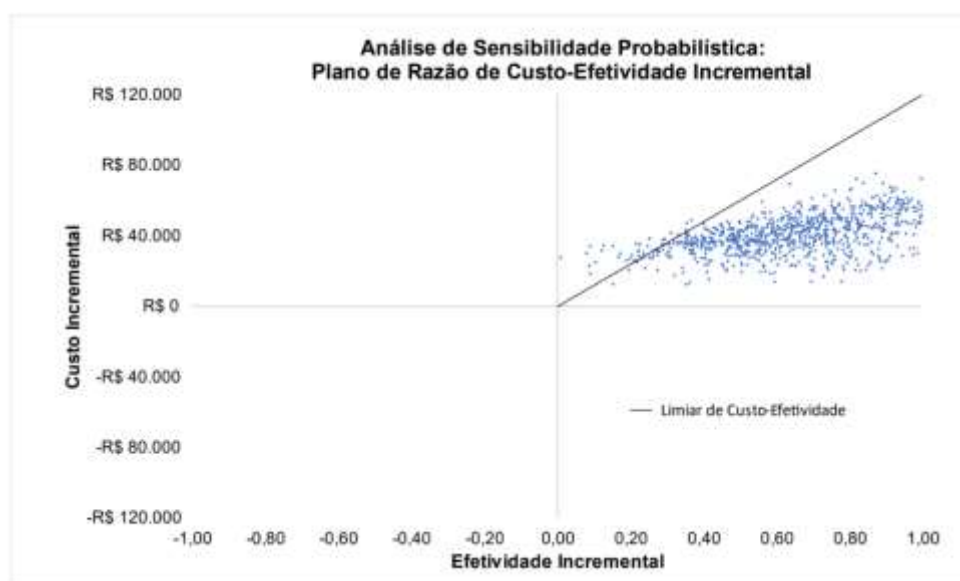
Figura 13. Resultado da análise de sensibilidade determinística da ACU desenvolvida pelo demandante



Fonte: dossiê do demandante

Na análise de sensibilidade probabilística, segundo o demandante, 96,9% das simulações de Monte Carlo resultaram em RCUI abaixo do limiar de custo-efetividade de R\$ 120.000,00 por QALY. A Figura 14 apresenta o resultado da análise de sensibilidade probabilística e a Figura 15 apresenta a curva de aceitabilidade de custo-efetividade da ACU desenvolvida pelo demandante.

Figura 14. Resultado da análise de sensibilidade probabilística da ACU desenvolvida pelo demandante



Fonte: dossiê do demandante

Figura 15. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade da ACU desenvolvida pelo demandante



Fonte: dossiê do demandante

7.1.8 Considerações sobre o modelo do demandante

Com relação às probabilidades de transição entre os estágios da doença ao longo dos ciclos de Markov para o comparador (Figura 5), dado o uso de referências secundárias, não ficou claro o perfil da amostra extraída do banco de dados internacional de ensaios clínicos. Amostra essa que também foi utilizada para determinar as probabilidades de transição. Não ficou claro também se eventuais critérios foram aplicados para selecionar pacientes que se enquadrem aos critérios propostos para o uso do edaravona. Comparando o quadro de probabilidades que parametrizaram o modelo e as probabilidades apresentadas pela referência indicada – material suplementar do estudo de Thakore e colaboradores (2020)⁵⁷ – observa-se que os estágios de transição são atribuídos a estágios baseados na King's Clinical Staging System e não baseados em graus da The Japanese ALS Severity Classification, classificação esta usada para determinar a população dos estudos a serem incluídos nas evidências clínicas. Isto representa uma incerteza, uma vez que não há uma correlação exata entre as duas classificações das escalas²³.

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

Por se basear nas probabilidades de transição do comparador, o braço edaravona herda as limitações do braço comparador quanto ao uso do estadiamento da escala King's. Para além disso, o parecerista avaliou a progressão entre os estágios do braço edaravona de forma mais ampla. Na avaliação, foi comparada a mortalidade apresentada no ensaio clínico pivotal MCI186-19⁴⁰ e a mortalidade da coorte hipotética do modelo de custo-utilidade do demandante. No ensaio clínico 2,9% dos pacientes morreram após 48 semanas de uso do edaravona. Em contraste, no modelo do demandante (simulando a mesma distribuição de pacientes entre os estágios 1 e 2 de ELA do ensaio clínico e preservando as mesmas probabilidades de transição corrigidas pelo $HR = 0,665$), observou-se uma mortalidade de 5,9%. Isso revela que os pacientes do braço edaravona estão, no modelo do demandante, evoluindo cerca de duas vezes mais rápido para óbito em 48 semanas (ciclo 11º do modelo) em comparação ao que foi observado no ensaio clínico do medicamento.

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

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

Ainda sobre esse parâmetro, não ficou clara a origem do HR 0,665 com IC 95% entre 0,41 e 0,95. Como descrito na subseção 7.1.4. Probabilidades e parâmetros de eficácia, consultando a referência apontada pelo demandante, foi encontrado apenas HR de 0,665 com IC 95% entre 0,41 e 1,08, intervalo que abrange o valor "1" e que põe em dúvida o fator protetor do edaravona. O uso de um IC diferente pode afetar o resultado das análises de sensibilidade. Nesse sentido, são necessários esclarecimentos por parte do demandante sobre a origem do HR com o IC 95% parametrizado no modelo.

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

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

7.2 Análise de Impacto Orçamentário

7.2.1 Descrição do modelo do demandante

O demandante desenvolveu uma análise de impacto orçamentário (AIO) a partir da mesma estrutura de modelagem utilizada na ACU: um modelo de Markov, no qual são acompanhadas coortes sucessivas de pacientes, com probabilidades de transição entre estágios da doença, progressão clínica e mortalidade. Foram elaborados quatro cenários, considerando diferentes parâmetros para estes aspectos. Assim como na ACU, no modelo apresentado pelo demandante, as expressões "cenários base" e "cenários alternativos" referem-se a diferentes conjuntos de probabilidades

de transição entre os estados de saúde no modelo de Markov. Para fins de compressão, o parecerista adotou as expressões “cenário de referência” e “cenário proposto” para representar as configurações de referência (sem a incorporação da tecnologia) e proposta (com a incorporação). Nessa AIO, apenas em pacientes em graus 1 e 2 da doença foram considerados elegíveis ao tratamento, conforme a proposta de incorporação.

O custo com riluzol incidiu sobre todos os graus da doença no cenário base e nos cenários alternativos, não sendo o edaravona uma alternativa substitutiva ao uso do riluzol, mas associada. Foi definido um cenário principal (cenário base do modelo) e três cenários alternativos, que diferem entre si exclusivamente quanto às probabilidades de progressão da doença.

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

Conforme dossiê do demandante, a população elegível foi estimada pelo método epidemiológico, utilizando dados de uma revisão da literatura e de uma série nacional de casos de ELA. A partir desses dados, foram estimadas a prevalência de 0,0012% e a incidência de 0,0004% no Brasil⁶¹. O demandante também estimou a subpopulação considerada no modelo – pacientes adultos com ELA em graus 1 ou 2 e com duração da doença ≤ 2 anos –, correspondente a 35% da população prevalente e a 100% dos casos incidentes após o primeiro ano a partir de dois estudos^{50,58}.

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

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

Custos

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

Cálculo da população elegível

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

Tabela 19. Cálculo de população elegível conforme modelo do demandante

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

Fonte: Dossiê do demandante

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

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

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

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

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

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

Resultado

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

Cenário base

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

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

Tabela 20. AIO no cenário base

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

Fonte: Dossiê do demandante

Cenário alternativo 1 – Makam & Brooks

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

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

Cenário alternativo 2 – Thakore (sem efeito sobre mortalidade)

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

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

Cenário alternativo 3 – Makam (sem efeito sobre mortalidade)

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

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

Tabela 21. AIO para os cenários base e alternativos

Cenários de probabilidade de transição	Cenários de incorporação/ano	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	2030 (R\$)	Total (R\$)
Thakore & Brooks^{57,60} (cenário base)	Referência	13.959.989,25	21.583.740,77	25.239.022,54	27.348.590,96	28.695.285,22	116.826.628,74
	Proposto	19.444.413,27	31.354.466,60	38.975.960,67	44.881.434,14	50.006.311,02	184.662.585,70
	Incremental	5.484.424,02	9.770.725,84	13.736.938,12	17.532.843,17	21.311.025,80	67.835.956,96
Makam & Brooks^{59,60} (cenário alternativo 1)	Referência	15.079.489,05	21.287.644,77	24.014.653,73	25.522.949,55	26.429.347,20	112.334.084,30
	Proposto	20.086.542,81	29.999.221,12	36.074.575,30	40.796.689,99	44.916.999,62	171.874.028,84
	Incremental	5.007.053,76	8.711.576,35	12.059.921,57	15.273.740,44	18.487.652,42	59.539.944,54
Thakore⁵⁷ (cenário alternativo 2)	Referência	13.959.989,25	21.583.740,77	25.239.022,54	27.348.590,96	28.695.285,22	116.826.628,74
	Proposto	19.418.341,93	31.243.417,36	38.722.644,31	44.428.338,60	49.300.092,98	183.112.835,19
	Incremental	5.458.352,68	9.659.676,60	13.483.621,76	17.079.747,64	20.604.807,77	66.286.206,45
Makam⁵⁹ (cenário alternativo 3)	Referência	15.079.489,05	21.287.644,77	24.014.653,73	25.522.949,55	26.429.347,20	112.334.084,30
	Proposto	20.043.180,20	29.830.798,21	35.718.177,22	40.197.490,37	44.030.488,42	169.820.134,42
	Incremental	4.963.691,15	8.543.153,44	11.703.523,49	14.674.540,82	17.601.141,22	57.486.050,12

Fonte: dossiê do demandante

7.2.2 Considerações sobre a AIO do demandante

Modelo de Markov

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

No dossiê elaborado pelo demandante, a AIO foi conduzida a partir de uma estrutura de modelagem dinâmica do tipo Markov, baseada em estados de saúde que representam diferentes estágios da ELA, com transições associadas à

progressão clínica e à mortalidade. Essa estrutura é compatível com a representação da história natural de doenças crônicas progressivas e permite incorporar variações no tempo de permanência dos pacientes em cada estado de saúde, bem como no consumo acumulado de recursos ao longo do horizonte temporal analisado. A progressão da ELA foi representada por meio de uma estrutura de estados baseada na escala de estadiamento de King's com probabilidades de transição derivadas da literatura e ajustadas para o braço edaravona por meio da aplicação de uma razão única de progressão no valor de 0,665. Esse fator foi aplicado de forma uniforme a todas as transições entre estágios, assumindo um efeito constante do tratamento ao longo do curso da doença.

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

De modo geral, as limitações identificadas na avaliação econômica – como a disparidade nas probabilidades de evolução para óbito entre o modelo do demandante e o ECR, as incertezas sobre as taxas de descontinuação e a aplicação de uma razão de chances para a probabilidade de transição para o óbito derivada de um estudo que incluiu pacientes em graus mais avançados da doença – se reproduzem na AIO, uma vez que ambas se baseiam nos mesmos parâmetros e pressupostos.

Cálculo de população elegível

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

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

Um ponto de atenção refere-se à utilização de diferentes sistemas de classificação para a delimitação da população inicial e para a representação da progressão da doença. Escalas de avaliação funcional contínuas, como a ALSFRS-R, são amplamente utilizadas em ensaios clínicos para mensurar mudanças funcionais ao longo do tempo, mas podem não captar de forma adequada marcos clínicos relevantes da progressão da ELA, os quais são melhor

representados por sistemas de estadiamento, como a escala de King's. Pacientes com função preservada segundo a ALSFRS-R podem se encontrar em diferentes estágios clínicos da doença, conforme o estadiamento de King's²³.

A utilização combinada dessas escalas é metodologicamente possível, desde que haja coerência conceitual entre critérios de elegibilidade clínica e a estrutura dos estados de saúde do modelo. No entanto, o dossiê do demandante não descreve de forma explícita a relação operacional entre a classificação graus 1 ou 2 da Classificação Japonesa de Gravidade da ELA e os estágios iniciais da escala de King's, nem detalha como os pacientes prevalentes elegíveis são distribuídos ano a ano entre os estados do modelo. A ausência dessa descrição não compromete necessariamente os cálculos do impacto orçamentário, mas reduz a clareza metodológica quanto à correspondência entre os critérios clínicos de elegibilidade e a estrutura dos estados de saúde utilizados na modelagem, limitando a interpretação da análise.

No modelo de Markov, o uso da edaravona está restrito aos estágios 1 e 2, que correspondem aos estados elegíveis ao tratamento. Os estágios 3, 4 e 5 são incluídos exclusivamente para representar a progressão clínica da doença e a mortalidade, não havendo administração do medicamento nesses estados. Ressalta-se que o demandante não estima a população prevalente efetiva de forma pontual ao longo dos anos e, por esse motivo o cálculo dessa população para fins de custo de desembolso é uma forma de simplificação e reorganização da apresentação das populações incidente, prevalente (tratamento de manutenção) e total. Dessa forma, por se tratar de uma extrapolação da estrutura original do modelo do demandante, essas estimativas estão sujeitas a incertezas adicionais, devendo ser interpretadas como aproximações destinadas a fins descritivos. O detalhamento do valor de desembolso encontra-se na [subseção 7.2.3](#) Valor de desembolso para aquisição e no [APÊNDICE 4 – Estimativa de recurso e custo de aquisição do edaravona](#). Tais estimativas também estão associadas a incertezas relacionadas ao modelo de contratação, às condições de pactuação e a eventuais negociações de preço, que ainda não foram definidos⁶⁴.

7.2.3 Valor de desembolso para aquisição da tecnologia

As estimativas populacionais apresentadas nesta seção compreendem a população incidente (pacientes que iniciam o tratamento em cada ano) e a população em tratamento de manutenção (pacientes oriundos de coortes anteriores que permanecem elegíveis nos anos subsequentes). A elegibilidade ao tratamento de manutenção é restrita aos estágios iniciais da doença; dessa forma, o número de pacientes de cada coorte que permanece em tratamento ao longo do tempo é inteiramente dependente das probabilidades aplicadas ao braço edaravona no modelo de Markov desenvolvido pelo demandante. Tendo como exemplo, pacientes incidentes em 2026 que, em 2027, tenham progredido para estágios mais avançados da doença deixam de ser elegíveis e, portanto, são excluídos da estimativa de população em manutenção.

Ressalta-se que essa abordagem constitui uma simplificação do modelo original do demandante, que não foi concebido para produzir estimativas pontuais anuais da população em tratamento de manutenção. Os valores apresentados foram obtidos a partir da extração do número de pacientes remanescentes nos estados iniciais do modelo de Markov ao final de cada ciclo anual e devem, portanto, ser interpretados como aproximações de caráter descritivo.

Foram adotadas duas perspectivas de análise: a primeira considera exclusivamente a progressão da doença como determinante da saída do tratamento; a segunda incorpora, adicionalmente, a taxa de descontinuação do tratamento utilizada pelo demandante (1,4% ao mês), convertida para base anual (18,15% ao ano).

No cálculo da estimativa de população elegível, o parecerista utilizou as probabilidades de transição do cenário base da AIO, fundamentado nas probabilidades de transição entre estados de saúde e no efeito sobre a mortalidade descritos por Thakore & Brooks^{57,60}, que incorporam um HR de mortalidade favorável à edaravona. Esse cenário foi adotado por corresponder às estimativa central utilizadas pelo demandante na ACU e AIO.

Os custos de aquisição de edaravona foram estimados a partir da estrutura posológica do medicamento, diferenciando-se o primeiro ano dos anos subsequentes de tratamento em razão do custo distinto do primeiro ciclo. No primeiro ano, o custo por paciente resulta da soma do primeiro ciclo (R\$ 3.124,66) com os 11,2 ciclos restantes (R\$ 2.231,90 por ciclo), totalizando R\$ 28.121,94. A partir do segundo ano, o custo anual por paciente foi obtido pela multiplicação dos 13,2 ciclos anuais pelo custo dos ciclos de manutenção (R\$ 2.231,90), totalizando R\$ 29.461,08. A utilização de valores não inteiros para a quantidade de ciclos anuais reflete a impossibilidade de acomodar ciclos completos em 365 dias, conferindo maior precisão aos cálculos. Os cálculos detalhados para definição dos custos pessoa/ano foram descritos detalhadamente no [APÊNDICE 4 – Estimativa de recurso e custo de aquisição do edaravona](#).

Desse modo, a estimativa de valor de desembolso considerando o preço proposto de R\$ 223,19 (2 ampolas) e a demanda epidemiológica baseada na incidência e prevalência da ELA no Brasil foi descrita nas Tabelas a seguir. O custo acumulado em 5 anos foi estimado entre R\$ 93.810.774,42 (cenário com descontinuação) e R\$ 101.058.200,10 (sem descontinuação).

Tabela 22. Estimativas de população efetiva e custo de desembolso considerando apenas a progressão da doença

Parâmetros	2026	2027	2028	2029	2030
1º ano de tratamento					
<i>Custo pessoa/ano</i>	R\$ 28.121,94	R\$ 28.121,94	R\$ 28.121,94	R\$ 28.121,94	R\$ 28.121,94
<i>População efetiva</i>	270	344	432	519	608
Desembolso	R\$ 7.592.923,80	R\$ 9.673.947,36	R\$ 12.148.678,08	R\$ 14.595.286,86	R\$ 17.098.139,52
2º ano de tratamento em diante					
<i>Custo pessoa/ano</i>	R\$ 29.461,08	R\$ 29.461,08	R\$ 29.461,08	R\$ 29.461,08	R\$ 29.461,08
<i>População efetiva</i>	-	167	291	398	500
Desembolso	R\$ 0,00	R\$ 4.920.000,36	R\$ 8.573.174,28	R\$ 11.725.509,84	R\$ 14.730.540,00
TOTAL	R\$ 7.592.923,80	R\$ 14.593.947,72	R\$ 20.721.852,36	R\$ 26.320.796,70	R\$ 31.828.679,52

Fonte: elaboração própria

Tabela 23. Estimativas de população efetiva e custo de desembolso considerando a progressão da doença e a taxa de descontinuação

Parâmetros	2026	2027	2028	2029	2030
1º ano de tratamento					
<i>Custo pessoa/ano</i>	R\$ 28.121,94	R\$ 28.121,94	R\$ 28.121,94	R\$ 28.121,94	R\$ 28.121,94
<i>População efetiva</i>	270	344	432	519	608
Desembolso	R\$ 7.592.923,80	R\$ 9.673.947,36	R\$ 12.148.678,08	R\$ 14.595.286,86	R\$ 17.098.139,52
2º ano de tratamento em diante					
<i>Custo pessoa/ano</i>	R\$ 29.461,08	R\$ 29.461,08	R\$ 29.461,08	R\$ 29.461,08	R\$ 29.461,08
<i>População efetiva</i>	-	137	238	326	409
Desembolso	R\$ 0,00	R\$ 4.036.167,96	R\$ 7.011.737,04	R\$ 9.604.312,08	R\$ 12.049.581,72
TOTAL	R\$ 7.592.923,80	R\$ 13.710.115,32	R\$ 19.160.415,12	R\$ 24.199.598,94	R\$ 29.147.721,24

Fonte: elaboração própria

Os cálculos para definição dos custos pessoa/ano, bem como o da população efetiva foram descritos detalhadamente no [APÊNDICE 4 – Estimativa de recurso e custo de aquisição do edaravona](#).

8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Canadian Drug Expert Committee (CDEC-CADTH)

O Canadian Drug Expert Committee (CDEC) do Canada's Drug Agency (CDA-AMC) recomendou, em março de 2019, o reembolso do edaravona (Radicava®) para o tratamento da ELA, desde que critérios clínicos, administrativos e econômicos específicos sejam atendidos. O CDEC determinou que o tratamento só deve ser iniciado em pacientes com ELA provável ou definida, que preencham todos os critérios a seguir: (1) pontuação ≥ 2 em cada item da ALSFRS-R; (2) CVF $\geq 80\%$ do previsto; (3) sintomas há ≤ 2 anos; e (4) ausência de necessidade de ventilação permanente (não invasiva ou

invasiva). Além disso, o tratamento deve ser conduzido sob acompanhamento de especialista com experiência em ELA. Para continuidade do reembolso, o CDEC estabeleceu critérios de descontinuação obrigatória, devendo o tratamento ser interrompido caso o paciente: (1) torne-se não deambulante (ALSFRS-R ≤ 1 no item 8) e seja incapaz de cortar alimentos e se alimentar sem ajuda (ALSFRS-R < 1 no item 5a/5b), independentemente da presença de gastrostomia; ou (2) passe a necessitar de ventilação permanente. Na avaliação econômica, o comitê concluiu que o edaravona apresenta baixa custo-efetividade, com RCU superior a US\$ 1,9 milhão por QALY, determinando como condição adicional uma redução de preço para viabilizar o reembolso⁶⁵.

The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)

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

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

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

9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

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

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

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias^{71–73}.

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

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

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se duas tecnologias potenciais para tratamento de pacientes adultos com ELA, grau 1 ou 2, e duração da doença ≤ 2 anos (*early stage*) (Quadro 12).

Quadro 12. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), grau 1 ou 2, e duração da doença ≤ 2 anos (early stage).

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

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

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

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

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

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

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

Tanruprubart: anticorpo monoclonal humanizado, líder de um programa de anticorpos contra o complemento C1q, que está em desenvolvimento da ELA, dentre outras doenças (doença de Huntington, síndrome de Guillain-Barré). Em

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

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

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

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

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

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

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

de forma consistente nos estudos de mundo real, nos quais não foram observadas diferenças significativas em funcionalidade, função respiratória, sobrevida ou qualidade de vida quando comparado a controles históricos⁴⁷.

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

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

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

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

razão de progressão utilizada e a validação da proporção da população elegível no contexto do SUS. Esses elementos são relevantes para a interpretação da incerteza associada às estimativas orçamentárias apresentadas.

Agências internacionais de ATS adotaram posicionamentos cautelosos quanto à edaravona no tratamento da esclerose lateral amiotrófica. No Canadá, o CDA recomendou, em 2019, o reembolso do edaravona para ELA condicionado ao cumprimento de critérios clínicos, administrativos e econômicos específicos. A recomendação restringe o uso a pacientes com ELA provável ou definida, em fase inicial da doença, com função respiratória preservada, curta duração de sintomas, boa capacidade funcional e acompanhamento por especialista. Além disso, o CDA também estabelece critérios obrigatórios de descontinuação e reconhece a baixa custo-efetividade da tecnologia, condicionando o reembolso à necessidade de redução de preço⁶⁵. Na Austrália, o PBS recomendou, em 2024, a inclusão do edaravona apenas para pacientes em estágio inicial da doença, com critérios clínicos alinhados aos estudos clínicos e mediante acordo de preço devido ao alto custo e impacto orçamentário⁶⁶. No Reino Unido, o NICE ainda não publicou recomendação final, mantendo o edaravona classificada como *“awaiting development”*, sem parecer conclusivo sobre efetividade clínica, custo-efetividade, impacto orçamentário ou definição de subgrupos elegíveis⁶⁷.

11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

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

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

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

administração do medicamento. O plano de saúde não custeava a aquisição da tecnologia, mas arcava com os custos das infusões.

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

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

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

12 DISCUSSÃO PRELIMINAR DA CONITEC

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

O comitê reconheceu benefício funcional da tecnologia, porém de baixa magnitude, descrito como variação de poucos pontos em escala funcional ampla. Discutiu-se que tal diferença, embora estatisticamente significativa, pode ter impacto clínico limitado e de difícil interpretação na prática, especialmente quanto à correspondência com ganhos relevantes para o paciente em fala, deglutição, mobilidade e função respiratória. Paralelamente, o comitê ponderou que, em uma doença de curso progressivo e de elevado impacto clínico e psicossocial, um efeito de pequena magnitude pode assumir relevância prática quando compreendido como redução da velocidade de progressão, e não como expectativa de

melhora clínica ou estabilização sustentada. Especialistas salientaram que, na ELA, a evolução tende a ser contínua, de modo que a meta terapêutica factível é atenuar a taxa de declínio funcional.

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

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

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

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

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

perfil de segurança, por exemplo em desfechos respiratórios e complicações associadas à deglutição/aspiração, e que esse contexto deve ser considerado na interpretação do benefício do medicamento na prática cotidiana.

No componente econômico, o comitê discutiu se o resultado de custo-efetividade apresentado como compatível com os parâmetros usualmente considerados poderia estar sustentado por premissas com elevado grau de incerteza. Houve debate específico sobre a utilização de parâmetros de progressão da doença, como a razão de progressão (hazard/rate) aplicada de forma uniforme ao longo dos estágios, e sobre a sensibilidade do modelo a essas escolhas; ainda assim, foi mencionado que, nas análises de sensibilidade apresentadas, as variações observadas não ultrapassaram determinados patamares de ICER nas hipóteses testadas. Também foi problematizada a incorporação, no modelo, de uma redução de mortalidade derivada de evidência observacional e a adequação de extrapolar tal efeito para uma população restrita aos estágios iniciais (graus 1–2), considerando potenciais diferenças de prognóstico e de progressão nesse subgrupo.

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

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

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

Mesmo entre manifestações favoráveis ao mérito clínico, registrou-se preocupação com a proposição de incorporação em condições de preço integral, com defesa de que a empresa apresentasse proposta mais vantajosa,

compatível com o compromisso com o SUS e com os pacientes. Em síntese, a discussão evidenciou duas posições: de um lado, a perspectiva de incorporação em razão da gravidade da doença, da limitada disponibilidade de alternativas terapêuticas e da existência de benefício, ainda que de pequena magnitude, em patamar econômico considerado aceitável; de outro, o entendimento de que, diante da baixa magnitude do efeito e das incertezas relacionadas à implementação e ao impacto orçamentário, seria necessária redução de preço e maior robustez operacional antes de se recomendar a incorporação.

13 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

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

14 CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública (CP) nº 19/2026 foi realizada entre os dias 24/03/2026 e 13/04/2026. Ao todo, foram recebidas 1.277 contribuições, sendo 64 pelo formulário para contribuições técnico científico. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição acerca do relatório em consulta, que está estruturado em cinco blocos de perguntas, a saber: (i) recomendação preliminar da Conitec; (ii) evidências clínicas; (iii) avaliação econômica; (iv) impacto orçamentário e (v) contribuição além dos aspectos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição acerca do Relatório em consulta, que está estruturado em três blocos de perguntas, a saber: (i) recomendação preliminar da Conitec; (ii) experiência prévia com a tecnologia e (iii) experiência prévia com outra tecnologia para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura completa; b) identificação e categorização das ideias centrais e c) discussão. Desta forma, na sequência, será apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas.

14.1 Análise qualitativa de contribuições de experiência e opinião

Para a análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da CP nº 19/2026, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do *Software* de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

A CP nº 14/2026 esteve disponível no período de 23/03/2026 a 13/04/2026. Foram recebidas 1.277 contribuições, das quais 15 foram excluídas por não se referirem à tecnologia ou à condição de saúde em análise. Assim, foram consideradas 1.262 contribuições válidas para a análise.

Entre os participantes, o segmento com maior número de contribuições foi o “Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde” (n = 514, 40,7 %). A maioria se identificou como mulher cisgênero (n = 790, 62,7 %), informou estar na faixa etária de 40 a 59 anos (n = 499, 43,7%) e se autodeclarou de cor/etnia branca (n = 870, 68,9%). Em relação à distribuição geográfica, prevaleceram contribuições da Região Sudeste (n = 633, 50,1%) (Tabela 24).

Tabela 24. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 14/2026

Características	n (253)	%
Contribuição por segmento		
Profissional de saúde	147	11,6
Interessados no tema	413	32,7
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	3	0,2
Empresa fabricante de outra tecnologia	2	0,2
Organização da Sociedade Civil	51	4
Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde	514	40,7
Pessoa com a condição de saúde	132	10,5
Gênero		
Homem cisgênero	452	35,9
Homem transgênero	6	0,6
Mulher cisgênero	790	62,7
Mulher transgênero	1	0,1
Não-binária	1	0,1
Outros	6	0,6
Faixa etária		
Menor de 18 anos	3	0,3
18 a 24 anos	45	3,9
25 a 39 anos	436	38,2
40 a 59 anos	499	43,7
60 anos ou mais	158	13,8
Cor ou etnia		
Amarela	12	1
Branca	870	68,9
Indígena	4	0,3
Parda	311	24,6
Região		
Norte	23	1,8
Nordeste	164	13
Sul	359	28,5
Sudeste	633	50,1
Centro-Oeste	84	6,6

Fonte: CP nº 14/2026, Conitec.

A análise qualitativa das contribuições foi organizada em três eixos temáticos: 1) Opiniões sobre a recomendação inicial da Conitec; 2) Experiência com o medicamento em avaliação; e 3) Experiência com outras tecnologias para o tratamento da mesma condição de saúde.

Os argumentos favoráveis à incorporação da tecnologia abarcaram aspectos relacionados ao acesso, à efetividade, ao direito à saúde e ao dever do Estado, à gravidade da doença, bem como às expectativas quanto à melhora na qualidade de vida.

No âmbito do acesso, as contribuições evidenciam a importância da disponibilidade da tecnologia no Sistema Único de Saúde (SUS), especialmente diante da limitação de alternativas terapêuticas para a ELA. A incorporação é percebida como estratégia para promoção da equidade, ao reduzir desigualdades no acesso ao tratamento. Em contrapartida, são frequentemente relatadas barreiras relevantes, como o alto custo da tecnologia e a necessidade de judicialização como principal via de obtenção, o que implica no atraso do início do tratamento. Adicionalmente, menciona-

se que o diagnóstico tardio pode comprometer o acesso oportuno, sobretudo considerando que a indicação da tecnologia está associada a estágios iniciais da doença.

No que se refere à efetividade, os relatos enfatizam o potencial da tecnologia em atuar na redução do estresse oxidativo e no possível efeito neuroprotetor. As contribuições indicam que o uso do edaravona está associado à expectativa de redução da progressão da doença, com desaceleração do declínio funcional e preservação de funções motoras e da autonomia por mais tempo. Também são mencionados benefícios relacionados à redução de sintomas específicos, como espasmos musculares, e à possível ampliação da sobrevida.

No campo do direito à saúde e do dever do Estado, observa-se que a defesa da incorporação reforça o direito universal à saúde e a responsabilidade estatal de garantir acesso a tecnologias que possam contribuir para a qualidade de vida dos pacientes. Nesse sentido, os participantes argumentam que limitações operacionais ou logísticas não deveriam constituir barreiras para a oferta do tratamento, especialmente em uma condição de elevada gravidade.

A gravidade da doença é amplamente ressaltada nas contribuições, sendo a caracterizada como uma condição neurodegenerativa progressiva, incapacitante e com poucas opções terapêuticas disponíveis. Por fim, os participantes expressam expectativas quanto à melhora ou manutenção da qualidade de vida, associadas à preservação de funções e ao prolongamento da autonomia. Também são mencionados potenciais impactos econômicos indiretos, com a percepção de que a incorporação da tecnologia pode contribuir para a redução de custos ao sistema de saúde, ao retardar a progressão da doença e, conseqüentemente, diminuir a necessidade de internações e cuidados intensivos.

Quadro 13. Argumentos favoráveis à incorporação do edaravona para o tratamento de pacientes adultos com ELA, graus 1 ou 2, e duração da doença menor ou igual a 2 anos (*early stage*)

Categorias		Trechos ilustrativos
Acesso	Ampliação do acesso	“É muito importante para quem é portador de ELA ter mais de uma opção de tratamento no caso de uma não estar dando tão certo ou até para fomentar ambas e melhorar a condição de vida para prorrogar o tempo de autonomia funcional entre outros problemas físicos como a ventilação mecânica invasiva [...]” (Pessoa com a condição de saúde)
	Barreira de acesso	“Por ser um medicamento que não é acessível a toda população e precisa de decisão judicial para usá-la preciso abrir portas para quem precisa e dar o direito ao tratamento.” (Interessado no tema)
	Alto custo da tecnologia	“É um medicamento caro para quem está entre as classes mais baixas da sociedade, mas a doença não faz essa distinção de ricos e pobres. Na verdade, a inibição acaba sendo ainda mais importante para quem não tem condições, visto que a ELA compromete o portador a ponto de impedi-lo de trabalhar e ainda o torna dependente de seus familiares, que muitas vezes também precisam parar de trabalhar para prestar auxílio. Ou

Categorias		Trechos ilustrativos
		seja, quem já não tem dinheiro, se torna ainda mais sem condições.” (Organização da sociedade civil)
	Necessidade de judicialização	“O meu pai ao final do ano passado, logo que foi diagnosticado, andava e dirigia normalmente, 3 meses depois já não consegue tomar banho sozinho pq os braços não têm forças [...] Atualmente estou lutando com documentações pra judicializar a edaravona, como uma segunda chance pra ele e a dificuldade em conseguir orçamentos, etc pra dar entrada ao processo é enorme, enquanto isso o tempo está passando e estamos entrando em desespero por ver o tempo passar e nao conseguir a agilidade necessária” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Redução das barreiras econômicas	“Acho que deve ser incorporado pois muitas famílias não tem como sustentar um processo tão caro.” (Interessado no tema)
	Diagnóstico tardio	“Na minha família, o tio da minha mãe enfrentou a ELA, e a dificuldade foi imensa, especialmente pelo diagnóstico tardio. Quando a doença foi confirmada, já estava em estágio muito avançado. Isso significou anos de sofrimento, com ele imobilizado e a família tendo que se reorganizar para cuidar.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Estágio inicial	“Acho que toda a tecnologia é bem-vinda para combater o avanço da doença. Tenho um irmão na família com a doença que está apto a receber a medicação porque está em fase inicial.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Promoção da equidade	“[...]o acesso pelo SUS promove equidade, permitindo que pacientes que não têm condições financeiras também possam se beneficiar do tratamento.” (Interessado no tema)
Aumento da expectativa de vida		““A edaravona é um medicamento muito importante para A VIDA dos pacientes com ELA., Estamos falando de pessoas que tem uma sentença de morte. E aumentar um pouco dessa vida é permitir que eles estejam presentes e participando ativamente do dia a dia. , Coisas simples que nem pensamos... como mastigar, pentear o próprio cabelo, segurar uma criança no colo... são essas ""pequenas coisas"" que temos esperança. Que o medicamento propõe. Por isso é tão importante que ele esteja disponível no SUS.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
Efetividade	Efeito neuroprotetor	“Efeito Neuroprotetor da edaravona [...] muitos pesquisadores sugeriram que a edaravona oferece neuroproteção contra o

Categorias		Trechos ilustrativos
		estresse oxidativo em diversas doenças neurológicas.” (Profissional de Saúde)
	Redução do estresse oxidativo	“primeira medicação eficaz na redução do estresse oxidativo dos radicais livres que danificam neurônios, além disso preserva por mais tempo as funções motoras, retardando o declínio destas.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Preservação da autonomia	“A edaravona pode trazer um benefício importante para pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica ao retardar a progressão da doença, ajudando a preservar por mais tempo funções como fala, movimento e autonomia.” (Profissional de Saúde)
	Preservação da função motora	“Trata-se de uma tecnologia com potencial de retardar a progressão da doença, preservando funções motoras por mais tempo e, consequentemente, prolongando a autonomia e a qualidade de vida dos pacientes”. (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Redução da velocidade do declínio funcional	“[...] a edaravona foca mais intensamente em reduzir a velocidade de declínio funcional., por isso acredito que incorporar ao SUS trás mais um tipo de classe terapêutica para um doença tão debilitante e sem tantos recursos.” (Profissional de Saúde)
	Redução de espasmo muscular	“A minha irmã foi diagnosticada com ELA e com o uso da Edaravona, houve uma redução significativa dos espasmos musculares.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Redução da progressão da doença	“Ao acompanhar a progressão da esclerose lateral amiotrófica em um paciente jovem, recém descoberto, percebi que a edaravona seria a melhor opção de tratamento para evitar o acelerado processo de degeneração provocado pela ELA.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
Direito à saúde		“O direito à saúde é constitucional. O SUS é a ferramenta usada para garantir esse direito. Para seu fortalecimento e garantia de mais saúde à população, todo tratamento que proporciona qualidade de vida deve ser incluído no rol do sistema.” (Organização da Sociedade Civil)
Saúde com dever do Estado		“Manifesto-me favoravelmente à incorporação da edaravona. Como familiar de um paciente que enfrentou a escassez de suporte no passado, vejo com preocupação o relatório preliminar utilizar 'desafios operacionais e logísticos de infusão' como barreira para a oferta do tratamento. A complexidade de um tratamento jamais deve ser um empecilho para sua oferta. Utilizar a dificuldade de implementação como justificativa para uma recomendação negativa fere o princípio da Integralidade do SUS e vai contra a sua função primordial: a de organizar a assistência para prover o que há de mais moderno à população, independentemente da dificuldade técnica. O papel do Estado

Categorias	Trechos ilustrativos
	é superar gargalos logísticos, não utilizá-los como sentença de exclusão para pacientes com doenças graves e fatais.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
Gravidade da doença	“Como profissional de saúde especialista na área de atendimento, diagnósticos de pacientes com ELA (Esclerose Lateral Amiotrófica) sendo a mesma uma doença neurodegenerativa, progressiva com evolução rápida e com pouca perspectiva de sobrevida, associada a elevada morbidade com impacto substancial na sociedade como um todo e que acomete cidadãos nas mais diversas faixas etárias, considerando que há poucas opções terapêuticas, o que reforça a necessidade de ampliação do arsenal disponível no SUS.” (Profissional de Saúde)
Expectativa quanto à Melhora na qualidade de vida	“Tenho 45 anos, sou enfermeira e portadora da doença. No momento sem nenhuma esperança de tratamento. Quando surge algo de novo é uma esperança. Esperança de ganhar mais um tempinho de qualidade de vida. Hoje ainda consigo manter minha vida ativa, mas não sei até quando se não surgir algo de novo e não tenho condições de arcar com o tratamento particular.” (Pessoa com a condição de saúde)
Redução de custos para o sistema de saúde	[...] oferecer essa alternativa terapêutica pode reduzir impactos sociais e econômicos associados à progressão rápida da doença, como internações frequentes e necessidade de cuidados intensivos [...]” (Profissional de Saúde)

Fonte: CP nº 19/2026, Conitec.

Os argumentos desfavoráveis à incorporação do edaravona concentraram-se principalmente em aspectos relacionados à baixa efetividade, à ausência de benefício clínico relevante e à baixa qualidade das evidências disponíveis.

No que se refere à efetividade, as contribuições relatam que os resultados observados são considerados discretos e insuficientes para modificar de forma significativa a trajetória da doença. Nesse sentido, os participantes ressaltam que, mesmo com o uso do edaravona, a progressão da ELA tende a se manter, o que fragiliza a percepção de efetividade clínica relevante. No que tange à ausência de benefício clínico, os participantes enfatizam que os dados disponíveis não demonstram ganhos expressivos em desfechos relevantes, como sobrevida ou preservação funcional significativa. Adicionalmente, argumenta-se que, diante do alto custo da tecnologia, a incorporação no sistema público de saúde deveria estar condicionada à existência de evidências mais robustas de benefício clínico. Nesse contexto, alguns relatos sugerem que investimentos em organização do cuidado e em outras estratégias assistenciais poderiam apresentar maior impacto para os pacientes com ELA.

Quadro 14. Argumentos desfavoráveis à incorporação do edaravona para o tratamento de pacientes adultos com ELA, graus 1 ou 2, e duração da doença menor ou igual a 2 anos (*early stage*)

Categorias		Trechos ilustrativos
Baixa efetividade	Baixa qualidade das evidências	“Acredito que não há evidências suficientes que justifiquem a incorporação de um medicamento de alto custo no SUS. Meu pai teve ELA, na época não havia ainda a disponibilidade do edaravona, apenas Riluzol. Após pesquisar, percebi que estes medicamentos parecem não trazer resultados importantes para a sobrevida do paciente. Para mim, o SUS deve disponibilizar medicamentos de alto custo apenas quando houver evidências de melhora clínica importante. Acredito que no momento, há melhores usos do dinheiro público, até mesmo para os pacientes de ELA. Acredito que uma coordenação melhor do cuidado seja mais importante do que a oferta deste medicamento.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Ausência de benefício clínico	Sou médica neurologista há 7 anos, acompanho e já acompanhei vários pacientes neuromusculares incluindo ELA. Diferentemente da AME (Atrofia Muscular Espinhal) em que as opções terapêuticas são de fato modificadoras de doença, no caso do edaravona para ELA isso não ocorre. Os resultados do edaravona não são animadores e consequentemente o custo-benefício dessa medicação não me encoraja sua prescrição. Ela é aprovada pela Anvisa e FDA, age em uma das possíveis fisiopatologias da ELA (estresse oxidativo) mas nos estudos o desfecho primário não foi alcançado - redução no escore total da ALSFRS-R ao longo de 24 semanas comparando com o grupo de tratamento padrão. Eles então publicaram a análise focando em um subgrupo específico de pacientes em que analisando a estatística só desse grupo aí sim conseguiram ser estatisticamente significativos (mas discretos, o pct continua evoluindo a doença mesmo com edaravona) esse grupo específico que eles reanalisaram eram: pacientes com doença precoce (<2 anos) + FVC ≥80%, + Função preservada (ALSFRS-R alto - pelo menos 2 pontos em cada um dos 12 itens), + Progressão documentada. Então é um grupo muito específico de paciente pra uma mudança discreta (se houver). Em 2022 foi publicado um estudo de Coorte muito bem feito na respeitada revista JAMA intitulado “Safety and Effectiveness of Long-term Intravenous Administration of Edaravone for Treatment of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis” que corroboram a ausência de benefício clínico claro dessa medicação em pacientes ELA que incentive uma adesão de todo um sistema de saúde à sua recomendação.” (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 19/2026, Conitec.

Os aspectos relacionados aos efeitos positivos e facilidades da tecnologia concentraram-se, principalmente, em elementos associados à eficácia e efetividade, incluindo impacto na progressão da doença, preservação funcional e perfil de tolerabilidade, com repercussões na qualidade de vida dos pacientes.

No que se refere à eficácia e efetividade, as contribuições indicam que o uso da tecnologia está associado à expectativa de redução da progressão da ELA, especialmente em pacientes em estágios iniciais da doença. Os relatos sugerem desaceleração do declínio funcional, com manutenção por mais tempo de funções motoras, respiratórias e da autonomia. Também são mencionadas expectativas de aumento da sobrevida e da expectativa de vida.

Adicionalmente, os participantes relatam benefícios clínicos específicos, como melhora ou estabilização de sintomas, incluindo controle de fasciculações, redução de espasmos musculares e diminuição de dores articulares.

Observa-se ainda menção à preservação da fala, da deglutição e da capacidade respiratória. Nesse contexto, a preservação da autonomia é vista como um desfecho central valorizado pelos respondentes.

Outro ponto recorrente refere-se ao mecanismo de ação relacionado à redução do estresse oxidativo, especialmente em fases iniciais. No que tange à segurança e tolerabilidade, as contribuições apontam perfil favorável, com relatos de boa aceitação e baixa ocorrência de efeitos adversos, o que contribui para a adesão ao tratamento. Esse aspecto é considerado particularmente importante em pacientes com doença progressiva e frequentemente em uso de múltiplas terapias.

Por fim, são mencionadas facilidades relacionadas ao uso da tecnologia, como a possibilidade de administração domiciliar, que pode reduzir deslocamentos, minimizar a sobrecarga de pacientes e cuidadores e contribuir para maior comodidade no tratamento.

Quadro 15. Aspectos relativos aos efeitos positivos e facilidades da tecnologia avaliada - edaravona para o tratamento de pacientes adultos com ELA, graus 1 ou 2, e duração da doença menor ou igual a 2 anos (*early stage*)

Categorias		Trechos ilustrativos
Eficácia/Efetividade	Aumento da expectativa de vida	“Minha mãe viveu por 4 anos e 7 meses, expectativa ligeiramente superior à média, falecendo por outros motivos (fruto de uma infecção urinária mal tratada). Mesmo com avanço da doença, ela ainda mantinha alguns movimentos e estava com a função respiratória preservada (fazia fisioterapia respiratória e usava o bi-pap para dormir, como forma preventiva desde o segundo ano da doença, mas durante o dia ou quando saia não usava bipap) . (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Aumento da Sobrevida	“[...] Observa-se também potencial ganho de sobrevida, aliado a um perfil de segurança favorável.”(Interessado no tema)
	Redução da progressão da doença	[...] estabilização mais lenta da progressão funcional em fases iniciais da doença, especialmente em pacientes com perfil semelhante ao dos estudos clínicos.” (Profissional de saúde)
	Benefícios clínicos em estágio inicial	“[...] o benefício clínico é mais evidente em pacientes em fases iniciais, o que reforça a importância de critérios bem definidos de elegibilidade, garantindo o uso racional e maior impacto clínico.” (Profissional de saúde)
	Controle das fasciculações	“[...] As fasciculações dos membros inferiores e superiores desapareceram, e contínuo estável em caso da progressão da doença.” (Pessoa com a condição de saúde)
	Melhora na capacidade respiratória	“Minha esposa faz uso da tecnologia à muitos anos. Começou o uso da tecnologia ao quarto mês de diagnóstico e após 1,5 anos de sintomas. Naquele momento estava com poucas perdas ainda, mas o mais impressionante é como ela está hoje após vários anos usando a tecnologia. Ela consegue falar com pouco arrasto na voz, consegue comer sozinha, levando comida a boca, comendo comida sólida. Consegue ficar de pé, e também consegue andar, com ajuda apenas para não perder o equilíbrio. Ela também consegue escovar os dentes sozinha, e se higienizar, incluindo tomar banho, apenas precisando de ajuda com o cabelo. Ela consegue se maquiar sozinha. Ela consegue realizar tarefas no computador com as mãos, como fazer compras de supermercado. Ela utiliza o celular com as mãos sem maiores
	Melhora na deglutição	
	Preservação da autonomia	

Categorias		Trechos ilustrativos
		problemas. Ela consegue dirigir sua própria cadeira de rodas motorizada. Ela tem as funções respiratórias preservadas, e até hoje, não precisou de nenhum procedimento invasivo, além do cateter para infusão da tecnologia em questão. E o mais importante, é que ela pôde realizar muitos sonhos neste tempo, e ainda realizará muitos outros. Então, o edaravona, no caso dela, é um caso de sucesso, muito fora da curva da progressão média estimada e tempo de sobrevida de pacientes com ELA.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Melhora/preservação da função motora	“Após três meses tomando edaravona, meu irmão voltou a falar melhor, está se sentindo bem mais forte e caminhando com bengalas. Antes só andava com cadeira rodas. (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Preservação da fala	“Após o início da medicação, houve claramente uma melhora, consegue manter alguns movimentos, pode comer alimentos sólidos, mesmo com dificuldade, mas consegue falar, e principalmente a esperança que esse tratamento retarde o avanço da doença e quem sabe sejam descobertas outras medicações e tratamentos ainda mais eficaz.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Redução das dores articulares	“Me sinto mais forte, fico sem dores articulares que tenho com a rigidez, não sinto o avanço tão rápido da doença.” (Pessoa com a condição de saúde)
	Redução de espasmo muscular	“Sempre quando está chegando próximo a data de reaplicação da edaravona, começa ela começa sentir levemente os espasmos musculares. Assim que começa as aplicações, imediatamente, eles desaparecem.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Redução do estresse oxidativo	“Em primeiro lugar, observei uma desaceleração da progressão funcional em pacientes em estágio inicial, especialmente naqueles com menor tempo de doença. Isso se refletiu na manutenção por mais tempo da capacidade de realizar atividades do dia a dia, o que tem um impacto muito relevante na qualidade de vida. Outro ponto que considero positivo é o racional terapêutico da droga. O fato de a edaravona atuar reduzindo o estresse oxidativo me parece bastante coerente com os mecanismos fisiopatológicos da ELA, o que reforça minha confiança na sua utilização, principalmente em fases mais precoces.” (Interessado no tema)
	Tolerabilidade	“Tenho experiência clínica com o uso do Edaravone em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). Na prática, observa-se que o medicamento apresenta boa tolerabilidade, com efeitos colaterais mínimos e, em geral, sem impacto negativo significativo na qualidade de vida dos pacientes.” (Profissional de saúde)
Perfil de segurança		Outro aspecto positivo é o perfil de segurança e tolerabilidade, que se mostra favorável na prática clínica, permitindo adesão ao tratamento sem impacto significativo adicional na carga de eventos adversos. Isso é especialmente relevante em pacientes já fragilizados e frequentemente em uso de múltiplas terapias. Adicionalmente, destaca-se o impacto na qualidade de vida, ainda que indireto. A manutenção de funções por mais tempo contribui para maior autonomia, redução da dependência
Melhora da qualidade de vida		

Categorias	Trechos ilustrativos
	precoce de cuidadores e melhor adaptação do paciente e da família ao curso da doença. (Profissional de saúde)
Possibilidade de administração domiciliar	“[...] há evidências e experiências internacionais que demonstram a viabilidade e segurança da infusão domiciliar do Edaravone, proporcionando maior comodidade, redução de deslocamentos e menor sobrecarga para pacientes e familiares.” (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 14/2026, Conitec.

Os aspectos relacionados aos efeitos negativos e dificuldades do edaravona abrangeram elementos relativos à eficácia e efetividade, às condições de administração e organização do cuidado, às barreiras de acesso e à ocorrência de eventos adversos.

As contribuições apontam percepção de benefício clínico limitado, com efeito considerado modesto na progressão da doença e ausência de impacto significativo na sobrevida global nos estudos disponíveis. Destaca-se que a evidência de eficácia parece restrita a subgrupos específicos de pacientes, especialmente aqueles em estágios iniciais e com critérios bem definidos. Nesse contexto, alguns participantes questionam a relação custo-benefício da incorporação, diante do elevado custo associado a ganhos clínicos considerados discretos.

Em relação à administração da tecnologia, são mencionados desafios logísticos, sobretudo em função da necessidade de infusão intravenosa em ciclos, o que demanda estrutura adequada da rede de saúde e acompanhamento contínuo dos pacientes. Relatos indicam dificuldades associadas à posologia e à via de administração, incluindo complicações relacionadas ao acesso venoso, como flebite, e necessidade de implantação de cateter para viabilizar o tratamento. Adicionalmente, destaca-se que a utilização da tecnologia fora de centros especializados pode comprometer a avaliação da resposta terapêutica, considerando a complexidade do manejo e a necessidade de acompanhamento multiprofissional. Nesse sentido, também são apontadas limitações relacionadas à organização da linha de cuidado, com risco de fragmentação da assistência e redução do potencial impacto clínico da tecnologia.

No que tange ao acesso, as contribuições reforçam o alto custo da tecnologia como barreira, além da necessidade, em alguns casos, de importação do medicamento, o que dificulta ainda mais sua obtenção. Também são mencionadas exigências administrativas, como a necessidade de exames periódicos para renovação do fornecimento. Em relação aos eventos adversos, os relatos indicam ocorrência de efeitos como elevação da pressão arterial, fadiga e reações alérgicas associadas à infusão.

Quadro 16. Aspectos relativos aos efeitos negativos e dificuldades da tecnologia avaliada - edaravona para o tratamento de pacientes adultos com ELA, graus 1 ou 2, e duração da doença menor ou igual a 2 anos (*early stage*)

Categorias	Trechos ilustrativos
Benefício clínico limitado	“Benefício clínico limitado, com efeito modesto na progressão da doença. Maior evidência de eficácia restrita a subgrupos específicos (fase inicial e critérios bem definidos), reduzindo aplicabilidade ampla. Custo elevado em relação ao ganho clínico

Categorias		Trechos ilustrativos
Eficácia/Efetividade		observado, impactando a custo-efetividade, Necessidade de administração contínua e, em alguns casos, logística complexa (especialmente formulação intravenosa), Ausência de impacto significativo em sobrevida global nos estudos disponíveis, Necessidade de monitoramento e critérios rigorosos para evitar uso inadequado” (Profissional de saúde)
	Não aumenta a sobrevida	“Não aumenta sobrevida.” (Profissional de saúde)
	Em centros não especializados	“[...] a utilização da medicação fora de centros especializados pode comprometer a avaliação adequada da resposta terapêutica, uma vez que a ELA requer acompanhamento multiprofissional e monitoramento clínico contínuo. Sem essa estrutura, há risco de uso com baixo controle de resultados [...].” (Profissional de saúde)
	Logística para administração	“Como pontos de atenção, destaca-se que a administração é realizada por infusão intravenosa, o que requer organização logística e acompanhamento adequado da rede de saúde. O esquema de tratamento em ciclos também demanda seguimento contínuo dos pacientes.” (Interessado no tema)
Posologia		“[...] A maior dificuldade que percebi com a tecnologia foi a parte da infusão, devido a frequência indicada no tratamento em ciclos. Os primeiros ciclos foi bem difícil, pois tentaram fazer as infusões pelos braços, e ela teve muita dificuldade, tendo até flebite. Depois, com a implantação do cateter houve uma melhora para as aplicações. [...]” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
Organização da linha de cuidado		“[...] a incorporação sem organização adequada da linha de cuidado pode levar à fragmentação da assistência, reduzindo o potencial impacto da tecnologia e dificultando a produção de evidência em cenário real.” (Profissional de saúde)
Renovação do medicamento		“[...] A exigência de exames semestrais para renovação da disponibilização de medicamento para doença sem cura.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
Dificuldade de acesso	Alto custo	“[...] Outro ponto negativo, foi o fato da tecnologia sequer estar disponível no Brasil na época do começo do tratamento, necessitando ser comprado e importado do Japão com alto custo.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Necessidade de importação	
Eventos adversos	Elevação da pressão arterial	“Algumas vezes durante a triagem após o uso da medicação, observou-se a pressão um pouco elevada.” (Pessoa com a condição de saúde)
	Fadiga	“Um pouco de fadiga.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Reação alérgica	“Alguns pacientes tiveram reações alérgicas infusionais.” (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 14/2026, Conitec.

Os efeitos positivos e facilidades de outras tecnologias citadas abrangeram aspectos relacionados à efetividade, ao acesso, à adesão e administração, à tolerabilidade e à qualidade de vida, envolvendo tanto terapias farmacológicas, como o riluzol, quanto dispositivos de suporte e estratégias de cuidado multiprofissional.

O riluzol foi amplamente mencionado, sendo associado à desaceleração da progressão da doença, ao aumento da sobrevida e ao retardo do comprometimento respiratório, incluindo atraso na necessidade de ventilação mecânica. Também foram relatados benefícios clínicos adicionais, como redução de câimbras, melhora de sintomas motores e possível efeito positivo quando utilizado em associação com o edaravona.

Além das terapias farmacológicas, dispositivos de ventilação não invasiva, ventilação mecânica, equipamentos de tosse assistida e gastrostomia foram destacados como fundamentais para manutenção de funções essenciais, especialmente respiratórias e nutricionais. Estratégias como suplementação vitamínica, eletroneuromodulação e cuidado multiprofissional foram associadas à melhora funcional, preservação da autonomia e desaceleração do declínio clínico.

No âmbito do acesso, o riluzol foi reconhecido como uma tecnologia disponível no Sistema Único de Saúde, o que favorece a continuidade do tratamento e reduz o impacto financeiro sobre pacientes e familiares. Sobre a adesão e administração, destacam-se características do riluzol, como facilidade de uso e posologia simples, fatores que favorecem sua utilização em diferentes contextos assistenciais, inclusive fora de centros especializados. No que tange à tolerabilidade, o riluzol foi descrito como uma tecnologia bem aceita, com baixa ocorrência de efeitos adversos relevantes, o que contribui para sua adesão e manutenção ao longo do tempo.

Quanto à qualidade de vida, as contribuições ressaltam o papel central de dispositivos de suporte e do cuidado multiprofissional, incluindo fisioterapia, ventilação não invasiva e suporte nutricional, na melhora do conforto, da funcionalidade e da autonomia dos pacientes. Em alguns relatos, essas estratégias são consideradas mais impactantes para a qualidade de vida do que as terapias medicamentosas isoladamente.

No que concerne aos efeitos negativos e dificuldades outras tecnologias citadas concentraram-se em aspectos relacionados à efetividade, à ocorrência de eventos adversos, à adesão ao tratamento, ao impacto na qualidade de vida, às barreiras de acesso e às condições de administração.

Quadro 17. Efeitos positivos e facilidades de outras tecnologias citadas pelos respondentes.

Categorias		Tecnologias	Trechos ilustrativos
Efetividade	Ação no sistema nervoso central	Riluzol	“Na parte prática, é um tratamento mais simples de manter, o que facilita muito a nossa rotina e garante que ele consiga usar corretamente todos os dias. Além disso, saber que ele ajuda a agir no sistema nervoso, reduzindo o desgaste dos neurônios, me dá mais confiança no tratamento [...]” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Atrasa a necessidade de		“[...]Estudos demonstram aumento da sobrevida e/ou atraso na necessidade de ventilação mecânica, o que, em uma doença de curso rapidamente progressivo, possui relevância clínica significativa [...]”. (Profissional de saúde)

	ventilação mecânica		
	Aumento da sobrevida		“[...] Riluzol tem estudos que mostram um efeito de aumento de sobrevida em pacientes principalmente com um subtipo de ELA (bulbar), não na apendicular.” (Profissional de saúde)
	Boa resposta em associação		“O riluzol sozinho não percebi nenhuma melhora. Mas quando conciliei riluzol e edaravona percebi melhoras no meu quadro. Até porque com as 2 medicações tem ação diferente no nosso sistema nervoso. Pela minha experiência como paciente os 2 precisam se usados junto. Para melhor resultado diante da doença.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Desacelera o declínio funcional		“Desaceleração de declínio funcional em pacientes com ELA.” (Profissional de saúde)
	Redução de câimbra muscular		“Diminuição das câimbras musculares”. (Pessoa com a condição de saúde)
	Redução da progressão da doença		“A partir da experiência com o uso do Riluzol, percebo como aspecto positivo a possibilidade de retardar, ainda que de forma limitada, a progressão da Esclerose Lateral”. (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Redução de dor no braço		“[...] segundo os relatos da pessoa, ela obteve melhoras de mobilidade com o braço direito, que antes doía a qualquer movimento.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Reduz a velocidade do comprometimento respiratório		O riluzol está associado a um retardo na progressão do comprometimento respiratório em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), motivo pelo qual sua prescrição é recomendada desde o momento do diagnóstico [...]” (Interessado no tema)
	Conforto respiratório	Dispositivo de ventilação não invasiva	“A máquina de tosse e o bipap são indispensáveis como tratamentos paliativos, pois sem eles a respiração fica muito prejudicada pela impossibilidade de movimentação dos músculos pertinentes, sem eles a pessoa sufoca de forma agonizante.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
		Ventilação mecânica	“Na parte respiratória, mais confortável, menos esforço respiratório.” (Pessoa com a condição de saúde)
	Manutenção de funções essenciais	Equipamento de Tosse Mecanicamente Assistida	“Recursos como ventilação, as máscaras respiratórias, dispositivo bucal, máquina de tosse e aspiração, e na nutrição, a gastrostomia, auxiliam diretamente na manutenção de funções essenciais, trazendo mais segurança e reduzindo o sofrimento em relação a insuficiência respiratória e alimentar.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
		Gastrostomia	
		Dispositivo de ventilação não invasiva	
	Prevenção de perda de peso	Gastrostomia	“Também destaco o suporte nutricional, incluindo a gastrostomia quando indicada, como um fator essencial para evitar perda de peso e complicações associadas, o que influencia positivamente a evolução clínica [...]” (Interessado no tema)
	Melhora funcional e nutricional	Vitaminas do complexo B	“Leve melhora funcional / nutricional.” (Profissional de saúde)

	Melhora na disposição	eletroneuromodulação	“A partir do momento que a Neuromodulação é feita o paciente com ela fica muito mais disposto.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Preservação da autonomia	Acompanhamento multiprofissional	“Da mesma forma, o cuidado multidisciplinar — envolvendo fisioterapia, fonoaudiologia e nutrição — contribui diretamente para a manutenção da funcionalidade e da autonomia por mais tempo”. (Interessado no tema)
	Redução da progressão da doença	Não farmacológicos	“O cuidado multidisciplinar também tem um efeito de desacelerar a progressão e diminuir a perda muscular e queixas algicas dos pacientes.”(Profissional de saúde)
Acesso		Riluzol	“Na parte prática, é um tratamento mais simples de manter, o que facilita muito a nossa rotina e garante que ele consiga usar corretamente todos os dias [...] Outro ponto que faz muita diferença é o fato de ser fornecido pelo SUS, o que garante continuidade no tratamento e tira um peso financeiro grande da família.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
Adesão		Riluzol	“O riluzol apresenta ainda a vantagem de ser uma terapia oral, de fácil administração, o que favorece a adesão ao tratamento e sua utilização em diferentes contextos assistenciais, inclusive fora de centros especializados.” (Profissional de saúde)
Administração			
Posologia		Riluzol	“medicação de fácil posologia, bem aceito pelo paciente, poucos efeitos colaterais.” (Profissional de saúde)
Tolerabilidade			
Melhora na qualidade de vida		Dispositivo de ventilação não invasiva	“A ventilação não invasiva, por exemplo, mostrou impacto significativo na melhora da qualidade de vida e no conforto respiratório, especialmente em fases mais avançadas da doença.” (Interessado no tema)
		Fisioterapia Ventilação mecânica não Invasiva	“[...] fisioterapia regular com acesso precoce a terapias de ventilação não invasiva quando necessários mostraram-se em minha experiência mais importantes no sentido de qualidade de vida ao paciente do que as opções medicamentosas.” (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 14/2026, Conitec.

O riluzol foi mencionado como devido ao benefício clínico limitado, com impacto modesto na sobrevida e pouca repercussão na funcionalidade no cotidiano dos pacientes. As contribuições indicam que, embora haja evidência de prolongamento da vida, esse ganho tende a ser discreto e, em muitos casos, não se traduz em melhora perceptível dos sintomas ou da autonomia. Também é destacada a continuidade da progressão da doença, mesmo com o uso da tecnologia, com relatos de desaceleração pouco expressiva da perda funcional e ausência de melhora em manifestações

específicas, como fasciculações. Ademais, observa-se que a eficácia tende a ser ainda mais limitada em estágios avançados da doença.

Em relação aos eventos adversos, foram relatados os efeitos associados ao uso do riluzol, incluindo reações alérgicas, alterações no paladar, fadiga, tontura, sonolência, cefaleia, além de eventos gastrointestinais, como náuseas e vômitos, e menções à toxicidade hepática. Tais efeitos são apontados como fatores que podem limitar a continuidade do tratamento. Também foram citados eventos adversos relacionados a outras tecnologias, como o baclofeno, associado a fraqueza, sonolência e mal-estar, especialmente no período inicial de uso.

No que tange à adesão, as contribuições sugerem que, apesar da via oral e da relativa facilidade de uso do riluzol, a continuidade do tratamento pode ser impactada pela percepção de benefício clínico limitado ao longo do tempo.

Quanto ao impacto na qualidade de vida, os relatos indicam que o uso do riluzol não é suficiente para impedir a progressiva perda de funcionalidade, com evolução para maior dependência e necessidade de intervenções mais complexas. Nesse contexto, evidencia-se a manutenção de limitações importantes na autonomia dos pacientes. Adicionalmente, procedimentos como a traqueostomia são mencionados como podendo impor restrições adicionais, a depender do estágio da doença.

No âmbito do acesso, foram relatadas dificuldades relacionadas à dispensação do riluzol no sistema público de saúde, com atrasos que podem comprometer o início oportuno do tratamento.

Por fim, em relação à administração, destacam-se desafios associados a determinadas tecnologias, como o tofersen, cuja via intratecal é considerada mais complexa, e a dispositivos como a ventilação não invasiva e os equipamentos de tosse mecanicamente assistida, que demandam capacitação técnica específica e disponibilidade de profissionais qualificados, nem sempre acessíveis.

Quadro 18. Efeitos negativos e dificuldades de outras tecnologias citadas pelos respondentes

Categorias		Tecnologias	Trechos ilustrativos
Baixa Efetividade	Benefício clínico limitado	Riluzol	“A partir da minha experiência com o riluzol no tratamento da esclerose lateral amiotrófica, identifiquei alguns aspectos negativos que considero importantes na prática clínica. Um dos principais pontos é que o benefício clínico é relativamente limitado. Embora haja evidência de aumento de sobrevida, esse ganho tende a ser modesto e, muitas vezes, não se traduz em melhora perceptível da funcionalidade no dia a dia do paciente. Além disso, percebi que o riluzol não atua de forma significativa na desaceleração da progressão dos sintomas motores em muitos casos, o que pode gerar frustração tanto para o paciente quanto para a equipe, especialmente quando há expectativa de um impacto mais expressivo.” (Interessado no tema)
	Continuidade da progressão da doença		“O medicamento praticamente não muda em nada o quadro do paciente. Deve prolongar no máximo em dois meses a vida do paciente. É um medicamento sem nenhuma eficácia efetiva.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Eficácia limitada		“No meu caso o paciente estava em doença avançada, no qual o riluzol já não é tão eficaz. Infelizmente ele acabou evoluindo a óbito, o edavarona

Categorias		Tecnologias	Trechos ilustrativos	
			poderia ter dado melhor qualidade de vida e retardado a doença.” (Profissional de saúde)	
	Limitada desaceleração da perda funcional		“Muito pequena desaceleração.”(essoa com a condição de saúde)	
	Sem melhora nas fasciculações		“Não teve melhora com as fasciculações e a desaceleração foi menos expressiva.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)	
Eventos adversos	Alergia	Riluzol	“Em pouco tempo de uso, apresentou um quadro grave de alergias, tendo a indicação suspensa da medicação pelo médico que acompanhava.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)	
	Alteração no paladar		“Desde o uso desse medicamento, minha mãe ficou com seletividade alimentar, devido a alteração no paladar que esse medicamento dá.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)	
	Fadiga		“alguns efeitos colaterais que impedem o uso, como toxicidade hepática ou piora importante de fadiga.” (Profissional de saúde)	
	Toxicidade		“Muita dor de cabeça.” (Pessoa com a condição de saúde)	
	Dor de cabeça		“Alguns pacientes apresentam efeitos colaterais que limitam seu uso como sintomas gastrointestinais - náuseas e vômitos, hepatotoxicidade, gerando ainda mais limitação na terapêutica dos pacientes”. (Profissional de saúde)	
	Eventos gastrointestinais	Baclofeno	“No início, na adaptação, percebi que (a minha cunhada) o medicamento a deixou muito fraca, enjoada, sonolenta e enfraquecida.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)	
	Tontura	Riluzol	“Riluzol muita tontura.” (Pessoa com a condição de saúde)	
Sonolência	“Um pouco de sonolência.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)			
Adesão		Riluzol	“[...]considero que, apesar de ser uma medicação oral e de uso relativamente simples, a adesão pode ser influenciada pela percepção de benefício limitado ao longo do tempo.” (Interessado no tema)	
Sem melhora na qualidade de vida			Riluzol	“Apesar do benefício em sobrevida, observa-se que o riluzol possui impacto limitado na preservação da capacidade funcional dos pacientes, não sendo suficiente para conter de forma significativa a progressão da doença. Na prática assistencial, verifica-se evolução contínua para perda de autonomia, com aumento da dependência e necessidade de intervenções de maior complexidade. Tal limitação evidencia uma lacuna terapêutica importante, especialmente no que se refere à manutenção da funcionalidade e qualidade de vida ao longo do curso da doença.” (Profissional de saúde)
			Traqueostomia	“A traqueostomia limita mais o paciente.” (Profissional de saúde)
Dificuldade de acesso		Riluzol	“Dificuldade na dispensa da medicação pelas farmácias estaduais, atrasando o início da medicação.” (Profissional de saúde)	
Administração		Tofersen	“A forma de aplicação do Tofersen por ser intratecal é um pouco complicada porém, não é nada, comparado com a evolução da doença.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde”	
Necessita de profissional para administração		Dispositivo de ventilação não invasiva	“Necessita de algum profissional que saiba a técnica de utilização dos equipamentos, e esses profissionais são escassos.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)	
		Equipamento de Tosse Mecanicamente Assistida		

14.2 Contribuições técnico-científicas

Das 64 contribuições realizadas por meio do formulário técnico-científico, 42 (66%) não foram incluídas na análise após triagem, por tratarem exclusivamente de relatos de experiência individual ou opiniões sem apresentar evidências científicas. Dessa forma, foram consideradas 22 contribuições técnico-científicas, sendo a maioria proveniente de profissionais de saúde (n = 13).

Todas as contribuições abordaram aspectos sobre a eficácia e segurança do edaravona. Seis delas abordaram aspectos de avaliação econômica ou impacto orçamentário e treze mencionaram estudos que já haviam sido incluídos no relatório de recomendação preliminar. Os demais estudos apresentados não foram incluídos por não atenderem aos critérios da pergunta PICO.

De forma geral, os posicionamentos técnico-científicos foram majoritariamente favoráveis à incorporação da edaravona para pacientes adultos ELA, classificados com graus 1 ou 2 e em estágio precoce da doença (*early stage*).

Sobre avaliação econômica e AIO, foi mencionada a necessidade de redução significativa do valor de aquisição do medicamento, de modo a favorecer uma melhor relação de custo-efetividade. Por outro lado, outras contribuições reconheceram que o medicamento apresentou uma RCUI abaixo do limiar de custo-efetividade brasileiro.

14.2.1 Análise das Contribuições do Demandante

14.2.1.1 Evidências clínicas

A Daiichi Sankyo argumentou que as evidências apresentadas superam as incertezas apontadas no relatório técnico e na reunião plenária, reforçando a importância de uma avaliação metodológica rigorosa do corpo de evidências disponíveis. As contribuições clínicas do demandante abordaram: complexidade etiopatogênica; população elegível; qualidade dos estudos incluídos; significado clínico do benefício funcional e análise do GRADE feita pelo parecerista.

1) Etiopatogenia e mecanismos de ação do edaravona

O demandante pontuou que a ELA é uma doença esporádica e multifatorial, associada a variantes patogênicas em múltiplos genes. Apesar da heterogeneidade genética, os mecanismos fisiopatológicos da neurodegeneração são similares, convergindo para vias comuns como estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, excitotoxicidade por glutamato, agregação proteica e inflamação. Nesse contexto, o demandante diz que a edaravona demonstra plausibilidade biológica ao atuar como eliminador de espécies reativas de oxigênio, reduzindo o dano neuronal tanto nas formas esporádicas quanto familiares da doença.

2) População-alvo

O demandante destacou que a heterogeneidade clínica e biológica da ELA representa um obstáculo metodológico relevante, podendo mascarar efeitos terapêuticos em estudos de curta duração. Para minimizar esse problema, o ECR pivotal MCI186-19⁴⁰ selecionou pacientes com maior potencial de progressão funcional em 24 semanas, definindo assim a população-alvo da incorporação: adultos com ELA nos graus 1 ou 2 pela escala japonesa de gravidade e duração da doença ≤ 2 anos. Segundo o demandante, essa delimitação assegura coerência com o estudo pivotal e evita extrapolações além das evidências disponíveis.

3) Estudos incluídos

O demandante apontou alto risco de viés nos estudos de Lunetta et al. (2020)⁴⁷ e Fortuna et al. (2019)³⁰, incluídos pelo parecerista. Em ambos, as principais limitações apontadas foram: uso de controles históricos, ausência de randomização, viés de seleção, confusão residual e perdas de seguimento. Destacaram-se a amostra reduzida ($n = 31$) do estudo de Fortuna et al. (2019)³⁰ e a sua condução em centro único. Para o estudo de Lunetta et al. (2020)⁴⁷, foram pontuadas variações no tamanho amostral ao longo do seguimento. O demandante concluiu que tais limitações configuram insuficiência metodológica para sustentar conclusões sobre a efetividade da edaravona na população de interesse.

Adicionalmente, o demandante destacou dois estudos com dados de bases administrativas excluídos pelo parecerista por não atenderem à pergunta PICO: Brooks et al. (2022)⁴¹, com 318 pacientes pareados, e Berry et al. (2025)⁴², com 395 pacientes, ambos demonstraram redução de mortalidade e menor progressão funcional com edaravona. O demandante reconheceu que esses estudos incluem populações mais heterogêneas, caracterizando-os como evidências complementares, mas argumentou que o benefício observado nessa população reforça a relevância clínica do medicamento.

4) Significância clínica do benefício funcional do edaravona

O demandante argumentou que, dada a natureza progressiva da ELA, os desfechos funcionais devem ser interpretados em contexto. No ECR MCI186-19⁴⁰, o grupo tratado apresentou diferença favorável de 2,49 pontos na ALSFRS-R em relação ao controle ($EP = 0,76$; $IC\ 95\%: 0,99 - 3,98$; $p = 0,0013$), correspondendo a uma redução de 33% na progressão funcional. Segundo a literatura referenciada, a perda de 1 ponto na ALSFRS-R é percebida como clinicamente relevante pelo paciente, e uma redução de 20 a 25% na velocidade de declínio é considerada clinicamente significativa por especialistas (Castrillo-Viguera, 2010⁷⁷; Sandstedt, 2018⁷⁸). O demandante destacou ainda que a CVF é um preditor independente de mortalidade na ELA, com cada ponto percentual perdido associado a um aumento de 1,02 na

probabilidade de óbito (Pinto e de Carvalho, 2017⁷⁹; Pirola, 2019⁸⁰), reforçando a relevância clínica dos desfechos avaliados.

5) Qualidade da Evidência (GRADE)

O demandante encaminhou contribuições acerca da qualidade da evidência dos estudos incluídos neste Relatório, manifestando sua concordância com a avaliação da certeza da evidência feita pelo parecerista.

Comentários do parecerista:

Em geral, o conjunto de evidências apresentado neste relatório sugere potencial benefício clínico do edaravona em pacientes com ELA inicial no que se refere à capacidade funcional e aos desfechos respiratórios. Entretanto, permanecem incertezas quanto à magnitude e consistência desses efeitos, considerando as limitações metodológicas e a heterogeneidade dos estudos disponíveis.

Os estudos de Brooks et al. (2022)⁴¹ e Berry et al. (2025)⁴², embora contemplem um maior número de pacientes, referem-se a populações fora do escopo da pergunta PICO, o que restringe a extrapolação dos resultados para a população-alvo desta avaliação. Adicionalmente, o alto risco de viés dos estudos observacionais de Lunetta et al. (2020)⁴⁷ e Fortuna et al. (2019)³⁰, destacado nas contribuições do demandante, também limitam a robustez dos resultados de efetividade do edaravona para a população de interesse. Reitera-se que os ECRs e as análises *posthoc* derivam de apenas dois grupos populacionais (MCI186-16⁵⁰ e MCI186-19⁴⁰), o que também limita a extrapolação dos resultados para o contexto de mundo real.

Nesse sentido, e diante das discussões da reunião preliminar e das contribuições do demandante sobre o risco de viés dos estudos observacionais, foi realizada uma reavaliação da certeza da evidência. Para o desfecho de sobrevida, avaliado por meio do estudo observacional de Lunetta et al. (2020)⁴⁷, a reanálise resultou em rebaixamento da certeza da evidência, em razão do alto risco de viés identificado.

Quadro 19. Resultado da reanálise da certeza da evidência para o desfecho de sobrevida

Avaliação da certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Edaravona	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Sobrevida

Avaliação da certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Edaravona	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudo observacional	muito grave ^b	não grave ^c	não grave	não grave	nenhum	Os resultados não demonstraram benefício estatisticamente significativo para a intervenção em nenhum dos parâmetros avaliados: - Tempo para D-50: Apresentou um <i>Hazard Ratio</i> (HR) de 1,40 (IC 95% 0,81–2,41; p = 0,23). - Tempo para 60% de CVF: Apresentou um <i>Hazard Ratio</i> (HR) de 1,42 (IC 95% 0,88–2,29; p = 0,15).				⊕⊕○○ Baixa^{b,c,d}	CRÍTICO

b. A certeza da evidência foi rebaixada em dois níveis. Estudos observacionais iniciam com nível de confiança baixo e apresentam limitações intrínsecas, como a ausência de randomização e mascaramento, o que impede o controle adequado de fatores de confusão residuais e aumenta a subjetividade na aferição dos desfechos. O estudo observacional apresentou risco viés elevado para o desfecho de sobrevida.

Para os desfechos funcionalidade motora (ALSFRS-R), segurança e qualidade de vida (ALSAQ-40), avaliados no ECR de Abe et al. (2017a)⁴⁰, foi mantida a classificação de alta certeza da evidência. O parecerista ressalta que, embora a avaliação pela ferramenta RoB 2.0 tenha identificado “algumas preocupações” relacionadas ao risco de viés nesse estudo, as limitações encontradas não apresentaram potencial relevante para alterar as estimativas de efeito. Dessa forma, no contexto da abordagem GRADE, tais preocupações foram classificadas como não graves, não justificando o rebaixamento da certeza da evidência.

14.2.1.2 Evidências econômicas

Sobre a nova proposta de preço do edaravona:

Quanto às contribuições relacionadas às evidências econômicas, o demandante apresentou uma nova proposta de preço para incorporação no SUS, contemplando uma redução adicional de 5% em relação ao valor inicialmente proposto para a edaravona injetável (30 mg/20 mL), que era de R\$ 223,19. Com a nova proposta, o preço da tecnologia passou a ser de R\$ 212,03. A partir dessa atualização, observou-se uma redução na RCUI, que passou de R\$ 58.121,93 por QALY para R\$ 55.624,01 por QALY. Em sua contribuição, o demandante anexou um modelo econômico atualizado com o novo preço. A Figura 15 mostra o resultado da ACU atualizada, após redução do preço proposto para a incorporação.

Figura 15. Resultado da ACU atualizada, após redução do preço proposto para a incorporação

Sumário dos desfechos (Em análise no Modelo)						
Indivíduo		Custos	QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	RCUI
Opção 1:	Edaravona	R\$ 71.662,13	2,62			
Opção 2:	Cuidado padrão	R\$ 32.673,56	1,92	0,701	R\$ 38.988,57	R\$ 55.624,01

Fonte: modelo econômico do demandante

Com base na nova proposta comercial, o demandante também atualizou o seu modelo de AIO. A Figura 16 apresenta o resultado do cálculo de população elegível que foi retomado pelo demandante em sua contribuição. A Figura 17 apresenta o resultado da AIO com o novo preço proposto para a incorporação, considerando que a população elegível seria estimada conforme o mesmo método epidemiológico utilizado no dossiê.

Figura 16. Cálculo de população elegível, retomado pelo demandante em sua contribuição – cálculo do demandante

Abordagem Epidemiológica	Ano de Tratamento				
	2026	2027	2028	2029	2030
População brasileira	214.211.951	214.959.713	215.667.282	216.337.693	216.973.093
Casos prevalentes de ELA estágios 1 e 2	720				
Casos incidentes de ELA estágios 1 e 2		860	863	865	868
Pacientes com edaravona no cenário alternativo	216	344	431	519	608
Pacientes sem edaravona no cenário alternativo	504	516	431	346	260
Check do market share	30%	40%	50%	60%	70%

Fonte: contribuição do demandante

Figura 17. Resultado da AIO com o novo preço proposto para a incorporação – cálculo do demandante

Cenário/Ano	2026	2027	2028	2029	2030	Total
base	11.167.991,40	19.935.320,27	24.443.733,36	26.904.957,90	28.421.598,35	110.873.601,28
alternativo	15.305.912,11	28.652.044,93	37.203.343,88	43.430.403,44	48.620.537,45	173.212.241,81
Incremental	4.137.920,71	8.716.724,66	12.759.610,52	16.525.445,54	20.198.939,10	62.338.640,53

Fonte: Contribuição do demandante

No que se refere ao impacto orçamentário incremental em um horizonte de cinco anos, estimou-se que, com o novo preço proposto, o valor acumulado tenha sido reduzido de aproximadamente R\$ 67 milhões para R\$ 62 milhões. Ressalta-se, contudo, que essa redução parece estar associada não apenas à aplicação do desconto adicional no preço da tecnologia, mas também à revisão da população elegível.

Observando a Figura 16, o parecerista percebeu que a quantidade de pacientes elegíveis em 2026 não era a mesma que foi calculada no modelo de AIO inicial. Conforme descrito na Tabela 19, o número de casos prevalentes de ELA que estariam nos estágios 1 e 2 da doença inicialmente calculado para 2026 era de 900 pacientes. Após consulta pública, esse número caiu para 720 pacientes. Não houve uma explicação direta para tal queda. Ao analisar o modelo econômico, constatou-se que o cálculo de população elegível, desta vez, multiplicou a estimativa da população brasileira não somente pela taxa de prevalência de ELA no Brasil (0,0012%) e, por sua vez, pela proporção de pacientes que se apresentam nos graus 1 e 2 da doença (35%), mas multiplicou-se também por uma terceira taxa (80%). Suspeita-se que a esta taxa seja referente à proporção de pacientes que se apresentavam nos estágios 1 e 2 da escala King's College na entrada do ECR MCI186-19.

O parecerista estima que, mantendo os parâmetros da AIO anterior (com 900 pacientes potencialmente elegíveis em 2026), mas com nova proposta comercial (R\$ 212,03/frasco), o custo incremental no primeiro ano passe a ser R\$ 5.174.181,99 e o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos passe a ser R\$ 64.411.101,03.

Tabela 25. Comparativo impacto orçamentário estimado pelo demandante e pelo parecerista para demanda epidemiológica

	2026	2027	2028	2029	2030	Total
Estimativa do demandante						
População elegível	216	344	431	519	608	-
Impacto orçamentário	R\$ 4.137.920,71	R\$ 8.716.724,66	R\$ 12.759.610,52	R\$ 16.525.445,54	R\$ 20.198.939,10	R\$ 62.338.640,53
Estimativa do parecerista						
População elegível	270	344	431	519	608	-
Impacto orçamentário	R\$ 5.174.181,99	9.252.792,54	13.037.874,69	16.658.157,53	20.288.094,29	R\$ 64.411.101,03

Fonte: elaboração própria.

Sobre a análise de cenários de AIO incluindo o desconto no preço do edaravona

Durante a reunião preliminar, houve uma discussão acerca de um cálculo de população elegível baseado em dados de literatura possivelmente subestimado pelo demandante. Nesse sentido, o demandante além de apresentar o cálculo de população elegível baseado em dados da literatura, apresentou cálculos adicionais.

O primeiro cálculo foi realizado através de demanda aferida e se baseou no consumo do riluzol no SUS. Segundo o demandante, através de informações disponíveis na APAC (Autorização de Procedimentos Ambulatoriais de Alta Complexidade), foi consultada a dispensação do riluzol (procedimento código 0604540019). Os pacientes foram identificados de forma única pelo Cartão Nacional de Saúde (CNS). Para o ano de 2024, foram identificados 6.690 pacientes. Para os anos seguintes dentro do horizonte temporal, tais valores foram corrigidos pelo crescimento populacional e, em seguida, corrigidos pelas taxas de 35% e 80%, como na abordagem epidemiológica. A Figura 18 apresenta o resultado do cálculo de população elegível através de demanda aferida baseada no consumo do riluzol no SUS. A Figura 19 apresenta o resultado da AIO baseada nesta abordagem.

Figura 18. Resultado do cálculo de população elegível através de demanda aferida baseada no consumo do riluzol – cálculo do demandante.

Demanda Aferida: Consumo de Riluzol	Ano de Tratamento						
	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
População brasileira	212.583.750	213.421.037	214.211.951	214.959.713	215.667.282	216.337.693	216.973.093
Taxa de Crescimento Populacional		1,003938622	1,003705886	1,003490758	1,003291635	1,003108543	1,002937075
Pacientes em uso de Riluzol	6.690	6.717	6.742	6.766	6.789	6.811	6.832
Pacientes em estágio 1 e 2 - cenário base			1.888	1.894	1.901	1.907	1.913
Pacientes com edaravona no cenário alternativo			566	758	950	1.144	1.339
Pacientes sem edaravona no cenário alternativo			1.321	1.137	950	763	574
Check do market share			30%	40%	50%	60%	70%

Fonte: contribuição do demandante

Figura 19. Resultado da AIO calculada através de demanda aferida baseada na dispensação do riluzol no SUS – cálculo do demandante

Cenário/Ano	2026	2027	2028	2029	2030	Total
base	29.291.315,48	46.689.440,55	55.194.440,21	60.032.948,14	63.096.942,92	254.305.087,30
alternativo	40.144.219,70	66.786.677,92	83.774.325,11	96.686.519,99	107.753.898,56	395.145.641,28
Incremental	10.852.904,22	20.097.237,37	28.579.884,90	36.653.571,85	44.656.955,64	140.840.553,98

Fonte: contribuição do demandante

O segundo cálculo foi feito a partir da estimativa aferida baseada nos códigos CID-10 do grupo G12 (atrofias musculares espinais e síndromes correlatas), incluindo G12.0 (Atrofia muscular espinal infantil tipo I – Werdnig-Hoffman), G12.1 (Outra atrofia muscular espinal hereditária) e G12.2 (Doença do neurônio motor, incluindo Esclerose Lateral Amiotrófica), sendo os pacientes identificados de forma única por meio do CNS. Segundo o demandante, a prevalência anual foi estimada com base no número de pacientes distintos com ao menos um registro de dispensação no ano, estratificados por CID. Em 2024, foram identificados 7.509 pacientes no grupo G12, dos quais 6.690 estavam classificados como G12.2 (ELA). A estimativa para os anos seguintes dentro do horizonte temporal foi calculada assim como no cálculo através de demanda aferida. O demandante reconheceu que o resultado pode se tratar de uma estimativa superestimada por este cálculo incluir condições distintas de ELA e classificou tal abordagem como uma análise exploratória. A Figura 20 apresenta o resultado do cálculo de população elegível baseado nos códigos CID-10 do grupo G12. A Figura 21 apresenta o resultado da AIO baseada nesta abordagem.

Figura 20. Resultado do cálculo de população elegível baseado nos códigos CID-10 do grupo G12 – cálculo do demandante

Demanda Aferida: Avaliação por CID: G12	Ano de Tratamento						
	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
População brasileira	212.583.750	213.421.037	214.211.951	214.959.713	215.667.282	216.337.693	216.973.093
Taxa de Crescimento Populacional		1,003938622	1,003705886	1,003490758	1,003291635	1,003108543	1,002937075
Pacientes em uso de Riluzol	7.509	7.539	7.567	7.594	7.619	7.643	7.666
Pacientes em estágio 1 e 2 - cenário base			2.119	2.126	2.133	2.140	2.146
Pacientes com edaravona no cenário alternativo			636	851	1.067	1.284	1.503
Pacientes sem edaravona no cenário alternativo			1.483	1.276	1.067	856	644
Check do market share			30%	40%	50%	60%	70%

Fonte: contribuição do demandante

Figura 21. Resultado da AIO calculada através de população elegível baseado nos códigos CID-10 do grupo G12 – cálculo do demandante

Cenário/Ano	2026	2027	2028	2029	2030	Total
base	32.875.613,20	52.402.973,51	61.945.330,23	67.370.895,32	70.804.608,00	285.399.420,27
alternativo	45.056.557,47	74.959.590,17	94.020.511,16	108.504.018,04	120.915.643,13	443.456.319,96
Incremental	12.180.944,27	22.556.616,66	32.075.180,93	41.133.122,72	50.111.035,12	158.056.899,70

Fonte: Contribuição do demandante

Comentário do parecerista:

A análise de cenários contribui para a avaliação da robustez das estimativas de impacto orçamentário frente a diferentes pressupostos. No entanto, os resultados permanecem sensíveis às incertezas relacionadas à população elegível e à adoção da tecnologia, com potencial impacto nas estimativas apresentadas.

Sobre a adoção da escala King's na modelagem econômica e AIO

O demandante reconheceu a ausência de correspondência direta entre a Classificação Japonesa de Gravidade e a escala King's, mas argumentou que sua utilização na modelagem é metodologicamente plausível, devido ao alinhamento conceitual entre as escalas, mediado pela ALSFRS-R. Destacou-se que esses instrumentos avaliam a progressão funcional da ELA sob perspectivas complementares e que evidências da literatura indicam concordância entre eles, sustentando o uso da escala King's para estratificação e simulação da progressão da doença.

Comentário do parecerista:

A utilização da escala King's na modelagem, apesar da ausência de correspondência direta com a classificação japonesa, constitui uma aproximação baseada em alinhamento conceitual entre os instrumentos. Contudo, a adoção de uma razão única de progressão e as diferenças entre as escalas permanecem como fontes de incerteza, com possível impacto nas estimativas econômicas e AIO.

Questionamentos sobre a modelagem econômica

O demandante apresentou esclarecimentos sobre os principais parâmetros utilizados na modelagem econômica, com foco nas estimativas de eficácia, probabilidades de transição, mortalidade e descontinuação do tratamento.

Em relação ao parâmetro de eficácia, foi informado que o HR de 0,665 foi derivado de análises do CADTH a partir de dados agregados do estudo MCI186-19⁴⁰, sendo interpretado como uma estimativa média sob a hipótese de risco constante. O demandante reconheceu que existem limitações metodológicas nessa abordagem, incluindo o uso de dados agregados, simplificações estatísticas e incertezas no intervalo de confiança, justificando a adoção de cenários alternativos em análises de sensibilidade. Além disso, o demandante acrescentou que o uso de um HR constante para todas as transições e a aplicação de parâmetros derivados de populações distintas foram justificados como aproximações metodológicas diante da limitação de evidências, com base no racional de possível efeito neuroprotetor sustentado e na utilização da melhor evidência disponível.

Quanto às probabilidades de transição, foi destacado que estas foram obtidas de fontes secundárias internacionais, em função da escassez de dados primários, especialmente no contexto de doença rara, sendo essa abordagem alinhada a práticas adotadas por agências internacionais como o CADTH. A probabilidade de permanência nos estados foi tratada como parâmetro derivado, calculado como complemento das probabilidades de transição e morte.

No que se refere à mortalidade, o demandante reconheceu limitações associadas aos dados utilizados e reforçou a incerteza nas estimativas, mas mencionou a utilização de dados do mundo real como alternativa com maior validade externa.

Já a taxa de descontinuação de (1,4%), foi, segundo o demandante, estimada a partir do estudo MCI186-19⁴⁰, e aplicada ao modelo por meio de uma aproximação linear, considerada adequada devido à baixa magnitude do parâmetro.

Foi justificada a não inclusão na análise de sensibilidade das probabilidades de permanência nos estágios. Reconheceu-se a rápida mortalidade dos pacientes na coorte hipotética do modelo econômico (comparado ao ensaio clínico do medicamento) e a limitação do HR = 0,73, de mortalidade, do estudo de Brooks et al., (2022) que incluiu pacientes com variados graus de ELA, não apenas 1 e 2. Além disso, foi explicado o uso da fórmula envolvendo a taxa de descontinuação no modelo.

Comentário do parecerista:

Os esclarecimentos apresentados contribuem para a transparência dos pressupostos adotados na modelagem. No entanto, permanecem incertezas relevantes associadas ao uso de parâmetros derivados de dados agregados e fontes secundárias, à aplicação de razões de efeito constantes ao longo dos estágios da doença e à utilização de evidências provenientes de populações com características distintas daquelas definidas no modelo, com potencial impacto nas estimativas da avaliação econômica.

14.2.1.2.1 Valor de desembolso para aquisição da tecnologia conforme nova proposta comercial

Tendo em vista a nova proposta comercial e os parâmetros populacionais fundamentados em demanda aferida apresentados pelo demandante em sua contribuição, foram estimados novos custos de desembolso para aquisição de edaravona pelo parecerista.

Assim como nas estimativas apresentadas anteriormente, os custos calculados estão sujeitos ao mesmo grau de incerteza, uma vez que as estimativas de população em tratamento de manutenção permanecem inteiramente dependentes das probabilidades de transição entre estados clínicos utilizadas no modelo de Markov do demandante, constituindo aproximações de caráter descritivo, que podem não capturar integralmente a dinâmica populacional da ELA no contexto do SUS.

Com o preço proposto pelo demandante na CP de R\$ 212,03 (desconto de 5% no preço anterior, de R\$ 223,19), o custo de aquisição custo por pessoa/ano no primeiro ano de tratamento reduziria de R\$ 28.121,94 para R\$ 26.715,78, enquanto o custo do segundo ano em diante reduziria de R\$ 29.461,08 para R\$ 27.987,96. Os cálculos detalhados para as estimativas de custo de aquisição por pessoa/ano foram descritos na Tabela 38 do **APÊNDICE 5 – Estimativa de recurso e custo de aquisição do edaravona após a Consulta Pública**.

As Tabelas Tabela 26 e Tabela 27 apresentam as estimativas de população efetiva, com base na demanda epidemiológica calculada a partir dos dados de prevalência e incidência da ELA no Brasil (utilizados anteriormente), e os respectivos custos de desembolso sob duas perspectivas de análise. Considerando exclusivamente a progressão da doença, o custo de desembolso acumulado em cinco anos foi estimado em R\$ 96.005.063,70. Quando incorporada a taxa de descontinuação, esse valor foi estimado em R\$ 89.116.834,91. Em comparação ao preço anterior à CP, a economia acumulada no mesmo período foi estimada em R\$ 5.053.136,40 e R\$ 4.693.939,51, respectivamente.

Tabela 26. Estimativas de população efetiva e custo de desembolso por demanda epidemiológica (incidência e prevalência da ELA), considerando apenas a progressão da doença – preço com desconto

Parâmetros	2026	2027	2028	2029	2030
1º ano de tratamento					
<i>Custo pessoa/ano</i>	R\$ 26.715,78	R\$ 26.715,78	R\$ 26.715,78	R\$ 26.715,78	R\$ 26.715,78
<i>População efetiva</i>	270	344	432	519	608
Desembolso	R\$ 7.213.260,60	R\$ 9.190.228,32	R\$ 11.541.216,96	R\$ 13.865.489,82	R\$ 16.243.194,24
2º ano de tratamento em diante					
<i>Custo pessoa/ano</i>	R\$ 27.987,96	R\$ 27.987,96	R\$ 27.987,96	R\$ 27.987,96	R\$ 27.987,96
<i>População efetiva</i>	-	167	291	398	500
Desembolso	R\$ 0,00	R\$ 4.673.989,32	R\$ 8.144.496,36	R\$ 11.139.208,08	R\$ 13.993.980,00
TOTAL	R\$ 7.213.260,60	R\$ 13.864.217,64	R\$ 19.685.713,32	R\$ 25.004.697,90	R\$ 30.237.174,24

Fonte: elaboração própria

Tabela 27. Estimativas de população efetiva e custo de desembolso por demanda epidemiológica (incidência e prevalência da ELA), considerando a progressão da doença e a taxa de descontinuação – preço com desconto

Parâmetros	2026	2027	2028	2029	2030
1º ano de tratamento					
<i>Custo pessoa/ano</i>	R\$ 26.715,78	R\$ 26.715,78	R\$ 26.715,78	R\$ 26.715,78	R\$ 26.715,78
<i>População efetiva</i>	270	344	432	519	608
Desembolso	R\$ 7.213.260,60	R\$ 9.190.228,32	R\$ 11.541.216,96	R\$ 13.865.489,82	R\$ 16.243.194,24
2º ano de tratamento em diante					
<i>Custo pessoa/ano</i>	R\$ 27.987,96	R\$ 27.987,96	R\$ 27.987,96	R\$ 27.987,96	R\$ 27.987,96
<i>População efetiva</i>	-	137	238	326	409
Desembolso	R\$ 0,00	R\$ 3.825.660,26	R\$ 6.666.270,27	R\$ 9.117.441,81	R\$ 11.454.072,63
TOTAL	R\$ 7.213.260,60	R\$ 13.015.888,58	R\$ 18.207.487,23	R\$ 22.982.931,63	R\$ 27.697.266,87

Fonte: elaboração própria

As Tabelas Tabela 28 e Tabela 29, por sua vez, apresentam as estimativas de população efetiva com base na demanda aferida calculada pelo demandante a partir do consumo de riluzol no SUS. Considerando exclusivamente a progressão da doença, o custo de desembolso acumulado em cinco anos foi estimado em R\$ 209.763.399,30. Quando

incorporada a taxa de descontinuação, esse valor foi estimado em R\$ 194.761.852,74. O cálculo da população prevalente elegível por demanda aferida, a partir do segundo ano de tratamento, segue os mesmos princípios da estimativa epidemiológica, detalhados nos [APÊNDICE 4 – Estimativa de recurso e custo de aquisição do edaravona](#) e [APÊNDICE 5 – Estimativa de recurso e custo de aquisição do edaravona após a Consulta Pública](#).

Tabela 28. Estimativas de população efetiva e custo de desembolso por demanda aferida, considerando apenas a progressão da doença – preço com desconto

Parâmetros	2026	2027	2028	2029	2030
1º ano de tratamento					
<i>Custo pessoa/ano</i>	R\$ 26.715,78	R\$ 26.715,78	R\$ 26.715,78	R\$ 26.715,78	R\$ 26.715,78
<i>População efetiva</i>	566	758	950	1.144	1.339
Desembolso	R\$ 15.121.131,48	R\$ 20.250.561,24	R\$ 25.379.991,00	R\$ 30.562.852,32	R\$ 35.772.429,42
2º ano de tratamento em diante					
<i>Custo pessoa/ano</i>	R\$ 27.987,96	R\$ 27.987,96	R\$ 27.987,96	R\$ 27.987,96	R\$ 27.987,96
<i>População efetiva</i>	-	350	632	873	1.099
Desembolso	R\$ 0,00	R\$ 9.795.786,00	R\$ 17.688.390,72	R\$ 24.433.489,08	R\$ 30.758.768,04
TOTAL	R\$ 15.121.131,48	R\$ 30.046.347,24	R\$ 43.068.381,72	R\$ 54.996.341,40	R\$ 66.531.197,46

Fonte: elaboração própria

Tabela 29. Estimativas de população efetiva e custo de desembolso por demanda aferida, considerando a progressão da doença e a taxa de descontinuação – preço com desconto

Parâmetros	2026	2027	2028	2029	2030
1º ano de tratamento					
<i>Custo pessoa/ano</i>	R\$ 26.715,78	R\$ 26.715,78	R\$ 26.715,78	R\$ 26.715,78	R\$ 26.715,78
<i>População efetiva</i>	566	758	950	1.144	1.339
Desembolso	R\$ 15.121.131,48	R\$ 20.250.561,24	R\$ 25.379.991,00	R\$ 30.562.852,32	R\$ 35.772.429,42
2º ano de tratamento em diante					
<i>Custo pessoa/ano</i>	R\$ 27.987,96	R\$ 27.987,96	R\$ 27.987,96	R\$ 27.987,96	R\$ 27.987,96
<i>População efetiva</i>	-	286	517	715	900
Desembolso	R\$ 0,00	R\$ 8.004.556,56	R\$ 14.469.775,32	R\$ 20.011.391,40	R\$ 25.189.164,00
TOTAL	R\$ 15.121.131,48	R\$ 28.255.117,80	R\$ 39.849.766,32	R\$ 50.574.243,72	R\$ 60.961.593,42

Fonte: elaboração própria

Considerando o cenário exploratório da estimativa de população elegível apresentada pelo demandante, calculada a partir dos códigos CID-10 do grupo G12 com identificação única dos pacientes pelo CNS, o valor de desembolso acumulado em cinco anos variou entre R\$ 218.915.462,22 (considerando apenas a progressão da doença) e R\$ 235.792.202,10, considerando a progressão da doença e a descontinuação do tratamento. Os cálculos detalhados pelo parecerista da estimativa de desembolso, considerando essa abordagem de população elegível, foram descritos nos

APÊNDICE 4 – Estimativa de recurso e custo de aquisição do edaravona e **APÊNDICE 5 – Estimativa de recurso e custo de aquisição do edaravona após a Consulta Pública** deste Relatório.

Ressalta-se que as estimativas de valor de desembolso incorporam as incertezas discutidas na subseção 7.2.2, inerentes ao próprio modelo, como a disparidade entre as probabilidades de evolução para óbito estimadas pelo demandante e as observadas no ECR, as incertezas sobre as taxas de descontinuação do tratamento e a aplicação de uma razão de chances para a transição para óbito derivada de um estudo que incluiu pacientes em estágios mais avançados da doença.

Os cálculos foram realizados considerando exclusivamente as probabilidades de transição do cenário base do demandante – obtidas a partir de Thakore et al. (2020) e atualizadas pelo efeito de redução do risco de morte estimado por Brooks et al. (2022) – não sendo considerados os cenários alternativos apresentados na ACU e na AIO. A única variação incorporada refere-se à aplicação ou não da taxa de descontinuação do tratamento.

14.2.1.3 Implementação e operacionalização assistencial da tecnologia no SUS

Critérios clínicos objetivos para monitoramento, elegibilidade e interrupção do tratamento

O demandante apresentou proposta de critérios clínicos para elegibilidade, monitoramento e interrupção do tratamento com edaravona, com o objetivo de garantir aderência à indicação em estágios iniciais da doença.

Para elegibilidade, foram propostos: diagnóstico de ELA provável ou definitiva (critérios de El Escorial) e presença de funcionalidade preservada, definida como grau 1 ou 2 na escala japonesa e/ou ≥ 2 pontos em cada item da ALSFRS-R. O demandante destacou a priorização da funcionalidade em relação ao tempo de doença, considerando a heterogeneidade da progressão clínica da ELA e a plausibilidade de maior benefício terapêutico em pacientes com maior reserva funcional.

Para monitoramento, foi sugerido acompanhamento periódico por neurologista, a cada 3 a 4 meses, conforme prática já prevista no PCDT.

Para interrupção, foram propostos critérios relacionados à progressão da doença e segurança do paciente, incluindo necessidade de ventilação mecânica permanente, perda de funções passíveis de preservação, intolerância ao tratamento e impossibilidade de comparecimento para infusão.

Comentário do parecerista:

A proposta de critérios contribui para a operacionalização do uso da tecnologia no SUS e poderão servir para atualização do PCDT da doença.

Sobre Análise da capacidade instalada para infusão de edaravona no SUS para pacientes com ELA

O demandante relata que a análise da capacidade instalada para infusão de edaravona no SUS identificou 1.452 municípios com serviços potencialmente aptos, abrangendo 93,8% dos pacientes com ELA em acompanhamento (6.256 pacientes), enquanto 6,2% (411 pacientes) não possuem acesso local, com distância média de 24,7 km até o município mais próximo. O demandante conclui dizendo que esses achados sugerem que a incorporação e a operacionalização da infusão de edaravona no SUS encontra respaldo e encontra-se adequada aos princípios equitativos do SUS.

Comentário do parecerista:

Embora a análise do demandante indique ampla cobertura potencial, a definição adotada pode superestimar a capacidade real de infusão, por não considerar aspectos operacionais e variações regionais.

14.2.2 Análise das demais contribuições

14.2.2.1 Evidências clínicas

Em análise das evidências clínicas, 8 contribuições mencionaram estudos já incluídos no relatório de recomendação preliminar. Os demais estudos apresentados não foram incluídos por não atenderem aos critérios definidos na pergunta PICOS.

Foram predominantes estudos observacionais de coorte entre as contribuições. Destes, apenas o estudo Takahashi et al., 2025⁸² não havia sido considerado na análise do parecerista. Nessa contribuição submetida por profissional da saúde, foi destacada a viabilidade da tecnologia na forma de suspensão oral, com eficácia e segurança equivalentes entre ambas as apresentações⁸². Todavia, ressalta-se que a tecnologia difere da tecnologia submetida pelo demandante. Além disso, essa apresentação não possui registro na ANVISA, o que constitui impedimento legal à sua incorporação no âmbito do SUS, conforme a Lei nº 12.401/2011.

Várias contribuições enaltecem os benefícios do edaravona. Algumas destacaram que, apesar da baixa magnitude de efeito, o medicamento oferece benefícios significativos. Destacam-se contribuições apresentadas por associações de pacientes, secretarias estaduais de saúde e representantes do setor produtivo, abordando aspectos relacionados às incertezas das evidências, ao impacto orçamentário e às estratégias de monitoramento da tecnologia.

As contribuições da Casa Hunter, da SESAB e da Z Future reconhecem as incertezas relacionadas às evidências clínicas e aos modelos utilizados na avaliação da edaravona, incluindo aspectos como extrapolação de dados, modelagem da progressão da doença, definição da população elegível e limitações dos estudos disponíveis. Entretanto, argumentam que essas incertezas não invalidam os benefícios observados, mas reforçam a necessidade de adoção de critérios claros de elegibilidade, monitoramento pós-incorporação e geração contínua de evidências. Nesse contexto, destacam a importância da implementação de protocolos de acompanhamento no SUS, da coleta prospectiva de dados e do incentivo à produção de evidências nacionais, com o objetivo de reduzir incertezas e subsidiar futuras decisões sobre a tecnologia.

14.2.2.2 Evidências econômicas

As demais contribuições econômicas apresentadas discutiram as incertezas metodológicas relacionadas ao modelo econômico preliminar, incluindo aspectos da modelagem de progressão da doença e da estimativa de custos evitados. Adicionalmente, uma contribuição submetida por profissional de saúde apontou possível superestimação do impacto orçamentário em decorrência da não consideração das barreiras diagnósticas da ELA no Brasil. Nesse contexto, foi citado o estudo de Marques Couto et al. (2022)⁸³, que reporta tempo médio de 17 meses entre o início dos sintomas e a confirmação diagnóstica, o que poderia influenciar a estimativa da população elegível para tratamento em estágios iniciais e, consequentemente, as projeções de impacto orçamentário⁸³.

As contribuições da Apemigos e da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás destacaram que a não incorporação da tecnologia pode manter elevados os gastos relacionados a hospitalizações, suporte ventilatório e judicialização, com potenciais repercussões sobre a previsibilidade orçamentária. Nesse sentido, a oferta do medicamento poderia reduzir despesas assistenciais e sociais associadas às fases mais avançadas da doença. Portanto, as contribuições sugerem que a análise econômica considere os custos evitados relacionados às complicações e aos cuidados de maior complexidade.

Duas contribuições apresentaram um estudo de custo-utilidade em formato pre-print (Omranihoo et al., 2026⁸⁴), que avaliou a edaravona em comparação ao riluzol sob a perspectiva do sistema de saúde do Irã⁸⁴. O estudo, baseado em modelo de Markov, concluiu que a edaravona seria custo-efetiva naquele contexto.

Para mitigar o risco financeiro, as contribuições da SESAB e da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás sugerem critérios de elegibilidade mais restritos e acordos de desempenho, visando direcionar o recurso aos pacientes com maior potencial de benefício e postergar intervenções de alto custo no SUS. Foi apresentada a possibilidade de incorporação via Componente Especializado (CEAF), como forma de evitar gastos com judicialização, garantindo eficiência mediante compras centralizadas e critérios rigorosos de uso.

Um profissional de saúde destacou a importância do diagnóstico precoce e do acompanhamento em centros de referência regulamentados e adequados para o seguimento dos pacientes com ELA. Tais centros deveriam dispor de equipamentos necessários e de equipe multiprofissional e seriam um ambiente de oportunidade para a produção de conhecimento científico. Outra contribuição destacou a importância do financiamento por parte do Ministério da Saúde de estudos clínicos do medicamento com a população brasileira.

Comentário do parecerista:

Reconhece-se que o atraso diagnóstico da ELA no Brasil, conforme descrito por Marques Couto et al. (2022)⁸³, pode representar fonte adicional de incerteza na estimativa da população elegível e, consequentemente, nas projeções de impacto orçamentário⁸³. Nesse contexto, a execução financeira observada pode diferir das estimativas inicialmente modeladas.

Quanto à sugestão de inclusão de custos evitados relacionados a complicações e hospitalizações, destaca-se que a análise de custo-utilidade já contempla vários custos assistenciais associados à progressão da doença e às intercorrências clínicas ao longo do horizonte temporal avaliado.

Em relação ao estudo internacional de custo-utilidade de Omranikhoo et al. (2026)⁸⁴, a contribuição não resultou em alterações no modelo econômico local, uma vez que se refere a avaliação desenvolvida para contexto distinto do SUS e não apresentou mudanças substanciais na estrutura de modelagem em relação à análise submetida pelo demandante, mantendo abordagem metodológica semelhante à utilizada no relatório preliminar⁸⁴.

Por fim, as propostas relacionadas à restrição de elegibilidade e mecanismos de gerenciamento de risco são compatíveis com a necessidade de mitigação das incertezas clínicas e orçamentárias associadas à incorporação. Ressalta-se ainda que, em caso de incorporação, a operacionalização da tecnologia seria compatível com a lógica de financiamento e controle do CEAF.

As contribuições recebidas na consulta pública reforçaram a relevância clínica da ELA como doença neurodegenerativa progressiva, grave e de elevada carga assistencial, bem como a limitação das opções terapêuticas atualmente disponíveis no SUS. De modo geral, os participantes manifestaram-se favoravelmente à incorporação da edaravona para pacientes em estágios iniciais da doença, destacando o potencial benefício funcional observado nos estudos clínicos e a necessidade de ampliação do acesso terapêutico.

As contribuições do demandante apresentaram esclarecimentos adicionais sobre os pressupostos clínicos e econômicos utilizados na avaliação, incluindo critérios de elegibilidade, modelagem da progressão da doença, parâmetros epidemiológicos, operacionalização da tecnologia no SUS e proposta atualizada de preço. Também foram sugeridos critérios objetivos para elegibilidade, monitoramento e interrupção do tratamento, além de análises relacionadas à capacidade instalada para infusão intravenosa da tecnologia no SUS. Apesar disso, permanecem incertezas quanto à aplicabilidade prática desses critérios, à heterogeneidade regional da estrutura assistencial e à viabilidade operacional da oferta do tratamento em larga escala no SUS.

No âmbito das evidências clínicas, os dados disponíveis sugerem potencial benefício funcional do edaravona em pacientes com ELA em estágio inicial, especialmente em relação ao declínio da ALSFRS-R. Entretanto, permanecem limitações importantes relacionadas à consistência, robustez e generalização das evidências clínicas, considerando que os resultados derivam predominantemente de um número restrito de populações avaliadas nos estudos MCI186-16⁵⁰ e MCI186-19⁴⁰, além de análises post hoc e estudos observacionais com limitações metodológicas relevantes.

No que se refere à avaliação econômica, o demandante apresentou proposta revisada com redução adicional de 5% no preço da tecnologia, passando de R\$ 223,19 para R\$ 212,03, resultando em redução da RCU para R\$ 55.624,00 por QALY. Observou-se também redução do impacto orçamentário incremental estimado após a atualização do preço proposto em R\$ 62 milhões. Contudo, parte dessa redução parece estar associada não apenas ao desconto aplicado à tecnologia, mas também à revisão da população elegível inicialmente considerada no modelo. As contribuições

econômicas discutiram ainda possíveis custos evitados relacionados à progressão da doença, hospitalizações e suporte ventilatório, além de estratégias para mitigação de risco financeiro, como restrição de elegibilidade e acordos de desempenho. Ressalta-se, contudo, que a análise econômica já incorporou custos assistenciais associados à progressão clínica da ELA ao longo do horizonte temporal avaliado.

Cenários alternativos de impacto orçamentário variaram de aproximadamente R\$ 158 milhões, no cenário base com novo preço proposto, até R\$ 141 milhões em cinco anos, considerando estimativas populacionais baseadas na demanda aferida através da do registro de CID G12 e dispensação de riluzol, respectivamente. A utilização de dados do SIA/SUS representou avanço metodológico para estimativa da população elegível. Entretanto, permanecem incertezas relacionadas aos parâmetros epidemiológicos, às taxas de progressão entre estágios da doença, à definição da população elegível e aos pressupostos adotados na modelagem econômica, incluindo parâmetros derivados de fontes secundárias e contextos distintos do SUS.

Dessa forma, embora as contribuições da consulta pública tenham agregado informações complementares relevantes ao processo avaliativo, permanecem incertezas clínicas, metodológicas, econômicas e operacionais relacionadas à incorporação da edaravona para pacientes adultos com ELA em estágio inicial no SUS.

15 DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO FINAL

Durante a 152ª reunião da Conitec, o Comitê reconheceu as incertezas remanescentes acerca das evidências de eficácia e efetividade do edaravona, sobretudo em relação à magnitude do benefício clínico proporcionado pela tecnologia. Nesse contexto, os membros discutiram a relevância clínica das diferenças observadas na escala funcional ALSFRS-R, incluindo como a perda de pontos medida por meio dessa ferramenta poderia ser percebida pelos pacientes em seu cotidiano.

Também foram debatidos os desafios para a implementação da tecnologia no SUS, especialmente aqueles relacionados ao diagnóstico oportuno dos pacientes e à organização da rede assistencial para oferta do tratamento. Nesse sentido, as contribuições recebidas durante a consulta pública e os apontamentos do especialista presente destacaram o impacto do atraso diagnóstico no acesso à terapia.

Adicionalmente, foi ressaltada a importância de que o processo de avaliação considere o conjunto das evidências disponíveis, permitindo uma análise mais abrangente dos benefícios e das limitações da tecnologia. Os membros também enfatizaram a necessidade de estabelecer critérios claros no PCDT para indicação, monitoramento e descontinuação do tratamento.

Por fim, o Comitê destacou que a incorporação da tecnologia está condicionada ao atendimento de critérios específicos relacionados ao estágio da doença, os quais serão posteriormente detalhados e regulamentados no PCDT para orientar sua utilização no âmbito do SUS.

16 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

No dia 18 de junho de 2026, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 152ª reunião ordinária, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do edaravona para tratamento da esclerose lateral amiotrófica em pacientes adultos em estágios iniciais da ELA (graus 1 ou 2, e duração da doença ≤ 2 anos). Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1.118/2026.

17 REFERÊNCIAS

1. Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. N Engl J Med. 13 de julho de 2017;377(2):162–72. doi:10.1056/NEJMra1603471
2. Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, Chió A, Savelieff MG, Kiernan MC, et al. Emerging insights into the complex genetics and pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol. 1º de maio de 2022;21(5):465–79. doi:10.1016/S1474-4422(21)00414-2 PubMed PMID: 35334234.
3. Vasta R, Chia R, Traynor BJ, Chiò A. Unraveling the complex interplay between genes, environment, and climate in ALS. eBioMedicine. 1º de janeiro de 2022;75. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103795 PubMed PMID: 34974309.

4. Brotman RG, Moreno-Escobar MC, Joseph J, Munakomi S, Pawar G. Amyotrophic Lateral Sclerosis. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 30 de dezembro de 2025]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556151/> PubMed PMID: 32310611.
5. Chia R, Chiò A, Traynor BJ. Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: diagnostic and clinical implications. *Lancet Neurol*. 1º de janeiro de 2018;17(1):94–102. doi:10.1016/S1474-4422(17)30401-5 PubMed PMID: 29154141.
6. Taylor JP, Brown RH, Cleveland DW. Decoding ALS: from genes to mechanism. *Nature*. novembro de 2016;539(7628):197–206. doi:10.1038/nature20413
7. Mead RJ, Shan N, Reiser HJ, Marshall F, Shaw PJ. Amyotrophic lateral sclerosis: a neurodegenerative disorder poised for successful therapeutic translation. *Nat Rev Drug Discov*. março de 2023;22(3):185–212. doi:10.1038/s41573-022-00612-2
8. Verma A. Clinical Manifestation and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Em: Araki T, organizador. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021 [citado 30 de dezembro de 2025]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573427/> PubMed PMID: 34473441.
9. Feldman EL, Goutman SA, Petri S, Mazzini L, Savelieff MG, Shaw PJ, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*. 15 de outubro de 2022;400(10360):1363–80. doi:10.1016/S0140-6736(22)01272-7 PubMed PMID: 36116464.
10. Swinnen B, Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. novembro de 2014;10(11):661–70. doi:10.1038/nrneurol.2014.184
11. Ingre C, Roos PM, Piehl F, Kamel F, Fang F. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Epidemiol*. 12 de fevereiro de 2015;7:181–93. doi:10.2147/CLEP.S37505 PubMed PMID: 25709501; PubMed Central PMCID: PMC4334292.
12. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Primer*. 5 de outubro de 2017;3(1):17071. doi:10.1038/nrdp.2017.71
13. Ramroop H, Cruz R. Electrodiagnostic Evaluation of Motor Neuron Disease. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 30 de dezembro de 2025]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563178/> PubMed PMID: 33085325.
14. Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr Opin Neurol*. outubro de 2019;32(5):771–6. doi:10.1097/WCO.0000000000000730 PubMed PMID: 31361627; PubMed Central PMCID: PMC6735526.
15. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci*. 31 de outubro de 1999;169(1–2):13–21. doi:10.1016/s0022-510x(99)00210-5 PubMed PMID: 10540002.
16. Young CA, Chaouch A, Mcdermott CJ, Al-Chalabi A, Chhetri SK, Talbot K, et al. Improving the measurement properties of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R): deriving a valid measurement total for the calculation of change. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2 de abril de 2024;25(3–4):400–9. doi:10.1080/21678421.2024.2322539 PubMed PMID: 38426231.
17. Balendra R, Al Khleifat A, Fang T, Al-Chalabi A. A standard operating procedure for King’s ALS clinical staging. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 3 de abril de 2019;20(3–4):159–64. doi:10.1080/21678421.2018.1556696 PubMed PMID: 30773950.

18. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 1º de janeiro de 2000;1(5):293–9. doi:10.1080/146608200300079536 PubMed PMID: 11464847.
19. Roche JC, Rojas-Garcia R, Scott KM, Scotton W, Ellis CE, Burman R, et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain J Neurol*. março de 2012;135(Pt 3):847–52. doi:10.1093/brain/awr351 PubMed PMID: 22271664; PubMed Central PMCID: PMC3286327.
20. Chiò A, Hammond ER, Mora G, Bonito V, Filippini G. Development and evaluation of a clinical staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. janeiro de 2015;86(1):38–44. doi:10.1136/jnnp-2013-306589 PubMed PMID: 24336810.
21. Corcia P, Beltran S, Lautrette G, Bakkouche S, Couratier P. Staging amyotrophic lateral sclerosis: A new focus on progression. *Rev Neurol (Paris)*. maio de 2019;175(5):277–82. doi:10.1016/j.neurol.2018.09.017 PubMed PMID: 30606512.
22. van Eijk RPA, Weemering DN, Opie-Martin S, van Unnik JWJ, Caravaca Puchades A, Chiò A, et al. Natural history of the revised ALS functional rating scale and its association with survival: the PRECISION-ALS Extant Study. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 15 de maio de 2025;26(sup1):30–40. doi:10.1080/21678421.2024.2443985 PubMed PMID: 40326917.
23. Al-Chalabi A, Chiò A, Merrill C, Oster G, Bornheimer R, Agnese W, et al. Clinical staging in amyotrophic lateral sclerosis: analysis of Edaravone Study 19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. fevereiro de 2021;92(2):165–71. doi:10.1136/jnnp-2020-323271 PubMed PMID: 33109706; PubMed Central PMCID: PMC7841496.
24. Takei K, Tsuda K, Takahashi F, Palumbo J. Post-hoc analysis of open-label extension period of study MCI186-19 in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. outubro de 2017;18(sup1):64–70. doi:10.1080/21678421.2017.1365372 PubMed PMID: 28872916.
25. Brooks BR, Pioro EP, Sakata T, Takahashi F, Hagan M, Apple S. The effects of intervention with intravenous edaravone in Study 19 on hospitalization, tracheostomy, ventilation, and death in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. outubro de 2023;68(4):397–403. doi:10.1002/mus.27946 PubMed PMID: 37525592.
26. Jenkinson RF, Cathy Brennan, Michael Swash, Crispin. Evidence for the validity and reliability of the ALS assessment questionnaire: The ALSAQ-40. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 1º de janeiro de 2000;1(1):33–40. doi:10.1080/146608299300080022
27. WRITING GROUP ON BEHALF OF THE EDARAVONE (MCI-186) ALS 18 STUDY GROUP. Exploratory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis (Japan ALS severity classification: Grade 3, requiring assistance for eating, excretion or ambulation). *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. outubro de 2017;18(sup1):40–8. doi:10.1080/21678421.2017.1361441 PubMed PMID: 28872915.
28. Chiò A, Battistini S, Calvo A, Caponnetto C, Conforti FL, Corbo M, et al. Genetic counselling in ALS: facts, uncertainties and clinical suggestions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. maio de 2014;85(5):478–85. doi:10.1136/jnnp-2013-305546 PubMed PMID: 23833266.
29. Arreola-Aldape CA, Moran-Guerrero JA, Pons-Monnier GK, Flores-Salcido RE, Martinez-Ledesma E, Ruiz-Manriquez LM, et al. A systematic review and functional in-silico analysis of genes and variants associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Front Neurosci*. 16 de junho de 2025;19. doi:10.3389/fnins.2025.1598336
30. Fortuna A, Gizzi M, Bello L, Martinelli I, Bertolin C, Pegoraro E, et al. Safety and efficacy of edaravone compared to historical controls in patients with amyotrophic lateral sclerosis from North-Eastern Italy. *J Neurol Sci*. 15 de setembro de 2019;404:47–51. doi:10.1016/j.jns.2019.06.006 PubMed PMID: 31325668.

31. BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Brasileiras Terapêuticas da Esclerose Lateral Amiotrófica [Relatório de Recomendação] [Internet]. agosto de 2020 [citado 12 de janeiro de 2026]. p. 59. Relatório de Recomendação n.: 527. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/relatorio_pcdt_ela_final_527_2020.pdf
32. Cho H, Shukla S. Role of Edaravone as a Treatment Option for Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Pharmaceuticals*. 31 de dezembro de 2020;14(1):29. doi:10.3390/ph14010029 PubMed PMID: 33396271; PubMed Central PMCID: PMC7823603.
33. Riluzole - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [citado 30 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/riluzole#2.%20Mechanism%20of%20Action%20in%20the%20Nervous%20System>
34. Takei K, Watanabe K, Yuki S, Akimoto M, Sakata T, Palumbo J. Edaravone and its clinical development for amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 31 de outubro de 2017;18(sup1):5–10. doi:10.1080/21678421.2017.1353101 PubMed PMID: 28872907.
35. Cruz MP. Edaravone (Radicava). *Pharm Ther*. janeiro de 2018;43(1):25–8. PubMed PMID: 29290672; PubMed Central PMCID: PMC5737249.
36. Yoshino H, Kimura A. Investigation of the therapeutic effects of edaravone, a free radical scavenger, on amyotrophic lateral sclerosis (Phase II study). *Amyotroph Lateral Scler*. 1º de janeiro de 2006;7(4):247–51. doi:10.1080/17482960600881870
37. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [citado 30 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101070360>
38. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [citado 9 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
39. Painel de Preços da Saúde [Internet]. [citado 30 de dezembro de 2025]. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_BPS/SEIDIGI_DEMAS_BPS.html
40. Writing Group, Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. julho de 2017;16(7):505–12. doi:10.1016/S1474-4422(17)30115-1 PubMed PMID: 28522181.
41. Brooks BR, Berry JD, Ciepielewska M, Liu Y, Zambrano GS, Zhang J, et al. Intravenous edaravone treatment in ALS and survival: An exploratory, retrospective, administrative claims analysis. *EClinicalMedicine*. outubro de 2022;52:101590. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101590 PubMed PMID: 35958519; PubMed Central PMCID: PMC9358426.
42. Berry JD, Hagan M, Zhang J, Liu Y, Ciepielewska M. Longer disease progression milestone-free time in people with amyotrophic lateral sclerosis treated versus not treated with intravenous edaravone: results from an administrative claims analysis. *J Comp Eff Res*. fevereiro de 2025;14(2):e240007. doi:10.57264/cer-2024-0007
43. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 de março de 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71 PubMed PMID: 33782057; PubMed Central PMCID: PMC8005924.
44. WRITING GROUP ON BEHALF OF THE EDARAVONE (MCI-186) ALS 19 STUDY GROUP. Open-label 24-week extension study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. outubro de 2017;18(sup1):55–63. doi:10.1080/21678421.2017.1364269 PubMed PMID: 28872920.

45. Brooks BR, Pioro EP, Katz J, Takahashi F, Takei K, Zhang J, et al. Slowing the loss of physical function in amyotrophic lateral sclerosis with edaravone: Post hoc analysis of ALSFRS-R item scores in pivotal study MCI186-19. *Muscle Nerve*. fevereiro de 2022;65(2):180–6. doi:10.1002/mus.27467 PubMed PMID: 34816454; PubMed Central PMCID: PMC9299623.
46. EDARAVONE (MCI-186) ALS 16 STUDY GROUP, Abe K. A post-hoc subgroup analysis of outcomes in the first phase III clinical study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. outubro de 2017;18(sup1):11–9. doi:10.1080/21678421.2017.1363780 PubMed PMID: 28872917.
47. Lunetta C, Moglia C, Lizio A, Caponnetto C, Dubbioso R, Giannini F, et al. The Italian multicenter experience with edaravone in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. novembro de 2020;267(11):3258–67. doi:10.1007/s00415-020-09993-z PubMed PMID: 32556567.
48. Berry JD, Miller R, Moore DH, Cudkowicz ME, van den Berg LH, Kerr DA, et al. The Combined Assessment of Function and Survival (CAFS): a new endpoint for ALS clinical trials. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. abril de 2013;14(3):162–8. doi:10.3109/21678421.2012.762930 PubMed PMID: 23323713.
49. Goutman SA, Brown MB, Cudkowicz M, Atassi N, Feldman EL. ALS/SURV: a modification of the CAFS statistic. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2 de outubro de 2019;20(7–8):576–83. doi:10.1080/21678421.2019.1643375 PubMed PMID: 31334681.
50. Abe K, Itoyama Y, Sobue G, Tsuji S, Aoki M, Doyu M, et al. Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. dezembro de 2014;15(7–8):610–7. doi:10.3109/21678421.2014.959024 PubMed PMID: 25286015; PubMed Central PMCID: PMC4266079.
51. Least-Squares Analysis - MeSH - NCBI [Internet]. [citado 4 de março de 2026]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?Db=mesh&Cmd=DetailsSearch&Term=%22Least-Squares+Analysis%22%5BMeSH+Terms%5D>
52. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [Internet]. Brasília; 2021. 93 p. Disponível em: <https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>
53. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 12 de outubro de 2016;355:i4919. doi:10.1136/bmj.i4919 PubMed PMID: 27733354; PubMed Central PMCID: PMC5062054.
54. Risk of bias tools - robvis (visualization tool) [Internet]. [citado 30 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://www.riskofbias.info/welcome/robvis-visualization-tool>
55. Pharmacoeconomic Review Report: Edaravone (Radicava): (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation): Indication: For the treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 [citado 30 de dezembro de 2025]. (CADTH Common Drug Reviews). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542526/> PubMed PMID: 31211530.
56. Saúde BM da, Cruz FO. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. Em: Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 [Internet]. 2018 [citado 30 de dezembro de 2025]. p. 117–117. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf

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

72. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2023 [citado 9 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
73. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. [citado 9 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
74. NICE - NHS [Internet]. Homepage | NICE. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>
75. Canada's Drug Agency | CDA-AMC [Internet]. [citado 13 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>
76. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2º ed. Brasília; 2014. 134 p. Disponível em: <https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>
77. Castrillo-Viguera C, Grasso DL, Simpson E, Shefner J, Cudkowicz ME. Clinical significance in the change of decline in ALSFRS-R. *Amyotroph Lateral Scler*. 1º de janeiro de 2010;11(1-2):178-80. doi:10.3109/17482960903093710 PubMed PMID: 19634063.
78. Sandstedt P, Littorin S, Johansson S, Gottberg K, Ytterberg C, Kierkegaard M. Disability and Contextual Factors in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis - A Three-Year Observational Study. *J Neuromuscul Dis*. 5(4):439-49. doi:10.3233/JND-180322 PubMed PMID: 30282373; PubMed Central PMCID: PMC6218138.
79. Pinto S, de Carvalho M. Comparison of slow and forced vital capacities on ability to predict survival in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2 de outubro de 2017;18(7-8):528-33. doi:10.1080/21678421.2017.1354995 PubMed PMID: 28741375.
80. Pirola A, De Mattia E, Lizio A, Sannicolò G, Carraro E, Rao F, et al. The prognostic value of spirometric tests in Amyotrophic Lateral Sclerosis patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 1º de setembro de 2019;184:105456. doi:10.1016/j.clineuro.2019.105456
81. Prado L de GR, Bicalho ICS, Vidigal-Lopes M, Ferreira CJA, Mageste Barbosa LS, Gomez RS, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil: Case series and review of the Brazilian literature. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 18 de maio de 2016;17(3-4):282-8. doi:10.3109/21678421.2016.1143011 PubMed PMID: 26854959.
82. Takahashi F, Genge A, Hirai M, Selness D, Todorovic V, Wamil A, et al. Analysis of Long-Term Function and Survival of Edaravone Oral Suspension-Treated Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis Using PRO-ACT Data as Historical Placebo Controls. *Muscle Nerve*. outubro de 2025;72(4):586-96. doi:10.1002/mus.28462 PubMed PMID: 40590340; PubMed Central PMCID: PMC12435165.
83. Marques Couto C, de Melo Queiroz E, Nogueira R, Pires Duarte Küsel AP, J. M. Nascimento O. A Brazilian multicentre study on the clinical and epidemiological profiles of 1116 patients with amyotrophic lateral sclerosis and its phenotypic variants. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 3 de julho de 2022;23(5-6):353-62. doi:10.1080/21678421.2021.2007953 PubMed PMID: 34823435.
84. Omranikhoo H, Rezaee M, Verdizadeh A, Goudarzi Z, Jafari M, Gholami A, et al. Cost-utility analysis of Edaravone compared to Riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in Iran. *Cost Eff Resour Alloc*. 30 de janeiro de 2026. doi:10.1186/s12962-025-00697-7

APÊNDICE 1 – Patentes vigentes

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Referências

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

APÊNDICE 2 – Busca estratégica complementar pelo parecerista

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

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

APÊNDICE 3 – Estudos excluídos pelo parecerista após leitura completa

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Abe et al., 2014	Confirmatory double-blind, parallel-group, placebocontrolled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in ALS patients	População incorreta
Abe et al., 2017	Exploratory double-blind, parallel-group, placebo-controlled extension study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis	População incorreta
Abraham et al., 2019	Early post-marketing experience with edaravone in an unselected group of patients with ALS	Publicação não encontrada na íntegra
Abrahao et al., 2023	Real-world survival effectiveness of edaravone in amyotrophic lateral sclerosis: a propensity score weighted, registry-based, Canada-wide cohort study	Tipo de publicação incorreta
Abrahão et al., 2023	Treatment outcomes for patients with amyotrophic lateral sclerosis receiving intravenous edaravone from a home and alternative-site infusion provider	Publicação não encontrada na íntegra
Abrahao et al., 2025	Real-world safety and tolerability of intravenous edaravone in patients with amyotrophic lateral sclerosis	População incorreta
Agnese et al., 2016	Retrospective analysis of effects of edaravone on clinical anatomic progression in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) using king's ALS clinical staging system	Desfecho incorreto
Al-Chalabi et al., 2021	Clinical staging in amyotrophic lateral sclerosis: Analysis of Edaravone Study 19	Desfecho incorreto
Bagnas et al., 2019	Safety and efficacy of edaravone in delaying functional decline in amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis	Desenho incorreto
Berry et al., 2023	Longer milestone-free time in IV edaravone treated vs non IV edaravone-treated patients with amyotrophic lateral sclerosis: An administrative claims analysis	Tipo de publicação incorreta
Berry et al., 2025	Longer disease progression milestone-free time in people with amyotrophic lateral sclerosis treated versus not treated with intravenous edaravone: results from an administrative claims analysis	População incorreta
Bower et al., 2018	A comparative safety analysis of the edaravone safety profile based on the als japanese severity scale and use over time	Tipo de publicação incorreta
Bower et al., 2018	Summary of the US safety data for Radicava (edaravone): Findings from the postmarketing pharmacovigilance	Tipo de publicação incorreta
Brooks et al., 2022	Continued intravenous edaravone treatment in patients with amyotrophic lateral sclerosis increases overall survival compared with no intravenous edaravone treatment: results from a US administrative claims database	Tipo de publicação incorreta
Brooks et al., 2022	Edaravone efficacy in amyotrophic lateral sclerosis with reduced forced vital capacity: Post-hoc analysis of Study 19 (MCI186-19) [clinical trial NCT01492686]	Desfecho incorreto
Brooks et al., 2022	Intravenous edaravone treatment in ALS and survival: An exploratory, retrospective, administrative claims analysis	População incorreta
Brooks et al., 2022	Real-world survival in edaravonetreated ALS	Tipo de publicação incorreta
CTRI/2019/11/021838, 2019	Efficiency of Edaravone in Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis	Tipo de publicação incorreta
Distad et al., 2020	Edaravone for amyotrophic lateral sclerosis: More evidence for long-term benefit	Publicação não encontrada na íntegra
Distaso et al., 2021	Magnetic resonance metrics to evaluate the effect of therapy in amyotrophic lateral sclerosis: the experience with edaravone	Desfecho incorreto
Eishi-Oskouei et al., 2021	Safety and efficacy of edaravone in well-defined Iranian patients with amyotrophic lateral sclerosis: A parallel-group single-blind trial	População incorreta
Filoso et al., 2020	The administration and monitoring of the edaravone medicinal specialty at the infusion center of P.O. San Giuliano Asl na2Nord	Publicação não encontrada na íntegra
Gao et al., 2023	Safety and Efficacy of Edaravone in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis	Desenho incorreto
Genge et al., 2022	Analysis of the US Safety Data for Edaravone (Radicava) From the Third Year After Launch	População incorreta
Gupta et al., 2025	Efficacy and Safety of Edaravone in Amyotrophic Lateral Sclerosis: It is Safe but Does Not Stop Progression	População incorreta
Hagan et al., 2021	Time to Event Milestones in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis Treated with IV Edaravone: Results from a US Administrative Claims Analysis	Tipo de publicação incorreta
Hagan et al., 2022	Longer milestone free time in patients with amyotrophic lateral sclerosis treated with intravenous edaravone vs not treated with IV edaravone: Results from a US administrative claims analysis	Tipo de publicação incorreta

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

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

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Takei et al., 2017	Post-hoc analysis of randomised, placebo-controlled, double-blind study (MCI186-19) of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis	Desenho incorreto
Takei et al., 2018	Edaravone for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: A post hoc assessment of the 40-item ALS assessment questionnaire by domain	Tipo de publicação incorreta
Tanaka et al., 2016	A 24-week, phase III, double-blind, parallel-group study of edaravone (MCI-186) for treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS)	Tipo de publicação incorreta
Tortorice et al., 2020	Edaravone utilization and outcomes within a nationally integrated health system	Tipo de publicação incorreta
Vu et al., 2020	Assessment of Use and Safety of Edaravone for Amyotrophic Lateral Sclerosis in the Veterans Affairs Health Care System	População incorreta
Wang et al., 2025	Post-marketing safety study of amyotrophic lateral sclerosis therapeutics based on FAERS	População incorreta
Witzel et al., 2022	Safety and Effectiveness of Long-term Intravenous Administration of Edaravone for Treatment of Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis	População incorreta
Wong et al., 2018	Edaravone therapy in ALS: The University of California San Francisco (UCSF) ALS center experience	Tipo de publicação incorreta
Yoshimura et al., 2021	Information of patients from ongoing post-marketing surveillance, evaluating the realworld safety and effectiveness of edaravone for amyotrophic lateral sclerosis patients in Japan (SUNRISE Japan)	Tipo de publicação incorreta
Yoshino et al., 2006	Investigation of the therapeutic effects of edaravone, a free radical scavenger, on amyotrophic lateral sclerosis (phase II study)	Desenho incorreto
Yoshino et al., 2018	Long term efficacy of edaravone for ALS	Tipo de publicação incorreta
Yuki et al., 2020	Baseline characteristics of patients from ongoing post-marketing surveillance, evaluating the real-world efficacy and safety of edaravone, a novel, free radical scavenger, for amyotrophic lateral sclerosis patients in Japan (SUNRISE Japan)	População incorreta
Zhang et al., 2007	The randomized open clinical trial on a novel free radical scavenger edaravone in amyotrophic lateral sclerosis	Publicação não encontrada na íntegra

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

Apresentam-se neste Apêndice as estimativas da população em primeiro ano de tratamento (incidente), em tratamento de manutenção (prevalente) e total consideradas no modelo, discriminadas por ano ao longo do horizonte temporal de cinco anos e por braço comparador, conforme solicitação do DGITS. Essa apresentação incorpora as incertezas citadas na subseção 7.2.2. Considerações sobre a AIO do demandante (pg. 68). Além disso, corresponde a uma reorganização e simplificação da estrutura populacional do modelo do demandante, elaborada a partir de extrapolações da sua lógica original. Ressalta-se que, por esse motivo, as estimativas populacionais referentes à população em tratamento de manutenção (segundo ano em diante) apresentadas estão associadas a elevado grau de incerteza, uma vez que foram obtidas a partir da extração do número de pacientes remanescentes nos estados iniciais do modelo de Markov ao final de cada ciclo anual. Considerando que o modelo do demandante não foi concebido para estimar prevalência pontual, tais estimativas devem ser interpretadas como aproximações de caráter descritivo, não refletindo integralmente a dinâmica populacional incorporada na estrutura original do modelo.

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

- Cenário 1: custos de aquisição do edaravona incorporando progressão da doença.
- Cenário 2: custos de aquisição do edaravona incorporando progressão da doença e descontinuação do tratamento.

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

Assim como no modelo do demandante, cada coorte foi acompanhada até o ano de 2030, resultando nos seguintes períodos de seguimento: a primeira coorte, iniciada em 2026, foi acompanhada por cinco anos (2026 a 2030); a segunda coorte, iniciada em 2027, por quatro anos (2027 a 2030); a terceira, iniciada em 2028, por três anos (2028 a 2030); a quarta, iniciada em 2029, por dois anos (2029 a 2030); e a quinta coorte, iniciada em 2030, foi acompanhada por um ano.

A Tabela 30 descreve a população elegível baseada em demanda epidemiológica, calcula a partir de dados de incidência e prevalência da ELA no Brasil.

Tabela 30. Cálculo de população elegível conforme modelo do demandante (demanda epidemiológica – incidência e prevalência da ELA no Brasil)

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

Fonte: dossiê do demandante

Na Tabela 31 apresentada a seguir, os valores destacados em laranja representam os pacientes incidentes de cada ano, correspondentes ao início de cada coorte. Os valores em verde representam os pacientes prevalentes em uso do edaravona em anos subsequentes, oriundos das coortes incidentes de anos anteriores e que permanecem elegíveis ao tratamento segundo a progressão da doença, conforme modelo apresentado pelo demandante.

Tabela 31. Número de pacientes das coortes a cada ano

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

Fonte: elaboração própria

Dessa forma, o número total de pacientes em uso do edaravona em cada ano resulta da soma dos pacientes prevalentes provenientes das diferentes coortes (iniciadas nos anos anteriores), acrescida dos pacientes incidentes do respectivo ano. Esse quantitativo anual de pacientes tratados foi então utilizado para a estimativa dos custos de aquisição do edaravona, conforme Tabela 32 abaixo:

Tabela 32. Número de pacientes em uso de edaravona considerando apenas a progressão da doença

Edaravona	2026	2027	2028	2029	2030
1º ano de tratamento		344	432	519	608
2º ano de tratamento em diante	270	167	291	398	500

Fonte: elaboração própria

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

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

- o custo do 1º ciclo de tratamento, no valor de R\$ 3.124,66; e
- o custo dos ciclos subsequentes dentro do primeiro ano, estimados em 11,2 ciclos, cada um ao custo de R\$ 2.231,90.

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

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

Tabela 33. Custo estimado pelo parecerista para o tratamento com edaravona por fase de tratamento

Parâmetro	Nº de ampolas por ciclo	Nº de ciclos	Nº total de ampolas (1 ano)	Custo de 2 ampolas	Custo total estimado
Custo da fase inicial (1º ciclo de 28 dias)	28	1	28	R\$ 223,19	R\$ 3.124,66
Custo da fase de manutenção no 1º ano	20	11,2	224		R\$ 24.997,28
Custo total no 1º ano (fase inicial + manutenção)	28+20	1 + 11,2	252		R\$ 28.121,94
Custo anual a partir do 2º ano (apenas manutenção)	20	13,2	264		R\$ 29.461,08

Fonte: elaboração própria

Em relação à taxa de descontinuação, foi utilizada a mesma taxa de descontinuação aplicada no modelo do demandante (1,4% ao mês), corrigida para ano (18,15% ao ano). No cenário 2, a taxa de descontinuação foi aplicada sobre os pacientes prevalentes, conforme a Tabela 34:

Tabela 34. Número de pacientes em uso de edaravona considerando a progressão da doença e a taxa de descontinuação

Edaravona	2026	2027	2028	2029	2030
1º ano de tratamento		344	432	519	608
2º ano de tratamento em diante	270	137	238	326	409

Fonte: elaboração própria

Dessa forma, os custos de aquisição variaram entre R\$ 7.592.923,80 e R\$ 31.828.679,52 nos anos de 2026 a 2030 no cenário sem descontinuação e entre R\$ 7.592.923,80 e R\$ 29.147.721,24 no cenário com descontinuação.

O custo acumulado em 5 anos variou entre R\$ 93.810.774,42 (cenário com descontinuação) e R\$ 101.058.200,10 (sem descontinuação), conforme a Tabela 35 e a

Tabela 36:

Tabela 35. Custos de aquisição do edaravona considerando apenas a progressão da doença

Edaravona	2026	2027	2028	2029	2030
1º ano de tratamento	R\$ 7.592.923,80	R\$ 9.673.947,36	R\$ 12.148.678,08	R\$ 14.595.286,86	R\$ 17.098.139,52
2º ano de tratamento em diante	-	R\$ 4.920.000,36	R\$ 8.573.174,28	R\$ 11.725.509,84	R\$ 14.730.540,00
TOTAL	R\$ 7.592.923,80	R\$ 14.593.947,72	R\$ 20.721.852,36	R\$ 26.320.796,70	R\$ 31.828.679,52

Fonte: elaboração própria

Tabela 36. Custos de aquisição do edaravona considerando a progressão e a taxa de descontinuação

Edaravona	2026	2027	2028	2029	2030
1º ano de tratamento	R\$ 7.592.923,80	R\$ 9.673.947,36	R\$ 12.148.678,08	R\$ 14.595.286,86	R\$ 17.098.139,52
2º ano de tratamento em diante	-	R\$ 4.036.167,96	R\$ 7.011.737,04	R\$ 9.604.312,08	R\$ 12.049.581,72
TOTAL	R\$ 7.592.923,80	R\$ 13.710.115,32	R\$ 19.160.415,12	R\$ 24.199.598,94	R\$ 29.147.721,24

Fonte: elaboração própria

Referências

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

APÊNDICE 5 – Estimativa de recurso e custo de aquisição do edaravona após a Consulta Pública

Com base no novo preço proposto na CP nº 19/2026 e nos novos parâmetros populacionais baseados em demanda aferida propostos pelo demandante em sua contribuição, o parecerista estimou novos custos de desembolso/aquisição com o edaravona.

Custos de aquisição por pessoa/ano

Os custos de aquisição do edaravona, considerando a nova proposta comercial, foram descritos a seguir. A redução do preço da tecnologia para R\$ 212,03, que corresponde a um desconto de 5% no preço anterior, de 223,19, reduziria o custo de aquisição por pessoa/ano no primeiro ano de tratamento de R\$ 28.121,94 para R\$ 26.715,78. O custo do segundo ano em diante reduziria de R\$ 29.461,08 para R\$ 27.987,96.

Tabela 37. Custo estimado pelo parecerista para o tratamento com edaravona por fase de tratamento – preço com desconto					
Parâmetro	Nº de ampolas por ciclo	Nº de ciclos	Nº total de ampolas (1 ano)	Custo de 2 ampolas	Custo total estimado
Custo da fase inicial (1º ciclo de 28 dias)	28	1	28	R\$ 212,03	R\$ 2.968,42
Custo da fase de manutenção no 1º ano	20	11,2	224		R\$ 23.747,36
Custo total no 1º ano (fase inicial + manutenção)	28+20	1 + 11,2	252		R\$ 26.715,78
Custo anual a partir do 2º ano (apenas manutenção)	20	13,2	264		R\$ 27.987,96

Fonte: elaboração própria

Demanda epidemiológica baseada nos dados de incidência e prevalência

A fim de comparar os resultados com aqueles obtidos anteriormente à CP, o parecerista estimou os custos de desembolso com base nos parâmetros populacionais epidemiológicos descritos na subseção 7.2.1 e no Apêndice 4 deste Relatório. Os custos foram estimados sob duas perspectivas de análise: considerando exclusivamente a progressão da doença e considerando, adicionalmente, a taxa de descontinuação do tratamento, conforme apresentado nas Tabelas a seguir.

Tabela 38. Custos de aquisição do edaravona com base em demanda epidemiológica e novo preço proposto pelo demandante (considerando apenas a progressão da doença)

Edaravona	2026	2027	2028	2029	2030
<i>1º ano de tratamento</i>	R\$ 7.213.260,60	R\$ 9.190.228,32	R\$ 11.541.216,96	R\$ 13.865.489,82	R\$ 16.243.194,24
<i>2º ano de tratamento em diante</i>	R\$ 0,00	R\$ 4.673.989,32	R\$ 8.144.496,36	R\$ 11.139.208,08	R\$ 13.993.980,00
TOTAL	R\$ 7.213.260,60	R\$ 13.864.217,64	R\$ 19.685.713,32	R\$ 25.004.697,90	R\$ 30.237.174,24

Fonte: elaboração própria

Tabela 39. Custos de aquisição do edaravona com base em demanda epidemiológica e novo preço proposto pelo demandante (considerando a progressão da doença e a taxa de descontinuação)

Edaravona	2026	2027	2028	2029	2030
<i>1º ano de tratamento</i>	R\$ 7.213.260,60	R\$ 9.190.228,32	R\$ 11.541.216,96	R\$ 13.865.489,82	R\$ 16.243.194,24
<i>2º ano de tratamento em diante</i>	R\$ 0,00	R\$ 3.825.660,26	R\$ 6.666.270,27	R\$ 9.117.441,81	R\$ 11.454.072,63
TOTAL	R\$ 7.213.260,60	R\$ 13.015.888,58	R\$ 18.207.487,23	R\$ 22.982.931,63	R\$ 27.697.266,87

Fonte: elaboração própria

Considerando apenas a progressão da doença, o custo de desembolso acumulado em 5 anos foi estimado em R\$ 96.005.063,70; quando incorporada a taxa de descontinuação, esse valor cai para R\$ 89.116.834,91. Em comparação ao preço anterior, a economia acumulada no mesmo período alcança, respectivamente, R\$ 5.053.136,40 e R\$ 4.693.939,51 nas duas perspectivas de análise.

Demanda aferida baseada nos códigos CID-10 do grupo G12

Os custos de desembolso também foram estimados com base no novo cálculo de população elegível elaborado pelo demandante por meio de demanda aferida, fundamentado nos códigos CID-10 do grupo G12, conforme descrito na subseção 14.1.2 deste Relatório. Na Tabela a seguir, os valores destacados em laranja correspondem aos pacientes que iniciariam o primeiro ano de tratamento em cada período, representando o início de cada coorte. Os valores em verde referem-se aos pacientes em tratamento de manutenção com edaravona nos anos subsequentes, provenientes das coortes incidentes de anos anteriores e que permanecem elegíveis ao tratamento de acordo com a progressão da doença, conforme as probabilidades de transição utilizadas no modelo apresentado pelo demandante.

Tabela 40. Número de pacientes das coortes a cada ano conforme demanda aferida

	2026	2027	2028	2029	2030
Coorte 1	636	394	183	76	29
Coorte 2		851	527	245	101
Coorte 3			1.067	661	307
Coorte 4				1.294	795
Coorte 5					1.503

Fonte: elaboração própria

Desse modo, foi estimado o número de pacientes em uso de edaravona, também considerando duas perspectivas de análises, conforme descrito nas Tabelas a seguir.

Tabela 41. Número de pacientes em uso de edaravona considerando apenas a progressão da doença (demanda aferida - códigos CID)

Edaravona	2026	2027	2028	2029	2030
1º ano de tratamento	636	851	1.067	1.284	1.503
2º ano de tratamento em diante		394	710	982	1.232

Fonte: elaboração própria

Tabela 42. Número de pacientes em uso de edaravona considerando a progressão da doença e a taxa de descontinuação (demanda aferida - códigos CID)

Edaravona	2026	2027	2028	2029	2030
1º ano de tratamento	636	851	1.067	1.284	1.503
2º ano de tratamento em diante		322	581	803	1.008

Fonte: elaboração própria

Desse modo, os custos de desembolso segundo as duas perspectivas de análise foram descritos a seguir. Os custos totais de desembolso em cinco anos considerando a demanda aferida foram estimados em R\$ 235.553.032,26 (desconsiderando a descontinuação do tratamento) e R\$ 218.915.462,22 (incorporando o parâmetro de descontinuação).

Tabela 43. Custos de aquisição do edaravona com base em demanda aferida e novo preço proposto pelo demandante (considerando apenas a progressão da doença)

Edaravona	2026	2027	2028	2029	2030
<i>1º ano de tratamento</i>	R\$ 16.991.236,08	R\$ 22.735.128,78	R\$ 28.505.737,26	R\$ 34.303.061,52	R\$ 40.153.817,34
<i>2º ano de tratamento em diante</i>	R\$ 0,00	R\$ 11.027.256,24	R\$ 19.871.451,60	R\$ 27.484.176,72	R\$ 34.481.166,72
TOTAL	R\$ 16.991.236,08	R\$ 33.762.385,02	R\$ 48.377.188,86	R\$ 61.787.238,24	R\$ 74.634.984,06

Fonte: elaboração própria

Tabela 44. Custos de aquisição do edaravona com base em demanda aferida e novo preço proposto pelo demandante (considerando a progressão da doença e a taxa de descontinuação)

Edaravona	2026	2027	2028	2029	2030
<i>1º ano de tratamento</i>	R\$ 16.991.236,08	R\$ 22.735.128,78	R\$ 28.505.737,26	R\$ 34.303.061,52	R\$ 40.153.817,34
<i>2º ano de tratamento em diante</i>	R\$ 0,00	R\$ 9.012.123,12	R\$ 16.261.004,76	R\$ 22.474.331,88	R\$ 28.211.863,68
TOTAL	R\$ 16.991.236,08	R\$ 31.747.251,90	R\$ 44.766.742,02	R\$ 57.044.551,20	R\$ 68.365.681,02

Fonte: elaboração própria

Ressalta-se que as estimativas populacionais referentes ao tratamento de manutenção (segundo ano em diante) estão sujeitas a elevado grau de incerteza, uma vez que foram obtidas por meio da extração do número de pacientes remanescentes nos estados iniciais do modelo de Markov ao final de cada ciclo anual. Tal incerteza decorre fundamentalmente do fato de que essas estimativas são inteiramente dependentes das probabilidades de transição utilizadas pelo demandante. Como o modelo do demandante não foi concebido para estimar prevalência pontual, os valores apresentados devem ser interpretados exclusivamente como aproximações de caráter descritivo, não refletindo integralmente a dinâmica populacional incorporada na estrutura original do modelo.

ANEXO 1 – Busca estratégica do demandante

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

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

