Parecer Técnico-Científico

Bylvay®(odevixibate) no tratamento de prurido colestático da síndrome de Alagille

Ipsen

ORIGIN HEALTH

Projeto nº 02.10.2353
13 de março de 2026

Parecer Técnico-Científico

Bylvay®(odevixibate) no tratamento de prurido colestático da síndrome de Alagille

Elaborado por ORIGIN Health em suporte ao formulário de pedido de incorporação de Bylvay® (odevixibate), conforme solicitação da Ipsen, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – Março de 2026

Parecer Técnico-Científico

TÍTULO: Bylvay®(odevixibate) no tratamento de prurido colestático da síndrome de Alagille

ÓRGÃO FINANCIADOR: Ipsen

AUTORES: Luila Clicia[1], Leticia Dias[2], Lucas de Vasconcelos Fahham[3], Gabriel Marasco[4] e Laura Murta[5]

REVISORES: Bruna Mattos[6], Vanessa Fabrício[7], Leandro Alves[8]

[1] Farmacêutica, analista de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health;
[2] Farmacêutica, líder de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health;
[3] Bach. em matemática aplicada, consultor de Economic Modelling na ORIGIN Health;
[4] Biomédico, líder de Economic Modelling na ORIGIN Health;
[5] Biomédica, *head* da unidade de Health Economics na ORIGIN Health.
[6] Biomédica, gerente médica na Ipsen.
[7] Médica, diretora médica na Ipsen.
[8] Biólogo, *head* de Health Economics na Ipsen.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Resumo executivo

Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

Contexto: A síndrome de Alagille (ALGS) é uma doença ultrarrara, multissistêmica e autossômica dominante e que se manifesta muito precocemente na vida dos pacientes acometidos. Apesar de apresentar-se de forma clinicamente variável, 95% dos pacientes apresentam colestase hepática, que se traduz em prurido generalizado, presente em cerca de 80% dos pacientes, dos quais 45% apresentam a forma grave. O prurido se encontra associado a lesões cutâneas secundárias a danos à pele (sangramento ou cicatrizes), distúrbios do sono e alterações de humor, com impacto entre 59% e 82% da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos pacientes com ALGS. Atualmente no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), não há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o manejo de pacientes com ALGS, sendo aqueles com prurido tratados com medidas de suporte, voltadas à estabilização clínica e ao controle dos sintomas com medicamentos inespecíficos que apresentam eficácia limitada ou, nos casos mais graves, sendo encaminhados ao tratamento cirúrgico ou transplante hepático. Estudos sobre a história natural da doença estimam que entre 60% a 76% dos pacientes com ALGS passam por transplante hepático até a idade adulta, sendo a maioria (75%) realizados durante a infância e antes dos cinco anos de idade. Mais recentemente, foram desenvolvidos os inibidores do transportador de ácidos biliares ileal (IBAT), que possuem como racional de ação a interrupção da recirculação do ácido biliar, uma vez que os IBAT são responsáveis por 95% da reabsorção intestinal desses ácidos. Dessa forma, os inibidores de IBAT aumentam a excreção do ácido biliar acumulado, reduzindo seus níveis séricos. A literatura aponta associação entre essa redução e melhora importante do prurido em pacientes com ALGS. Assim, pode-se afirmar que os inibidores de IBAT levam à melhora do principal sintoma da ALGS. Adicionalmente, ao reduzir os ácidos biliares tóxicos no fígado, há menor exposição hepática, redução dor processo inflamatório e do processo fibrinogênico, resultando em menor morbidade hepática. Nesse cenário, surge o Bylvay® (odevixibate), um inibidor reversível, potente e seletivo da IBAT, que atua localmente no íleo distal, reduzindo a recaptação de ácidos biliares e aumentando a liberação de tais ácidos através do colón, ocasionando a redução da concentração de ácidos biliares no plasma, e por consequência, redução do prurido. Dessa forma, Bylvay® (odevixibate), um inibidor de IBAT, apresenta-se como uma opção terapêutica específica para o tratamento de prurido colestático em pacientes (12 meses ou mais) com ALGS no contexto do SUS.

Título/pergunta: Bylvay® (odevixibate) é eficaz e seguro no tratamento de prurido colestático em pacientes (com 12 meses ou mais de idade) com ALGS?

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

População-alvo: Pacientes (com 12 meses ou mais de idade) que apresentam prurido colestático decorrente da síndrome de ALGS.

Tecnologia: Bylvay® (odevixibate).

Comparadores: Sem restrição de comparador.

Local de utilização da tecnologia: Domiciliar

Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS): Bylvay® (odevixibate) é recomendado pela agência internacional de ATS do Canadá (2025) para o tratamento do prurido colestático em pacientes com ALGS com idade ≥ 12 anos. Ainda em 2025, as agências de ATS da França e da Holanda recomendaram odevixibate para o tratamento de prurido colestático em pacientes com ALGS e com idade ≥6 meses.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até outubro de 2025 nas bases *The Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE via Pubmed e LILACS. Buscas

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foi incluído um artigo que reportou um ensaio clínico randomizado (ECR) de fase III, duplo-cego e controlado por placebo denominado ASSERT. Assim, observou-se que em pacientes com ALGS e prurido colestático, o uso de odevixibate levou a redução significativa do prurido e da concentração sérica de ácidos biliares, quando comparado ao placebo. É importante destacar que tais resultados foram precoces, sendo observados já a partir da semana quatro. Adicionalmente, o uso de odevixibate levou a resultado significativamente superior em relação ao sono, com proporção significativamente menor de dias dormindo com o cuidador, de pacientes com dias com necessidade de ser acalmado e com tempo diurno com escore de cansaço também significativamente menor frente ao grupo placebo. Em termos de segurança, odevixibate foi considerado tolerável frente ao placebo, com a maioria dos eventos adversos emergentes do tratamento (EAET) de gravidade leve a moderada. Os EAETs mais frequentes foram diarreia, pirexia, COVID e dor abdominal.

Qualidade da evidência:

Desfecho	Classificação
ECR	
Escore de arranhão ObsRO PRUCISION (avaliação de prurido)	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Concentração sérica de ácidos biliares	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Sono	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Qualidade de vida relacionada à saúde	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Desfechos reportados pelo cuidador	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Segurança	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

Síntese de informações econômicas: Este relatório avaliou, sob a perspectiva do SUS, a custo-efetividade e o impacto orçamentário da incorporação do odevixibate para tratamento de prurido colestático em pacientes 12 meses ou mais com Síndrome de Alagille (ALGS), comparando-o ao melhor cuidado de suporte (BSC). A análise de custo-utilidade foi estruturada em modelo de Markov com horizonte de vida inteira e desconto de 5% para custos e desfechos, estimando benefícios em anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ) e anos de vida (AV). No cenário base, o odevixibate gerou ganhos clínicos relevantes (incremento de 3,58 AVAQ e 3,54 AV; aproximadamente quatro anos adicionais de sobrevida), com incremento de custos (R$ 47,2 milhões), resultando em RCUI de R$ 13,17 milhões por AVAQ ganho (e RCEI de R$ 13,32 milhões por AV ganho). Em cenários alternativos com custo anual fixo via acordo de compartilhamento de risco, os resultados variaram: o cenário alternativo I levou a RCUI para R$ 10,92 milhões por AVAQ, enquanto o alternativo II reduziu a RCUI para R$ 5,28 milhões por AVAQ. Na análise de impacto orçamentário (horizonte de 5 anos, sem desconto), a incorporação implicou incrementos: no cenário base, impacto incremental acumulado de R$ 2,92 bilhão (com crescimento anual de R$ 491,9 milhões no primeiro ano para R$ 690,76 milhões no quinto), reduzindo para R$ 2,23 bilhão no alternativo I e R$ 1,08 bilhões no alternativo II.

Considerações finais: Bylvay® (odevixibate) é uma opção eficaz e segura para tratamento de prurido colestático em pacientes com 12 meses ou mais de idade com ALGS no contexto do SUS, mostrando-se capaz de alcançar reposta redução significativa do prurido e dos níveis séricos de ácidos biliares, com melhora significativa do sono em relação ao grupo placebo.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Sumário

Parecer Técnico-Científico 3
Resumo executivo 4
Sumário 6
Lista de siglas e abreviações 10
Lista de tabelas 11
Lista de figuras 13
1. Contexto 14
1.1 Objetivo do parecer 14
1.2 Identificação da proposta 14
1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico 14
2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia 16
2.1 Visão geral da doença 16
2.2 Epidemiologia 16
2.3 Manifestações clínicas 17
2.3.1 Manifestações hepáticas 18
2.3.2 Manifestações extra-hepáticas 19
2.4 Diagnóstico 20
2.5 Impacto da doença 21
2.6 Tratamento 23
2.7 Necessidades médicas não atendidas 23
3. Descrição da tecnologia proposta 26
3.1 Ficha Técnica 26
3.2 Mecanismo de ação 27
3.3 Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) 28
3.4 Posicionamento no mercado atual 28
4. Descrição das tecnologias alternativas 29
5. Evidências científicas 30
5.1 Questão do Estudo 30
5.1.1 Intervenção 30
5.1.2 População 30
5.1.3 Comparação 30

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

5.2 Estratégia de busca 31
5.2.1 Fontes de dados 31
5.2.2 Vocabulário controlado 31
5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos 35
5.4 Seleção e extração 36
5.4.1 Avaliação do risco de viés 36
5.4.2 Qualidade da evidência 37
5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança) 37
5.5.1 Descrição dos estudos selecionados 38
5.6 Avaliação da qualidade da evidência 51
5.7 Outras evidências 52
6. Avaliação econômica 55
6.1 Objetivo 55
6.2 Métodos 55
6.2.1 População de interesse 55
6.2.2 Perspectiva 55
6.2.3 Intervenção e comparadores 55
6.2.4 Desfechos considerados 56
6.2.5 Estrutura do modelo 57
6.2.6 Horizonte temporal 58
6.2.7 Taxa de desconto 59
6.2.8 Parâmetros clínicos 59
6.2.9 Parâmetros de utilidade 67
6.2.10 Proposta de acordo de compartilhamento de risco 68
6.2.11 Parâmetros de custo 71
6.2.12 Análise de sensibilidade 79
6.2.13 Resumo das principais características do modelo 80
6.3 Resultados 81
6.3.1 Cenário base 81
6.3.2 Cenário alternativo I 81
6.3.3 Cenário alternativo II 82
6.3.4 Análise de sensibilidade determinística 83
6.3.5 Análise de sensibilidade probabilística 84
7. Impacto orçamentário 88

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

7.1 Objetivo 88
7.2 Métodos 88
7.2.1 Estrutura do modelo de impacto orçamentário 89
7.2.2 Definição da população 90
7.2.3 Perspectiva 90
7.2.4 Intervenção e comparadores 90
7.2.5 Taxa de desconto 90
7.2.6 Horizonte temporal 90
7.2.7 Definição de população de interesse 90
7.2.8 Participação de mercado 93
7.2.9 Custos – Cenário base 94
7.2.10 Custos – Cenário alternativo I 94
7.2.11 Custos – Cenário alternativo II 94
7.2.12 Análise de cenários 95
7.2.13 Resumo das principais características do modelo 95
7.3 Resultados 96
7.3.1 Cenário base 96
7.3.2 Análise de sensibilidade – Cenário base 96
7.3.3 Cenário alternativo I 97
7.3.4 Análise de sensibilidade – Cenário alternativo I 98
7.3.5 Cenário alternativo II 98
7.3.6 Análise de sensibilidade – Cenário alternativo II 99
8. Considerações finais 100
9. Referências bibliográficas 102
ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – BYLVAY® 110
ANEXO 2. PREÇO - BYLVAY® 111
ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS 112
ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS 113
ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS 114
ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE 115
ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE 116
ANEXO 8. MICROCUSTEIO 117
ANEXO 9. PARÂMETROS AVALIADOS EM ANÁLISE DE SENSIBILIDADE 124
ANEXO 10. CÁLCULO DA PREVALÊNCIA DE ALGS A PARTIR DE COORTES SIMULADOS 127

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Lista de siglas e abreviações

ALGS	Síndrome de Alagille
ALT	Alanina aminotransferase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST	Aspartato aminotransferase
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
CaGIC	*Caregiver Global Impression of Change*
CGIC	*Clinician Global Impression of Change*
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
EAET	Evento adverso emergente do tratamento
ECR	Ensaio clínico randomizado
FDA	*Food and Drug Administration*
GGT	Gama-glutamiltransferase
GIC	*Global Impression of Change*
GRADE	*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*
IBAT	Transportador de ácidos biliares ileal
IC	Intervalo de confiança
INR	Razão normal internacional
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
ObsRO	*Observer-reported outcome*
OR	*Odds ratio*
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PEdsQL	*Paediatric Quality of Life Inventory*
PGIC	*Patient Global Impression of Change*
PRO	Desfecho reportado pelo paciente
QALYs	Anos de vida ajustados pela qualidade
QVRS	Qualidade de vida relaciona à saúde
RoB 2.0	*Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0*
SUS	Sistema Único de Saúde
USD	Dólar americano

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Lista de tabelas

Tabela 1. Ficha técnica de Bylvay® (odevixibate). 26
Tabela 2. Questão estruturada no formato PICO. 30
Tabela 3. Termos utilizados nas estratégias de busca. 32
Tabela 4. Estratégias de busca. 34
Tabela 5. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo. 36
Tabela 6. Estudo incluído para análise. 38
Tabela 7. Resumo do artigo incluído. 39
Tabela 8. Desfechos reportados pelo paciente. 48
Tabela 9. Desfechos de segurança. 49
Tabela 10. Classificação da qualidade das evidências 51
Tabela 11. Desfechos de segurança. 53
Tabela 12. Peso médio dos pacientes por sexo e idade (em kg). 59
Tabela 13. Taxa de resposta ao tratamento (na semana 24) 61
Tabela 14. Probabilidade de descontinuação do tratamento (por ciclo). 61
Tabela 15. Probabilidades de transição entre estados de saúde 62
Tabela 16. Taxa de complicações relacionadas ao Tx. 63
Tabela 17. Escores AIC e BIC para extrapolação da mortalidade em pacientes não respondedores com ALGS. 65
Tabela 18. Resumo dos parâmetros de mortalidade utilizados no modelo. 66
Tabela 19. Probabilidade de eventos relacionados à ALGS. 66
Tabela 20. Eventos adversos. 67
Tabela 21. Valores de utilidade. 68
Tabela 22. Apresentações de odevixibate. 72
Tabela 23. Dosagem recomendada (dose nominal de 120 mcg/kg/dia). 72
Tabela 24. Custo de tratamento por ciclo e por ano utilizados no modelo econômico. 73
Tabela 25. Proporção de pacientes em uso de medicamentos que compõe o BSC. 75
Tabela 26. Custo de aquisição dos medicamentos que compõe o BSC. 76
Tabela 27. Custos de acompanhamento por estado de saúde. 76
Tabela 28. Custos relacionados ao transplante hepático. 77
Tabela 29. Custo de eventos relacionados à ALGS e custo de fim da vida. 78
Tabela 30. Custo de manejo de eventos adversos 79
Tabela 31. Resumo das principais características do modelo 80

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Tabela 32. Resultado da análise de custo-efetividade – Cenário base. 81
Tabela 33. Resultados da análise de custo-efetividade – Cenário alternativo I. 82
Tabela 34. Resultados da análise de custo-efetividade – Cenário alternativo II. 82
Tabela 35. Parâmetros utilizados para definição do funil de pacientes. 92
Tabela 36. Projeção da população elegível a iniciar o tratamento entre 2027 e 2031. 92
Tabela 37. Limite inferior e superior da população elegível (2027-2031). 92
Tabela 38. Participação de mercado de odevixibate nos diferentes cenários propostos. 93
Tabela 39. Custo anual de tratamento por tratamento e ano de acompanhamento. 94
Tabela 40. Resumo das principais características do modelo..... 95
Tabela 41. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário base (em R$)..... 96
Tabela 42. Resultados da análise de sensibilidade – cenário base (Incremental total em 5 anos – R$) 97
Tabela 43. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário alternativo I (em R$). 97
Tabela 44. Resultados da análise de sensibilidade – cenário alternativo I (Incremental total em 5 anos – R$)..... 98
Tabela 45. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário alternativo II (em R$). ... 98
Tabela 46. Resultados da análise de sensibilidade – cenário alternativo II (Incremental total em 5 anos – R$)..... 99

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Lista de figuras

Figura 1. Manifestações multissistêmicas da ALGS..... 18
Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos clínicos..... 38
Figura 3. Efeito de odevixibate no escore de arranhão ObsRO. 44
Figura 4. Efeito de odevixibate na concentração sérica de ácidos biliares..... 45
Figura 5. Variação do sono a partir do *baseline* até semanas 21 a 24 segundo reportado pelos cuidadores de acordo com diferentes parâmetros..... 46
Figura 6. Representação esquemática da estrutura do modelo..... 58
Figura 7. Curva de sobrevida de pacientes com ALGS. 64
Figura 8. Projeção da sobrevida a partir dos diversos modelos paramétricos avaliados. 65
Figura 9. Diagrama de tornado. 83
Figura 10. Plano de custo-efetividade – Cenário base. 85
Figura 11. Curva de aceitabilidade – Cenário base. 86
Figura 12. Estrutura do modelo. 89
Figura 13. Análise de risco de viés segundo a ferramenta RoB 2.0 113

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

1. Contexto

1.1 Objetivo do parecer

Bylvay® (odevixibate) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Síndrome de Alagille (ALGS)
Tratamento de prurido colestático em pacientes com 12 meses ou mais com ALGS.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade de Bylvay® (odevixibate) no tratamento de prurido colestático em pacientes com 12 meses ou mais com ALGS.

1.2 Identificação da proposta

☒ Incorporação

☐ Nova apresentação de medicamento já disponível

1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A ALGS é uma doença autossômica dominante multissistêmica ultrarrara, cujo comprometimento hepático, causando colestase e prurido, leva a importante carga da doença tanto em pacientes quanto em cuidadores. (1–6) O prurido é o principal sintoma em pacientes com ALGS, sendo grave e debilitante da colestase e a principal indicação para transplante hepático. (3,5,7) Essa manifestação se encontra associada a lesões cutâneas por escoriação, distúrbios do sono e alterações de humor, podendo manifestar-se de forma precoce, entre o terceiro e o quarto mês de vida, e sendo considerado uma das manifestações mais graves das doenças hepáticas colestáticas. (5,8) Além dessas questões, o prurido possui impacto na qualidade de vida relaciona à saúde (QVRS), com impacto em fatores fisiológicos, psicossociais e comportamentais associados, atividades escolares e sociais da criança. (3,9)

Atualmente, no Sistema Único de Saúde (SUS) não há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o manejo de pacientes com ALGS, sendo aqueles com prurido tratados

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

com medidas de suporte e medicamentos não específicos que apresentam eficácia limitada ou, nos casos mais graves, sendo encaminhados ao tratamento cirúrgico ou transplante hepático. Ou seja, é possível afirmar que não há terapias disponíveis e indicadas para ALGS no SUS. (3,10)

Atualmente, terapias específicas como os inibidores do transportador de ácidos biliares ileal (IBAT) foram desenvolvidos e são o único tratamento disponível para o manejo de pacientes com ALGS e prurido. Tais terapias são recomendadas por *guideline* internacional para essa população. (10)

Assim, existe uma necessidade médica não atendida no SUS de manejo adequado, eficaz e seguro do prurido colestático em pacientes (12 meses ou mais) com ALGS. Nesse cenário, Bylvay® (odevixibate), um inibidor de IBAT, apresenta-se como uma opção terapêutica para essa população.

Dessa forma, o objetivo desse dossiê é fornecer evidências necessárias para suportar a incorporação de Bylvay® (odevixibate) para o tratamento de prurido colestático em pacientes com 12 meses ou mais com ALGS no SUS.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia

2.1 Visão geral da doença

A ALGS é uma doença ultrarrara autossômica dominante multissistêmica que afeta principalmente o fígado e tipicamente manifesta-se nos primeiros três meses de vida do paciente. (3) Dois genes estão relacionados com a doença: o *JAGGED1* e o *NOTCH2*. Entre os pacientes com ALGS, 94,3% apresentam variações ou deleções do gene *JAGGED1*, enquanto 2,5% apresentam mutações no *NOTCH2*. (7)

Clinicamente, a ALGS possui manifestação variável, inclusive entre indivíduos da mesma família. Dentre as manifestações principais estão as malformações cardíacas, as disfunções renais, as alterações esqueléticas, as manifestações hematológicas, as faces dismórficas, as alterações vasculares e as manifestações hepáticas. Dentre essas últimas, destaca-se que pacientes com ALGS podem apresentar acúmulo de ácidos biliares no fígado, o que também pode resultar em níveis elevados de tais ácidos no sangue. Tal acúmulo no fígado pode causar danos hepáticos progressivos, enquanto os níveis elevados de ácidos biliares no sangue estão associados ao prurido intenso. (1) Consequentemente, o prurido é um sintoma debilitante e pode causar escoriações e problemas de sono, o que pode reduzir a qualidade de vida tanto dos pacientes com ALGS quanto de seus familiares e cuidadores. O prurido relacionado a colestase, presente em até 88% dos pacientes com ALGS, constitui uma das manifestações mais incapacitantes da doença e representa a principal indicação de transplante hepático na população com ALGS. (1,3,7) O diagnóstico pode ser estabelecido com base em critérios clínicos definidos, podendo ser posteriormente confirmado por meio de teste genético. (2,11)

2.2 Epidemiologia

No Brasil, doenças com incidência de até um caso em cada 50.000 pessoas são consideradas ultrarraras. (12) Diante disso, a ALGS é considerada uma doença ultrarrara, uma vez que se estima que sua incidência seja de aproximadamente de um caso para cada 30.000 a 50.000 nascimentos. (5) É importante destacar que a literatura científica disponível para ALGS, inclusive em termos de epidemiologia, é extremamente limitada pela raridade da doença e pela

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

variabilidade dos sintomas. Isso se dá tanto no cenário nacional quanto no internacional e pode ser agravado ainda pela ausência de um código de Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão específico para a doença, levando ao subdiagnóstico, classificação errônea e dificuldade de identificação de pacientes elegíveis aos estudos.

Vandriel *et al.*, 2023 (7) observaram a história natural da ALGS em pacientes pediátricos (N = 1.433) nascidos entre janeiro de 1997 e agosto de 2019, em 29 países, em um estudo retrospectivo multicêntrico denominado *Global ALagille Alliance* (GALA). A sobrevida dos pacientes relatada aos cinco, dez e 18 anos para toda a coorte de ALGS foi de 92,8%, 91,2% e de 88,1%. As principais causas de óbito foram: complicações hepáticas, incluído transplante (22%), complicações cardíacas (18%), insuficiência de múltiplos órgãos (15%) e complicações vasculares não cardíacas (15%). A mediana de idade ao óbito entre os 108 casos relatados foi de 2,6 anos. (7)

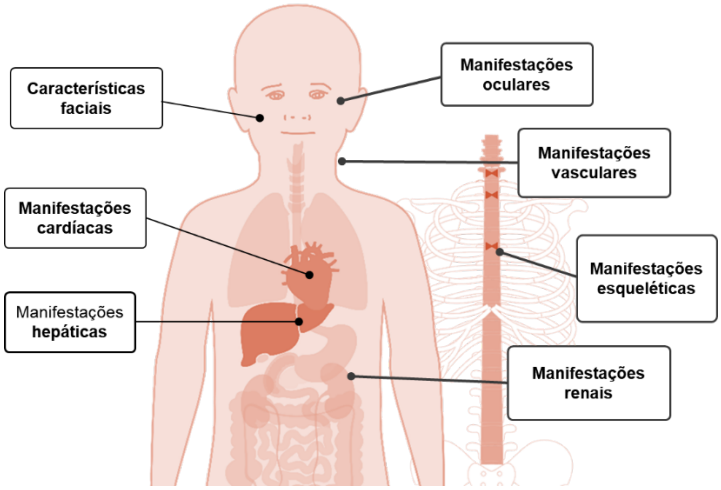
O *Brazilian Alagille Syndrome Study* (BASS), estudo observacional multicêntrico retrospectivo conduzido em 14 centros de referência nacionais, incluindo 120 crianças com diagnóstico clínico e/ou genético confirmado, contextualiza a epidemiologia e a história natural da ALGS no Brasil. A idade média ao diagnóstico foi de 17,8 meses, refletindo início precoce da doença hepática. As manifestações mais frequentes foram fácies característica (89,1%), icterícia em qualquer idade (87,5%), colestase neonatal (79,2%) e prurido (85%), evidenciando elevada carga sintomática desde os primeiros meses de vida. Durante o período avaliado, 30,0% dos pacientes foram submetidos a transplante hepático e 6,7% evoluíram para óbito, resultando em sobrevida com fígado nativo cumulativa de 63,3%, considerando eventos competitivos. (13)

2.3 Manifestações clínicas

As mutações nos genes JAG1 e NOTCH2 em pacientes com ALGS levam à disfunção da via de sinalização NOTCH, fundamental para o desenvolvimento de múltiplos órgãos. Como resultado, há comprometimento da diferenciação e morfogênese dos ductos biliares, desenvolvimento cardíaco, vertebral, ocular, renal e facial. Isso resulta em colestase, malformações cardíacas congênitas (principalmente envolvendo as artérias pulmonares), vértebras em forma de borboleta, anormalidades oftalmológicas (mais comumente embriotóxon posterior) e características faciais típicas. Também podem ocorrer anormalidades renais, atraso no crescimento, alterações comportamentais, esplenomegalia, alterações retinianas e anormalidades vasculares (Figura 1). (14)

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Figura 1. Manifestações multissistêmicas da ALGS.



Fonte: adaptado de Mašek, 2017. (15) ALGS: Síndrome de Alagille.

2.3.1 Manifestações hepáticas

Dentre as manifestações hepáticas, a colestase persistente ocorre na maioria dos casos, aproximadamente 95%. Os pacientes geralmente apresentam testes de função hepática alterados (aumento da bilirrubina total e direta), aumento da concentração de ácidos biliares no soro, prurido (muitas vezes intenso), fraturas, xantomas, progressão para cirrose com hipertensão portal, deficiência de vitaminas lipossolúveis e atraso no crescimento. (2)

O atraso no crescimento na ALGS apresenta etiologia multifatorial, envolvendo fatores genéticos, metabólicos e nutricionais, e está estreitamente relacionado à colestase crônica e ao estado de desnutrição frequentemente observados nesses pacientes. Esses fatores decorrem, principalmente, da má absorção de gorduras, aumento das necessidades energéticas e de macronutrientes. (11,16) Tais comprometimentos podem persistir mesmo após a realização do transplante hepático. Problemas de crescimento afetam o desenvolvimento da criança, caracterizados por ossos menores, articulações mais fracas e redução do crescimento e da altura em comparação com crianças da mesma faixa etária, podendo persistir e apresentar essas disparidades de crescimento mesmo após o transplante de fígado. (3)

Destaca-se que o prurido é um sintoma comum, grave e debilitante da colestase, sendo reconhecido como uma das principais indicações para transplante de fígado. (3) Além disso, o

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

prurido intenso é considerado uma das piores manifestações das doenças hepáticas colestáticas, podendo surgir precocemente. (8) Em uma coorte multinacional, conduzida em 29 países, incluindo nações da América do Sul, que avaliou 1.433 crianças com ALGS, observou-se que 74% dos pacientes apresentaram prurido, com mediana de idade de início de 12 meses. (7) Esses achados são corroborados por uma revisão sistemática, que identificou uma prevalência de prurido variando entre 59% e 88%, sendo que até 45% dos pacientes apresentaram prurido grave. O sintoma manifestou-se predominantemente durante os primeiros dez anos de vida. (5)

Em coortes internacionais de pacientes ALGS submetidos a transplante hepático, observa-se que a mediana de idade no momento do procedimento foi de 2,8 anos, sendo que 72% dos transplantes ocorreram nos primeiros cinco anos de vida, reforçando a natureza precoce e progressiva da doença hepática. As principais indicações para transplante foram complicações da colestase persistente (72%), incluindo prurido intratável, falha de crescimento, xantomas, doença óssea metabólica e/ou deficiência de vitaminas lipossolúveis, seguidas por manifestações de hipertensão portal (30%), como ascite ou varizes. Mais da metade dos pacientes (53%) apresentava múltiplas indicações concomitantes, evidenciando sobreposição de desfechos clínicos graves. Entre aqueles transplantados por hipertensão portal, 39% também apresentavam prurido como indicação associada. Observou-se ainda que a hipertensão portal como indicação primária foi mais frequente em pacientes mais velhos (mediana de 4,2 *versus* 2,5 anos; p-valor=0,001), sugerindo progressão da doença para estágios de descompensação portal ao longo da evolução natural. (7) Ainda, a escassez de ductos biliares é observada em 60% dos pacientes com menos de seis meses de idade. No entanto, é mais frequente em pacientes mais velhos, sendo observada em 95% dos lactentes com mais de seis meses. A colestase persistente e o dano hepatocelular progressivo, que evoluem para cirrose e insuficiência hepática ao longo do tempo, afetam cerca de 15% dos casos, os quais necessitam de transplante hepático como último recurso para a sobrevivência. (2)

2.3.2 Manifestações extra-hepáticas

Manifestações cardiovasculares estão presentes em entre 90% e 97% dos casos de ALGS. A vasculatura pulmonar é caracteristicamente acometida nesses casos, sendo a estenose pulmonar periférica o achado mais comum (presente em 67% dos casos de ALGS).(17) A tetralogia de Fallot é a malformação cardíaca complexa mais comum (presente em 7% a 16% dos casos). A ocorrência de outros defeitos cardíacos, em ordem decrescente de frequência,

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

inclui comunicação interventricular, comunicação interatrial, estenose aórtica e coarctação da aorta. (17,18)

As vértebras torácicas em forma de borboleta são a anormalidade esquelética mais comum. Elas geralmente ocorrem devido à formação de fendas malformadas nos corpos vertebrais. Aproximadamente 33% a 93% dos casos apresentam vértebras em forma de borboleta. (2)

Devido à colestase e/ou à formação defeituosa dos ossos, há uma probabilidade muito alta de fraturas em ossos longos. Um estudo retrospectivo relatou que 28% dos casos de ALGS, com idade média de cinco anos, apresentaram fraturas, principalmente, nos membros inferiores. (19)

As características faciais são uma das manifestações de ALGS que mais se destacam. Essas características faciais anormais incluem testa proeminente, olhos profundamente posicionados e amplamente espaçados (hipertelorismo), inclinação ascendente das fendas palpebrais, ponte nasal achatada, nariz com ponta arredondada e volumosa, orelhas grandes e proeminentes, mandíbula saliente (prognatismo) e queixo pontudo, resultando em uma aparência facial triangular. (2,14)

2.4 Diagnóstico

A maioria dos casos é diagnosticada na infância, especialmente em pacientes com manifestações hepáticas ou cardíacas graves. Não há predomínio claro entre os sexos. O diagnóstico da ALGS é estabelecido quando o indivíduo apresenta pelo menos três das sete principais manifestações clínicas associadas à doença: deformidades esqueléticas, anormalidades oculares, colestase hepatocelular, malformação cardíaca, traços faciais típicos, anormalidades renais e malformações vasculares. Os marcadores bioquímicos de colestase, incluindo ácidos biliares séricos, bilirrubina, colesterol, gama-glutamiltransferase (GGT) e fosfatase alcalina, costumam apresentar-se acentuadamente elevados, frequentemente superando os níveis observados nos marcadores de lesão hepatocelular, como a alanina aminotransferase (ALT) e a aspartato aminotransferase (AST). (11,20) Além disso, indivíduos que possuam um parente de primeiro grau afetado e que não preencham integralmente os critérios clínicos, mas apresentem uma ou mais manifestações características, também devem ser considerados portadores da ALGS. Em lactentes com menos de seis meses de idade, a escassez

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

de ductos biliares pode não estar evidentemente presente, e, em alguns casos, pode ocorrer proliferação ductal, o que pode levar a um diagnóstico equivocado de atresia biliar. (20)

Trata-se de uma doença autossômica dominante, causada principalmente por variantes patogênicas em JAG1 (cerca de 89% dos casos) e, menos frequentemente, NOTCH2. No entanto, a frequência de mutações de novo é alta, em torno de 60% dos casos. A síndrome apresenta expressividade clínica altamente variável, mesmo entre membros da mesma família, o que impacta a identificação epidemiológica. Os principais achados são colestase (87% a 100%), cardiopatia congênita (70% a 97%), faces característica (88% a 96%), anomalias vertebrais (40% a 71%) e embriotoxon posterior (58% a 78%).

É importante destacar que o diagnóstico de ALGS é primariamente clínico. Apesar de existir testes genéticos para variantes patogênicas *JAG1* e *NOTCH2*, esses são apenas confirmatórios e destinados para pacientes com características clínicas incompletas. (21)

2.5 Impacto da doença

Os primeiros sintomas da ALGS apresentam-se entre a 16ª semana de vida e os dez anos de idade, sendo que a maioria dos pacientes são diagnosticados com um ano de idade. (13) Na revisão sistemática realizada por Kamath *et al*., 2018 (5), verificou-se que 88% dos pacientes apresentam prurido, sendo que 45% das pessoas apresentam essa manifestação na sua forma grave. No cenário brasileiro, em estudo que incluiu 120 crianças com ALGS, o prurido foi reportado por 85,0% dos pacientes. (13) Outras manifestações também impactam a vida dos pacientes com ALGS, como a formação de xantomas e o comprometimento do crescimento. (5)

Como sintoma mais debilitante da colestase na ALGS, o prurido se encontra associado a lesões cutâneas secundárias a danos à pele (sangramento ou cicatrizes), distúrbios do sono e alterações de humor, com impacto entre 59% e 82% da QVRS dos pacientes com ALGS. (5,8,9) Além dessas questões, o prurido possui fatores fisiológicos, psicossociais e comportamentais associados, com impacto significativo nas atividades escolares e sociais da criança. Apesar de sua carga negativa dentro da ALGS, o prurido é refratário ao tratamento de suporte, com consequente transplante hepático, que é um procedimento invasivo e com alta morbimortalidade. (3,9) Vale ressaltar que o prurido crônico, de forma geral entre as patologias, além da perda significativa de qualidade de vida mencionada anteriormente, se correlaciona com perda significativa de anos de vida

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

ajustados pela qualidade (QALYs) e custos econômicos substanciais, incluindo despesas de saúde e produtividade perdida. (22)

As manifestações da ALGS reduzem a qualidade de vida dos pacientes e dos cuidadores sendo a intensidade do prurido correlacionada de forma negativa e forte à pior QVRS. (5) Kamath *et al.,* 2015 (23) relataram comprometimentos significativos na qualidade de vida de crianças com ALGS comparadas com crianças saudáveis, quando comparadas tanto a crianças saudáveis quanto a pacientes com outras doenças hepáticas. Como instrumento de avaliação, utilizou-se o *Paediatric Quality of Life Inventory* (PEdsQL), que é uma escala de zero a 100, em que valores mais altos estão associados a uma melhor qualidade de vida relacionada à saúde. Neste estudo, foram relatados escores mais baixos em crianças com ALGS em comparação com crianças saudáveis: 69,86 (desvio padrão [DP]: 16,09) *versus* 83,91 (DP: 12,47), respectivamente. (23) Lurz *et al.,* 2024 (4) verificaram que os cuidadores com empregos perderam, em média, oito horas de trabalho semanal remunerado. Cuidadores de pacientes com prurido ausente ou leve apresentaram qualidade de sono significativamente melhor que aqueles com prurido moderado ou grave (p-valor = 0,008). Os cuidadores também apresentaram níveis mais elevados de ansiedade/depressão e pior qualidade de vida relacionada à saúde em comparação com a população geral. (4)

Ainda, a ALGS está associada a importante carga econômica. Em análise de base de dados entre 2015 e 2019 nos Estados Unidos, pacientes com ALGS cobertos por planos comerciais apresentaram os custos médicos totais foram em média de 57.029 USD por ano. As internações foram os principais responsáveis por esse custo, com média de 30.725 USD por ano, seguidas de consultas ambulatoriais (média de 22.884 USD por ano). Já para os cobertos pelo Medicaid, os custos médicos totais apresentaram média de 24.820 USD por ano, também com as internações como principal responsável pelos custos (média de 12.673 USD por ano), seguida de consultas ambulatoriais (média de 5.784 USD por ano) e custos de farmácia (média de 5.031 USD por ano). Nessa análise, 14 pacientes foram submetidos ao transplante hepático, sendo três cobertos por planos comerciais e onze cobertos pelo Medicaid. A comparação entre os custos médicos médios anuais para pacientes submetidos ao transplante v*ersus* aqueles não submetidos indicou maior custo para aqueles que passaram pelo procedimento tanto no grupo coberto por planos comerciais (386.197 USD *versus* 51.097 USD) quanto no grupo coberto pelo Medicaid (92.226 USD *versus* 21.185 USD). (24)

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

2.6 Tratamento

Não há uma diretriz específica para orientar como o manejo da ALGS deve ser realizado no contexto do SUS ou qualquer outro *guideline* com abordagem integral da doença. O manejo da doença extra-hepática é multidisciplinar e depende dos achados de cada indivíduo afetado, sendo cada manifestação tratada de forma individual. Em casos de doença hepática, como não existe tratamento específico disponível, o manejo é principalmente de suporte, buscando aliviar o prurido intenso e os xantomas com agentes que auxiliam na redução da colestase. (10,25)

Segundo o *European Association for the Study of the Liver Practice Guidelines* para doenças hepáticas colestáticas, publicado em 2024, e que inclui a ALGS, não é recomendado o uso de biópsia hepática para determinar prognóstico e manejo da doença. Também não é recomendado o uso de estatinas para o tratamento de hipercolesterolemia e/ou xantomas em pacientes com ALGS. Por outro lado, são recomendados inibidores IBAT para o tratamento de pacientes com ALGS e prurido colestático. (10)

A derivação biliar interna parcial e a exclusão ileal cirúrgica têm sido empregadas com o objetivo de aliviar os sintomas. Por sua vez, o transplante hepático, indicado nos casos de doença hepática em estágio avançado e/ou prurido intratável. (7,26,27)

O comprometimento cardíaco, renal e vascular é manejado de acordo com os sintomas apresentados. Não há diretrizes específicas de triagem neurovascular para a ALGS, e as manifestações são tratadas conforme as condutas clínicas habituais. As alterações oftalmológicas e vertebrais, em geral, não requerem intervenção específica. A desnutrição deve ser manejada de forma proativa, com o uso de suplementos e reposição de vitaminas lipossolúveis; a otimização desse cuidado potencializa o crescimento e o desenvolvimento.(21)

2.7 Necessidades médicas não atendidas

O prurido é um dos sintomas de maior carga da ALGS afetando a qualidade de vida, sono e produtividade de pacientes e cuidadores. De fato, cuidadores de pacientes com ALGS com prurido tem uma qualidade do sono significativamente pior que aqueles cuidadores de pacientes sem esse sintoma. (4,5)

Atualmente no SUS não há um PCDT para o manejo de pacientes com ALGS. Tais pacientes são tratados pelas suas manifestações específicas. Antes da aprovação dos inibidores de IBATs, não

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

havia terapias farmacológicas aprovadas para o manejo do prurido colestático em pacientes com ALGS, sendo o transplante hepático frequentemente considerado para casos refratários. O manejo clínico de suporte do prurido colestático em pacientes com ALGS inclui o uso de ácido ursodeoxicólico, anti-histamínicos, fibratos, colestiramina, rifampcina, sertralina e naltroxeno para alívio do sintoma. (10) As limitações das abordagens tradicionais incluíam resposta insatisfatória, eventos adversos (EAs) relevantes e ausência de terapias aprovadas, justificando a busca por novas opções. (10)

Atualmente, o transplante hepático constitui a principal alternativa terapêutica para pacientes com colestase progressiva e prurido intratável. Dados recentes de dois grandes estudos de história natural em pacientes com ALGS sugerem que 60% a 76% dos pacientes com ALGS são submetidos a transplante hepático até a idade adulta. O transplante hepático geralmente ocorre precocemente na infância, com quase 75% dos transplantes realizados antes dos cinco anos de idade. (7,28) Dados multicêntricos da coorte avaliada por Kamath *et al*., 2023, que comparou pacientes com ALGS a crianças com atresia biliar pareadas por idade e sexo, demonstram que o transplante hepático é eficaz, com sobrevida de 87% em um ano, embora inferior à observada em atresia biliar (96%), diferença concentrada principalmente nos primeiros seis meses pós-transplante. A sobrevida do enxerto foi semelhante entre os grupos, porém pacientes com ALGS apresentaram maior incidência de complicações renais e tendência a maior ocorrência de eventos vasculares, refletindo o caráter multissistêmico da doença e impacto nos desfechos e elegibilidade associados ao transplante hepático. No âmbito do SUS, o transplante hepático representa procedimento de alta complexidade, com custos elevados, necessidade de infraestrutura especializada e risco de morbimortalidade precoce, além de acompanhamento vitalício e imunossupressão crônica, o que reforça a relevância de estratégias terapêuticas eficazes no controle adequado da colestase e do prurido em ALGS.

Mais recentemente, foram desenvolvidos os inibidores de IBAT, que possuem como racional de ação a interrupção da recirculação dos ácidos biliares, uma vez que os IBAT são responsáveis por 95% da reabsorção intestinal desses ácidos. (3) O mecanismo de ação dos inibidores de IBAT baseia-se na interrupção da reabsorção dos ácidos biliares na circulação entero-hepática, impedindo principalmente a captação ileal de ácidos biliares conjugados, enquanto os ácidos biliares não conjugados podem ser parcialmente reabsorvidos no fígado por meio de transportadores de ânions orgânicos menos caracterizados. (3,29–31) Assim, os fármacos inibidores de IBAT aumentam a excreção do ácido biliar acumulado, reduzindo seus níveis séricos, e como consequência, o prurido. (3) De fato, os níveis séricos de ácidos biliares estão

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

frequentemente elevados em ALGS, e esse aumento é considerado um dos principais fatores biológicos associados ao prurido colestático. (32) O oposto, também é apontado como verdadeiro: reduções nos níveis séricos de ácidos biliares, seja por intervenção farmacológica com inibidores de IBAT ou por derivação biliar, estão associadas a melhora significativa do prurido em ensaios clínicos e meta-análises. (33,34)Tal redução é considerada um benefício relevante no contexto da colestase, estando associada à menor exposição hepática a ácidos biliares tóxicos e, potencialmente, à redução de processos inflamatórios e fibrogênicos, o que se reflete em menor morbidade. (3,29–31)

Nesse cenário, o tratamento de prurido colestático em pacientes com 12 meses ou mais com ALGS representa uma importante necessidade médica não atendida no SUS, uma vez que são tratados de forma genérica com terapias ineficazes e pouco seguras, ou encaminhados ao transplante, um procedimento invasivo. Assim, Bylvay® (odevixibate), um inibidor de IBAT, apresenta-se como uma opção terapêutica específica para o tratamento de prurido colestático em pacientes com 12 meses ou mais com ALGS.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

3. Descrição da tecnologia proposta

Bylvay® (odevixibate) é um inibidor de IBAT registrado inicialmente na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2023. Atualmente, possui duas indicações em sua bula: (1) tratamento da colestase intra-hepática familiar progressiva em pacientes com ≥6 meses e; (2) tratamento de prurido colestático da ALGS em pacientes com ≥12 meses. (35,36) A Tabela 1 apresenta a ficha técnica do produto.

No cenário internacional, Bylvay® (odevixibate) possui registro no *Food and Drug Administration* (FDA) desde 2021 para as mesmas indicações. (37)

3.1 Ficha Técnica

Tabela 1. Ficha técnica de Bylvay® (odevixibate).

Tipo:	Medicamento
Tecnologia:	Odevixibate
Nome comercial:	Bylvay®
Apresentação:	Bylvay® 200 microgramas cápsulas duras Bylvay® 400 microgramas cápsulas duras Bylvay® 600 microgramas cápsulas duras Bylvay® 1200 microgramas cápsulas duras
Detentor do registro:	Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.
Fabricante:	Patheon France
Nº do registro:	169770005
Data de publicação do registro:	05/06/2023
Validade do registro	06/2026
Indicação aprovada na ANVISA:	Bylvay® é indicado para o tratamento de prurido colestático da ALGS em pacientes com 12 meses ou mais
Indicação proposta:	Tratamento de prurido colestático da ALGS em pacientes com 12 meses ou mais
Posologia e forma de administração:	120 mcg/kg administrada oralmente uma vez por dia pela manhã
Patente:	BR 112013010157-1 B1

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

	Data do Depósito: 08/11/2011 Data de Concessão: 04/02/2020
Contraindicações:	Pacientes com histórico de hipersensibilidade a odevixibate ou a seus excipientes
Precauções:	Condições, medicamentos ou procedimentos cirúrgicos que prejudicam a motilidade gastrointestinal ou a circulação êntero-hepática de ácidos biliares, incluindo o transporte de sal biliar para o canalículo biliar, têm o potencial de reduzir a eficácia de odevixibate. Avaliação dos testes de função hepática (por exemplo: alanina-aminotransferase, aspartato aminotransferase, gama-glutamil transferase, fosfatase alcalina e bilirrubina total) é recomendada para os pacientes antes de iniciar o Bylvay®, com monitoramento conforme o padrão de tratamento. O tratamento com Bylvay® pode ter impacto na absorção de medicamentos lipossolúveis.
Riscos associados:	As mulheres com potencial para engravidar devem usar um método eficaz de contracepção quando tratadas com Bylvay®. Não há dados da presença de odevixibate no leite humano, os efeitos no lactente ou os efeitos sobre a produção de leite. Um risco para recém-nascidos/bebês não pode ser excluído. Deve ser tomada a decisão de descontinuar a amamentação ou descontinuar / abster-se da terapia com Bylvay®, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mãe. Bylvay® não tem nenhuma influência ou tem uma influência insignificante sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.
EAs:	A reação adversa mais comumente relatada foi a diarreia. Outras reações adversas relatadas foram vômitos e dor de estômago, aumentos leves a moderados nos testes de função hepática e reduções nos níveis de vitamina D e E.

Fonte: Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda, 2025 e ANVISA, 2025. (35,36) EA: evento adverso; ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; ALGS: Síndrome de Alagille.

3.2 Mecanismo de ação

Bylvay® (odevixibate) é um inibidor reversível, potente e seletivo da IBAT, que atua localmente no íleo distal, reduzindo a circulação entero-hepática de ácidos biliares e aumentando a excreção de tais ácidos através do colón. Com isso, há redução do acúmulo de ácidos biliares intra-hepáticos e no plasma. (35) Os níveis séricos de ácidos biliares estão associados ao prurido colestático. Por isso, a redução de tais níveis, principalmente em pacientes com ALGS que apresentam níveis aumentados, reduza tal sintoma. (32) É importante destacar que Bylvay®

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

(odevixibate) não é um fármaco alvo-específico para mutações nos genes envolvidos na fisiopatologia da ALGS.

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

A agência de ATS do Canadá, avaliou Bylvay® (odevixibate) em 2025 recomendando-o para incorporação com a indicação de tratamento de prurido colestático em pacientes com ALGS e com idade ≥12 anos. (38) No mesmo ano, as agências de ATS da França e da Holanda recomendaram odevixibate para o tratamento de prurido colestático em pacientes com ALGS e com idade ≥6 meses. (39,40)

3.4 Posicionamento no mercado atual

European Association for the Study of the Liver Practice Guidelines para doenças hepáticas colestáticas, publicado em 2024, inclusive ALGS, recomenda o uso de inibidores IBAT (o que inclui odevixibate) para o tratamento de pacientes com ALGS e prurido colestático. (10)

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

4. Descrição das tecnologias alternativas

Não há terapias específicas no SUS para o tratamento do prurido colestático em pacientes com 12 meses ou mais com ALGS, assim como PCDT para essa indicação.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

5. Evidências científicas

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 2).

Tabela 2. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes com 12 meses ou mais de idade com ALGS
I - Intervenção	Bylvay® (odevixibate) no tratamento de prurido colestático
C - Comparação	Sem restrição de comparador
O - Desfechos	Prurido, ácidos biliares séricos, desfecho relatados pelo cuidador, parâmetros de crescimento, fibrose, segurança e qualidade de vida
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados

Fonte: elaboração própria. ALGS: síndrome de Alagille.

Pergunta: Bylvay® (odevixibate) é eficaz e seguro no tratamento de prurido colestático em pacientes com 12 meses ou mais de idade com ALGS?

5.1.1 Intervenção

Bylvay® (odevixibate) no tratamento de prurido colestático.

5.1.2 População

Pacientes com 12 meses ou mais de idade com ALGS.

5.1.3 Comparação

Sem restrição de comparador.

Como mencionado anteriormente, não há terapias específicas para o tratamento de prurido colestático no SUS para pacientes com 12 meses ou mais de idade com ALGS.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram Bylvay® (odevixibate) no tratamento de pacientes com 12 meses ou mais de idade com ALGS. As buscas eletrônicas foram realizadas até outubro de 2025 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase (Anexo 3).

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

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 3). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foi inserido comparador na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador de interesse seria feita após leitura das publicações.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 4.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Tabela 3. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção
PUBMED	("Alagille Syndrome"[Mesh] OR "Alagille Syndrome" OR "Syndrome, Alagille" OR "Syndrome, Alagille" OR "Arteriohepatic Dysplasia (AHD)" OR "Dysplasia, Arteriohepatic (AHD)" OR "Alagille Watson Syndrome" OR "Syndrome, Alagille Watson" OR "Alagille's Syndrome" OR "Alagilles Syndrome" OR "Syndrome, Alagille's" OR "Alagille-Watson Syndrome" OR "Syndrome, Alagille-Watson" OR "Arteriohepatic Dysplasia" OR "Cardiovertebral Syndrome" OR "Syndrome, Cardiovertebral" OR "Cholestasis with Peripheral Pulmonary Stenosis" OR "Dysplasia, Arteriohepatic" OR "Hepatic Ductular Hypoplasia, Syndromatic" OR "Hepatofacioneurocardiovertebral Syndrome" OR "Syndrome, Hepatofacioneurocardiovertebral" OR "Watson Alagille Syndrome" OR "Syndrome, Watson Alagille" OR "Watson-Miller syndrome" OR "syndrome, Watson-Miller" OR "Watson Miller Syndrome" OR "Syndrome, Watson Miller" OR "Alagille Syndrome 1" OR "Alagille Syndrome 2" OR "Paucity of Interlobular Bile Ducts" OR "Hepatic Ductular Hypoplasia" OR "Ductular Hypoplasia, Hepatic" OR "Hypoplasia, Hepatic Ductular")	("odevixibat" [Supplementary Concept] OR "odevixibat" OR "(2S)-2-(((2R)-2-((((3,3-Dibutyl-7-(methylsulfanyl)-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oxy)acetyl)amino)-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl)amino)butanoic acid" OR "bylvay")
LILACS	("Síndrome de Alagille" OR "Displasia Artério-Hepática" OR "Alagille Syndrome")	("odevixibate" OR "odevixibat" OR "(2S)-2-(((2R)-2-((((3,3-Dibutyl-7-(methylsulfanyl)-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oxy)acetyl)amino)-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl)amino)butanoic acid" OR "bylvay")
BIBLIOTECA COCHRANE	MeSH descriptor: [Alagille Syndrome] explode all trees "Alagille Syndrome 2" OR "Alagille Syndrome 1" OR "Ductular Hypoplasia, Hepatic" OR "Paucity of Interlobular Bile Ducts" OR "Hepatic Ductular Hypoplasia" OR "Hypoplasia, Hepatic Ductular" OR "Arteriohepatic Dysplasia" OR "Alagille-Watson Syndrome" OR "Syndrome, Watson Alagille" OR "Watson Miller Syndrome" OR "Watson-Miller syndrome" OR "Syndrome, Alagille-Watson" OR "Alagilles Syndrome" OR "Dysplasia, Arteriohepatic (AHD)" OR "Syndrome, Cardiovertebral" OR "syndrome, Watson-Miller" OR "Syndrome, Alagille's" OR "Watson Alagille Syndrome" OR "Hepatic Ductular Hypoplasia, Syndromatic" OR "Dysplasia, Arteriohepatic" OR "Syndrome, Alagille" OR "Cardiovertebral Syndrome" OR "Hepatofacioneurocardiovertebral Syndrome" OR "Alagille's Syndrome" OR "Arteriohepatic Dysplasia (AHD)" OR "Syndrome, Alagille Watson" OR "Syndrome, Hepatofacioneurocardiovertebral" OR "Syndrome, Watson	"odevixibat" OR "(2S)-2-(((2R)-2-((((3,3-Dibutyl-7-(methylsulfanyl)-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oxy)acetyl)amino)-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl)amino)butanoic acid" OR "bylvay"

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da IPSEN.

	Miller" OR "Alagille Watson Syndrome" OR "Cholestasis with Peripheral Pulmonary Stenosis"	
EMBASE	('alagille syndrome'/exp OR 'alagille disease' OR 'alagille syndrome' OR 'alagille`s syndrome' OR 'alagille-watson syndrome' OR 'alagilles syndrome' OR 'watson-alagille syndrome' OR 'arterio-hepatic dysplasia' OR 'arteriohepatic dysplasia' OR 'dysplasia, arteriohepatic')	('odevixibat'/exp OR '2 [[2 [[[[3, 3 dibutyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 7 (methylsulfanyl) 1, 1 dioxido 5 phenyl 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetyl] amino] 2 (4 hydroxyphenyl) acetyl] amino] butanoic acid' OR '2 [[2 [[[[3, 3 dibutyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 7 (methylthio) 1, 1 dioxido 5 phenyl 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetyl] amino] 2 (4 hydroxyphenyl) acetyl] amino] butanoic acid' OR '2 [[2 [[[[3, 3 dibutyl 7 (methylsulfanyl) 1, 1 dioxido 5 phenyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetyl] amino] 2 (4 hydroxyphenyl) acetyl] amino] butanoic acid' OR '2 [[2 [[[[3, 3 dibutyl 7 (methylthio) 1, 1 dioxido 5 phenyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetyl] amino] 2 (4 hydroxyphenyl) acetyl] amino] butanoic acid' OR '2 [[2 [2 [[[3, 3 dibutyl 7 (methylsulfanyl) 1, 1 dioxo 5 phenyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1h 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetyl] amino] 2 (4 hydroxyphenyl) acetyl] amino] butanoic acid' OR '2 [[2 [2 [[[3, 3 dibutyl 7 (methylthio) 1, 1 dioxo 5 phenyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1h 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetyl] amino] 2 (4 hydroxyphenyl) acetyl] amino] butanoic acid' OR '2 [2 [[[3, 3 dibutyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 7 (methylsulfanyl) 1, 1 dioxido 5 phenyl 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetamido] 2 (4 hydroxyphenyl) acetamido] butanoic acid' OR '2 [2 [[[3, 3 dibutyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 7 (methylthio) 1, 1 dioxido 5 phenyl 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetamido] 2 (4 hydroxyphenyl) acetamido] butanoic acid' OR '2 [2 [[[3, 3 dibutyl 7 (methylsulfanyl) 1, 1 dioxido 5 phenyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetamido] 2 (4 hydroxyphenyl) acetamido] butanoic acid' OR '2 [2 [[[3, 3 dibutyl 7 (methylthio) 1, 1 dioxido 5 phenyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetamido] 2 (4 hydroxyphenyl) acetamido] butanoic acid' OR '2 [2 [2 [[3, 3 dibutyl 7 (methylsulfanyl) 1, 1 dioxo 5 phenyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1h 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetamido] 2 (4 hydroxyphenyl) acetamido] butanoic acid' OR '2 [2 [2 [[3, 3 dibutyl 7 (methylthio) 1, 1 dioxo 5 phenyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1h 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetamido] 2 (4 hydroxyphenyl) acetamido] butanoic acid' OR 'a 4250' OR 'a4250' OR 'ar h 064974' OR 'ar h064974' OR 'arh064974' OR 'azd 8294' OR 'azd8294' OR 'bylvay' OR 'kayfanda' OR 'odevixibat')

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

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Tabela 4. Estratégias de busca.

PUBMED

- **BUSCA SIMPLES**

(("Alagille Syndrome"[Mesh] OR "Alagille Syndrome" OR "Syndrome, Alagille" OR "Syndrome, Alagille" OR "Arteriohepatic Dysplasia (AHD)" OR "Dysplasia, Arteriohepatic (AHD)" OR "Alagille Watson Syndrome" OR "Syndrome, Alagille Watson" OR "Alagille's Syndrome" OR "Alagilles Syndrome" OR "Syndrome, Alagille's" OR "Alagille-Watson Syndrome" OR "Syndrome, Alagille-Watson" OR "Arteriohepatic Dysplasia" OR "Cardiovertebral Syndrome" OR "Syndrome, Cardiovertebral" OR "Cholestasis with Peripheral Pulmonary Stenosis" OR "Dysplasia, Arteriohepatic" OR "Hepatic Ductular Hypoplasia, Syndromatic" OR "Hepatofacioneurocardiovertebral Syndrome" OR "Syndrome, Hepatofacioneurocardiovertebral" OR "Watson Alagille Syndrome" OR "Syndrome, Watson Alagille" OR "Watson-Miller syndrome" OR "syndrome, Watson-Miller" OR "Watson Miller Syndrome" OR "Syndrome, Watson Miller" OR "Alagille Syndrome 1" OR "Alagille Syndrome 2" OR "Paucity of Interlobular Bile Ducts" OR "Hepatic Ductular Hypoplasia" OR "Ductular Hypoplasia, Hepatic" OR "Hypoplasia, Hepatic Ductular")) AND (("odevixibat" [Supplementary Concept] OR "odevixibat" OR "(2S)-2-(((2R)-2-((((3,3-Dibutyl-7-(methylsulfanyl)-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oxy)acetyl)amino)-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl)amino)butanoic acid" OR "bylvay"))

Resultados: 16 títulos.

LILACS

- **BUSCA SIMPLES**

(("Síndrome de Alagille" OR "Displasia Artério-Hepática" OR "Alagille Syndrome")) AND (("odevixibate" OR "odevixibat" OR "(2S)-2-(((2R)-2-((((3,3-Dibutyl-7-(methylsulfanyl)-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oxy)acetyl)amino)-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl)amino)butanoic acid" OR "bylvay"))

Resultados: 3 títulos.

COCHRANE

- **BUSCA SIMPLES**

#1 MeSH descriptor: [Alagille Syndrome] explode all trees

#2 "Alagille Syndrome 2" OR "Alagille Syndrome 1" OR "Ductular Hypoplasia, Hepatic" OR "Paucity of Interlobular Bile Ducts" OR "Hepatic Ductular Hypoplasia" OR "Hypoplasia, Hepatic Ductular" OR "Arteriohepatic Dysplasia" OR "Alagille-Watson Syndrome" OR "Syndrome, Watson Alagille" OR "Watson Miller Syndrome" OR "Watson-Miller syndrome" OR "Syndrome, Alagille-Watson" OR "Alagilles Syndrome" OR "Dysplasia, Arteriohepatic (AHD)" OR "Syndrome, Cardiovertebral" OR "syndrome, Watson-Miller" OR "Syndrome, Alagille's" OR "Watson Alagille Syndrome" OR "Hepatic Ductular Hypoplasia, Syndromatic" OR "Dysplasia, Arteriohepatic" OR "Syndrome, Alagille" OR "Cardiovertebral Syndrome" OR "Hepatofacioneurocardiovertebral Syndrome" OR "Alagille's Syndrome" OR "Arteriohepatic Dysplasia (AHD)" OR "Syndrome, Alagille Watson" OR "Syndrome, Hepatofacioneurocardiovertebral" OR "Syndrome, Watson Miller" OR "Alagille Watson Syndrome" OR "Cholestasis with Peripheral Pulmonary Stenosis"

#3 #1 OR #2

#4 "odevixibat" OR "(2S)-2-(((2R)-2-((((3,3-Dibutyl-7-(methylsulfanyl)-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oxy)acetyl)amino)-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl)amino)butanoic acid" OR "bylvay"

#5 #3 AND #4

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da IPSEN.

Resultados: 0 títulos (revisão completa).

EMBASE

- **BUSCA SIMPLES**

('alagille syndrome'/exp OR 'alagille disease' OR 'alagille syndrome' OR 'alagille`s syndrome' OR 'alagille-watson syndrome' OR 'alagilles syndrome' OR 'watson-alagille syndrome' OR 'arterio-hepatic dysplasia' OR 'arteriohepatic dysplasia' OR 'dysplasia, arteriohepatic') AND ('odevixibat'/exp OR '2 [[2 [[[[3, 3 dibutyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 7 (methylsulfanyl) 1, 1 dioxido 5 phenyl 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetyl] amino] 2 (4 hydroxyphenyl) acetyl] amino] butanoic acid' OR '2 [[2 [[[[3, 3 dibutyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 7 (methylthio) 1, 1 dioxido 5 phenyl 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetyl] amino] 2 (4 hydroxyphenyl) acetyl] amino] butanoic acid' OR '2 [[2 [[[[3, 3 dibutyl 7 (methylsulfanyl) 1, 1 dioxido 5 phenyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetyl] amino] 2 (4 hydroxyphenyl) acetyl] amino] butanoic acid' OR '2 [[2 [[[[3, 3 dibutyl 7 (methylthio) 1, 1 dioxido 5 phenyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetyl] amino] 2 (4 hydroxyphenyl) acetyl] amino] butanoic acid' OR '2 [[2 [2 [[[3, 3 dibutyl 7 (methylsulfanyl) 1, 1 dioxo 5 phenyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1h 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetyl] amino] 2 (4 hydroxyphenyl) acetyl] amino] butanoic acid' OR '2 [[2 [2 [[[3, 3 dibutyl 7 (methylthio) 1, 1 dioxo 5 phenyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1h 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetyl] amino] 2 (4 hydroxyphenyl) acetyl] amino] butanoic acid' OR '2 [2 [[[3, 3 dibutyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 7 (methylsulfanyl) 1, 1 dioxido 5 phenyl 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetamido] 2 (4 hydroxyphenyl) acetamido] butanoic acid' OR '2 [2 [[[3, 3 dibutyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 7 (methylthio) 1, 1 dioxido 5 phenyl 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetamido] 2 (4 hydroxyphenyl) acetamido] butanoic acid' OR '2 [2 [[[3, 3 dibutyl 7 (methylsulfanyl) 1, 1 dioxido 5 phenyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetamido] 2 (4 hydroxyphenyl) acetamido] butanoic acid' OR '2 [2 [[[3, 3 dibutyl 7 (methylthio) 1, 1 dioxido 5 phenyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetamido] 2 (4 hydroxyphenyl) acetamido] butanoic acid' OR '2 [2 [2 [[3, 3 dibutyl 7 (methylsulfanyl) 1, 1 dioxo 5 phenyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1h 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetamido] 2 (4 hydroxyphenyl) acetamido] butanoic acid' OR '2 [2 [2 [[3, 3 dibutyl 7 (methylthio) 1, 1 dioxo 5 phenyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1h 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetamido] 2 (4 hydroxyphenyl) acetamido] butanoic acid' OR 'a 4250' OR 'a4250' OR 'ar h 064974' OR 'ar h064974' OR 'arh064974' OR 'azd 8294' OR 'azd8294' OR 'bylvay' OR 'kayfanda' OR 'odevixibat')

Resultados: 61 títulos.

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

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ECRs;
- Incluindo pacientes com 12 meses ou mais de idade com ALGS em tratamento de prurido colestático com Bylvay® (odevixibate).

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais comparativos ou não, estudos observacionais do tipo caso-controle, estudos de fase I ou II, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais) e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

5.4 Seleção e extração

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Foram realizadas duas etapas de seleção, sendo em uma considerados títulos e resumos e a segunda o texto completo. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. Os dados coletados nessa etapa envolveram as seguintes variáveis: autor, ano, países em que o estudo foi conduzido (não aplicável para revisões sistemáticas), desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos principais, resultados e limitações. Essa informação também é apresentada como um resumo dos resultados na Tabela 7. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

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

5.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (41), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo (Tabela 5).

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

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

Tabela 5. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2(42)

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

ECRs	*Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0) (43)
Estudos observacionais – coorte com grupo comparador	Newcastle-Ottawa para coorte (44) *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I) (45)
Estudos quasi-experimentais	*Joanna Briggs Institute* (JBI) *Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies* (46) *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I) (45)
Estudos observacionais – coorte sem comparador	*Joanna Briggs Institute* (JBI) *Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*(47) *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I) (45)

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado.

5.4.2 Qualidade da evidência

Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (41), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal, foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação da qualidade ou "força" da evidência foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

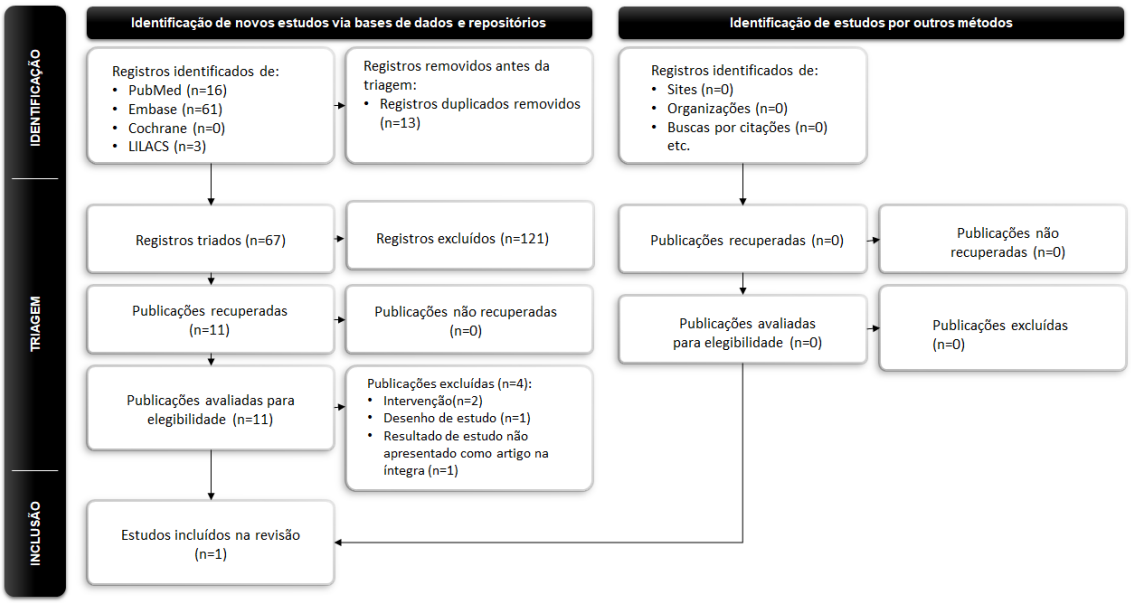
Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 80 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram cinco citações para leitura na íntegra. Dessas, uma citação foi selecionada e incluída nesta revisão (Figura 2; Tabela 6).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto.

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

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos clínicos.



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

Tabela 6. Estudo incluído para análise.

Autores	Publicação	Ano	Referência
1. **Ovchinsky *et al.***	*The Lancet Gastroenterology & Hepatology*	2024	(48)

Fonte: elaboração própria.

5.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Foi incluído um ECR de fase III, duplo-cego e controlado por placebo, que reportou a análise primária do estudo ASSERT (48). O estudo incluiu pacientes de qualquer idade e diagnóstico confirmado de ALGS. Nessa análise primária foram incluídos apenas pacientes com menos de 18 anos. O protocolo do estudo contemplou uma análise exploratória em pacientes com pelo menos 18 anos. Entretanto, a amostra não contemplou pacientes dessa faixa etária. Os principais desfechos foram aqueles relacionados ao prurido, ao sono e a qualidade de vida.

A Tabela 7 resume esse estudo.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Tabela 7. Resumo do artigo incluído.

Autor, data	Ovchinsky, 2024
Local de estudo	Estados Unidos, Bélgica, Canadá, França, Alemanha, Israel, Itália, Malásia, Holanda, Polônia, Nova Zelândia, Turquia e Reino Unido
Fontes de financiamento	Albireo Pharma, an Ipsen company
Desenho	ECR de fase III, duplo-cego e controlado por placebo
População	Pacientes com prurido por ALGS[1]
Intervenção e comparadores (n)	Odevixibate (35) Placebo (17)
Desfechos principais	
Escore de arranhão ObsRO PRUCISION	***Variação da média dos mínimos quadrados a partir do baseline até semanas 21 a 24*** • Odevixibate: -1,7 (IC 95%: -2,0 a -1,3) • Placebo: -0,8 (IC 95%: -1,3 a -0,3) • Diferença: -0,9 (IC 95%: -1,4 a -0,3); p-valor=0,0024
Concentração sérica de ácidos biliares	***Variação da média dos mínimos quadrados a partir do baseline até semanas 20 a 24*** • Odevixibate: -90 µmol/L (IC 95%: -133 a -48) • Placebo: 22 µmol/L (IC 95%: -35 a 80) • Diferença: 113 µmol/L (IC 95%: -179 a -47); p-valor=0,0012
Sono	***Proporção de dias dormindo com o cuidador – variação da média dos mínimos quadrados a partir do baseline até semanas 21 a 24*** • Odevixibate: -35% (IC 95%: -45 a -24) • Placebo: -8% (IC 95%: -23 a 6) • Diferença: -26 (IC 95%: -43 a -9); p-valor=0,0034 ***Proporção de pacientes de dias com necessidade de ser acalmado – variação da média dos mínimos quadrados a partir do baseline até semanas 21 a 24*** • Odevixibate: -47% (IC 95%: -58 a -35) • Placebo: -6% (IC 95%: -22 a 10) • Diferença: -40% (IC 95%: -59 a -22); p-valor<0,0001 ***Tempo diurno com escore de cansaço – variação da média dos mínimos quadrados a partir do baseline até semanas 21 a 24*** • Odevixibate: -1,1 pontos (IC 95%: -1,4 a -0,8) • Placebo: -0,5 pontos (IC 95%: -0,9 a -0,1) • Diferença: -0,6 pontos (IC 95%: -1,1 a -0,1); p-valor=0,012

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

	Proporção de dias com observação de sangue por arranhão – variação da média dos mínimos quadrados a partir do baseline até semanas 21 a 24 • Odevixibate: -29 • Placebo: -19; p-valor=0,22 ***Proporção de dias ingerindo medicamento para indução de sono – variação da média dos mínimos quadrados a partir do baseline até semanas 21 a 24*** • Odevixibate: -3 • Placebo: 4; p-valor=0,31 ***Número de despertares – variação da média dos mínimos quadrados a partir do baseline até semanas 21 a 24*** • Odevixibate: -2,7 • Placebo: 0,2; p-valor=0,078
PedQL	• Diferença da variação da média dos mínimos quadrados a partir do *baseline* até semana 24 (IC 95%) – Escore total: 2,8 (−6,3 a 11,9); p-valor=0,54
GIC	• CaGIC para arranhão – OR (IC 95%) em 24 semanas: 15 (3 a 68); p-valor=0,0006 • CaGIC para sono – OR (IC 95%) em 24 semanas: 9 (2 a 35); p-valor=0,0016 • CGIC para arranhão – OR (IC 95%) em 24 semanas: 6 (2 a 20); p-valor=0,0064 • CGIC para sono – OR (IC 95%) em 24 semanas: 5 (2 a 18); p-valor=0,0066 • PGIC para coceira – OR (IC 95%) em 24 semanas: 1 (0 a 25); p-valor=0,79 • PGIC para sono – OR (IC 95%) em 24 semanas: 6 (0 a 86); p-valor= 0,19
Segurança	**Qualquer EAET - n (%)** • Odevixibate: 26 (74) • Placebo: 12 (71) **EAET relacionados ao medicamento - n (%)** • Odevixibate: 8 (23) • Placebo: 3 (18) **EAET graves - n (%)** • Odevixibate: 5 (14) • Placebo: 2 (12) **EAET graves relacionados ao medicamento - n (%)** • Odevixibate1 (3) • Placebo: 0

Fonte: Elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado; EAET: evento adverso emergente do tratamento; PedsQL: *Paediatric Quality of Life Inventory*; GIC: *Global Impression of Change;* OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; ObsRO: *Observer-reported outcome;* CaGIC: *Caregiver Global Impression of Change;* CGIC: *Clinician Global Impression of Change;* PGIC: *Patient Global Impression of Change*.[1] A análise primária incluiu apenas pacientes com menos de 18 anos de idade.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Estudo ASSERT

Ovchinsky, 2024 – análise primária

Ovchinsky *et al.,* 2024 (48) conduziram um ECR de fase III, duplo-cego e controlado por placebo com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de odevixibate no tratamento de prurido em pacientes com ALGS.

Foram incluídos pacientes de qualquer idade com diagnóstico genético confirmado de ALGS, ou seja, com mutações em *JAG1* ou *NOTCH2*, determinado histórico de prurido significativo, conforme determinado pelo investigador, com escore médio de coceira reportado por observador de dois ou mais, conforme mensurado pelo instrumento PRUCISION nos 14 dias anteriores à randomização, e elevação persistente dos ácidos biliares séricos (maior que o limite superior normal da idade do paciente) em duas visitas de triagem consecutivas. Foram excluídos pacientes com histórico ou presença de outras doenças hepáticas (como atresia biliar e colestase intra-hepática familiar progressiva), razão normal internacional (INR) >1,4, ALT >10 vezes o limite superior da normalidade, ALT >15 vezes o limite superior da normalidade em qualquer intervalo de tempo nos últimos seis meses ou bilirrubina total >15 vezes o limite na triagem.

Destaca-se que a presente análise primária avaliou apenas a população com idade inferior a 18 anos. O protocolo incluiu uma análise exploratória para pacientes com ≥18 anos, entretanto nenhum paciente dessa faixa etária foi incluído.

A randomização ocorreu na proporção de 2:1 para odevixibate (120 µg/kg uma vez ao dia por via oral) ou placebo. A randomização foi estratificada por faixa etária (<10 anos e ≥10 a <18 anos). Pacientes, cuidadores, médicos e equipe analítica permaneceram cegos ao tratamento. A partir do primeiro dia de triagem até o último dia de tratamento, não foram permitidos o uso de fármacos ligantes aos ácidos ou aos lipídios e medicamentos que retardassem a motilidade intestinal. Foram permitidos medicamentos para tratamento de prurido (ácido ursodesoxicólico, rifampicina ou anti-histamínicos, isoladamente ou em combinação) desde que o paciente estivesse em dose estável por período mínimo de quatro semanas antes da inclusão no estudo e sem aumento da dose planejado durante o período do estudo. Foram incluídos 52 pacientes no estudo, sendo 35 no grupo odevixibate e 17 no grupo placebo.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

O desfecho primário foi a variação da média a partir do *baseline* até o mês seis (semanas 21 a 24) de arranhão observada por cuidadores durante a manhã e noite, segundo o escore *observer-reported outcome* (ObsRO) PRUCISION. O instrumento PRUCISION é um conjunto de ferramentas de avaliação de prurido e distúrbios do sono desenvolvido especificamente para crianças com doenças hepáticas colestáticas, incluindo a síndrome de Alagille. Ele consiste em versões de relato do paciente e de observador/cuidador (ObsRO), ambas estruturadas como um diário eletrônico a ser preenchido duas vezes ao dia (manhã e noite). O PRUCISION utiliza escalas pictóricas, verbais e numéricas para quantificar a intensidade do prurido e o impacto sobre o sono, facilitando a compreensão por diferentes faixas etárias e níveis de desenvolvimento. A escala de prurido varia de zero a quatro, onde zero representa ausência de prurido e quatro prurido muito intenso. Nessa escala, maiores valores indicam piores sintomas. O instrumento foi validado quanto à confiabilidade e sensibilidade à mudança, sendo considerado clinicamente significativo um decréscimo de um ponto na escala ObsRO.

O desfecho secundário chave de eficácia foi a variação em relação ao *baseline* até a média das semanas 20 e 24 nas concentrações séricas de ácidos biliares. Outros desfechos incluíram proporção de pacientes com redução clinicamente importante do escore de arranhão ObsRO, variação a partir do *baseline* até semanas 21 a 24 no escore de coceira de desfecho reportado pelo paciente (PRO) de PRUCISION, variação a partir do *baseline* até semana 24 dos escores ObsRO de arranhão e PRO de coceira para as avaliação na manhã e na noite e por idade do paciente, variação em relação ao *baseline* até as semanas 21 a 24 nos parâmetros de sono, avaliação dos itens do *Global Impression of Change* (GIC) a partir do *baseline* até semanas quatro, 12 e 24, variação a partir do *baseline* dos subdomínios do escore PEdsQL[9] . A análise de segurança foi baseada na incidência de eventos adversos emergentes do tratamento (EAET). Os EAETs foram categorizados quanto à causalidade, gravidade (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* versão 5.0) e gravidade, para o odevixibate e para o placebo.

O uso de odevixibate levou a melhora significativa no prurido de acordo com o instrumento PRUCISION, com variação da média dos mínimos quadrados do escore de arranhão ObsRO a partir do *baseline* até as semanas 21 a 24 de -1,7 (intervalo de confiança [IC] 95%: -2,0 a -1,3) no grupo intervenção e de -0,8 (IC 95%: -1,3 a -0,3) no grupo placebo. A diferença da variação média dos mínimos quadrados nesse intervalo favoreceu odevixibate e foi de -0,9 (IC 95%: -1,4 a -0,3; p-valor=0,0024). Melhoras no escore de arranhão ObsRO ocorreram mais rapidamente nos

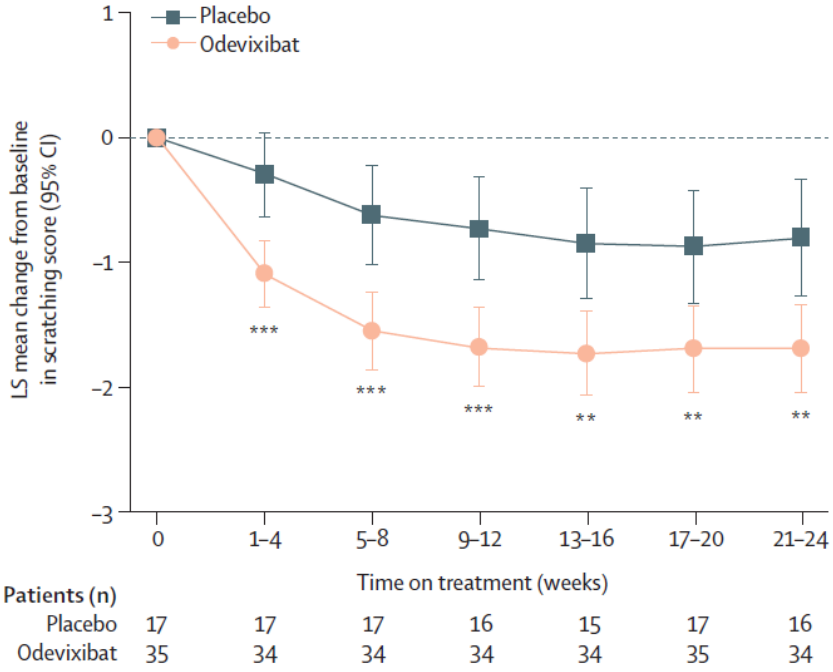
[9] Questionário de qualidade de vida para crianças e adolescentes em que maiores valores indicam melhor qualidade de vida.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

pacientes tratados com odevixibate, com uma diferença relevante, porém não significativa, entre os grupos odevixibate e placebo observada já na semana um de tratamento e efeitos significativos observados entre as semanas um a quatro, que foram mantidos em cada avaliação mensal até as semanas 21 a 24. (Figura 3).Considerando como resposta clínica uma redução ≥1,5 ponto no escore ObsRO de arranhão entre o *baseline* e as semanas 21 a 24, 54% (n=19/35) dos pacientes tratados com odevixibate atingiram esse desfecho, comparado a 18% (n=3/17) no grupo placebo (p-valor=0,014).

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Figura 3. Efeito de odevixibate no escore de arranhão ObsRO.

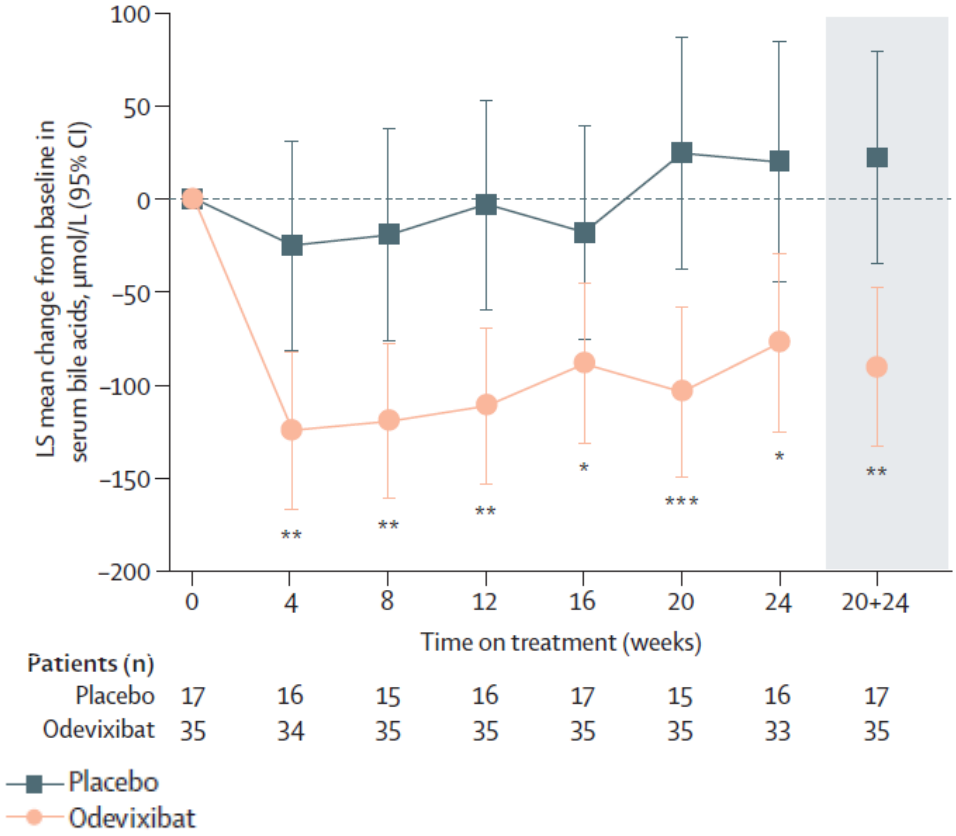


Fonte: Ovchinsky, 2024. (48) ObsRO: *observer-reported outcome.*

A variação da média dos mínimos quadrados partir do *baseline* até a média das semanas 20 a 24 para a concentração sérica de ácidos biliares foi de -90 µmol/L (IC 95%: -133 a -48) para os pacientes que utilizaram odevixibate e de 22 µmol/L (IC 95%: -35 a 80) para o grupo placebo, com diferença de -113 µmol/L (IC 95%: -179 a -47; p-valor=0,0012). Tal resultado favoreceu o uso da intervenção. De fato, a concentração sérica de ácidos biliares apresentou reduções significativas com o uso de odevixibate frente ao placebo já a partir da semana quatro, mostrando efeito sustentado até semana 24 (Figura 4).

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Figura 4. Efeito de odevixibate na concentração sérica de ácidos biliares.



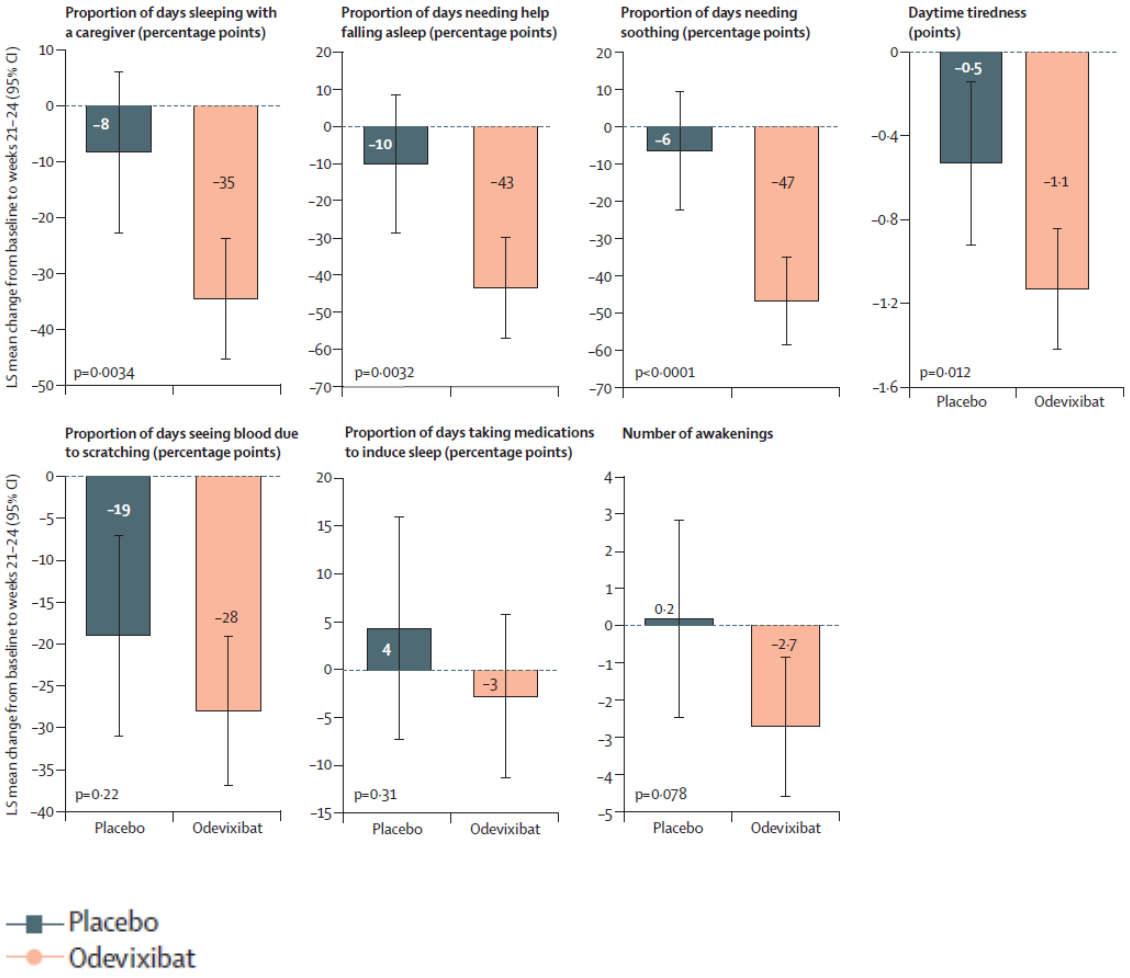
Fonte: Ovchinsky, 2024. (48)

Ainda, de forma concordante com a melhora do prurido, também se observou melhora significativa no sono em pacientes tratados com odevixibate. A variação da média dos mínimos quadrados partir do *baseline* até as semanas 21 a 24 foi de -35 pontos percentuais (IC 95%: -45 a -24) no grupo odevixibate e de 8 pontos percentuais (IC 95%: -23 a 6) no grupo placebo, com uma diferença de –26 pontos percentuais (IC 95%: -43 a -9; p-valor=0,0034) para a proporção de dias dormindo com o cuidador. Também foi observada melhora para proporção de dias com necessidade de ajuda para adormecer (odevixibate: -43% [IC 95%: -57 a -30]; placebo: -10% [IC 95%: -29 a 8]; diferença de –33 pontos percentuais [IC 95%: -55 a -12]; p-valor=0,0032), proporção de dias com necessidade de ser acalmado (odevixibate: -47% [IC 95%: -58 a -35]; placebo: -6% [IC 95%: -22 a 10]; diferença de –40 pontos percentuais [IC 95%: -59 a -22]; p-valor<0,0001) e tempo diurno com escore de cansaço (odevixibate: 1,1 pontos [IC 95%: -1,4 a -0,8]; placebo: -0,5 pontos[IC 95%: -0,9 a -0,1]; diferença de -0,6 pontos [IC 95%: -1,1 a -0,1]; p-

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

valor=0,012). Não foram observadas diferenças significativas para proporção de dias com observação de sangue por arranhão, proporção de dias ingerindo medicamento para indução de sono ou número de despertares (Figura 5).

Figura 5. Variação do sono a partir do *baseline* até semanas 21 a 24 segundo reportado pelos cuidadores de acordo com diferentes parâmetros.



Fonte: Ovchinsky, 2024. (48) As medidas de cansaço variaram de zero= não cansado; a um= um pouco cansado; dois= com cansaço médio; três= muito cansado; 4= muito, muito cansado.

Instrumentos que avaliaram qualidade de vida (isto é, PedsQL) e alívio global dos sintomas (isto é, GIC e GIS) também sustentaram a eficácia do odevixibate, embora as variações nos escores totais e por domínios do PedsQL não tenham sido significativamente diferentes nos pacientes que receberam odevixibate em comparação com aqueles que receberam placebo (Tabela 8).

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Para GIC avaliado pelo cuidador, pelo médico e pelo paciente, observou-se maior chance de melhora no arranhão e no sono com o uso de odevixibate quando comparado ao placebo particularmente nas avaliações realizadas pelos cuidadores, que demonstraram diferenças estatisticamente significativas. As avaliações por médicos e pacientes mostraram tendência consistente com esses achados (Tabela 8).

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Tabela 8. Desfechos reportados pelo paciente.

Desfechos	Odevixibate *versus* placebo
PedQL - diferença da variação da média dos mínimos quadrados a partir do *baseline* até semana 24 (IC 95%)	
Escore total	2,8 (−6,3 a 11,9); p-valor=0,54
Capacidade física	4,5 (−5,7 a 14,6); p-valor=0,38
Capacidade emocional	5,3 (−6,6 a 17,2); p-valor=0,37
Capacidade social	−5,0 (−16,5 a 6,4); p-valor=0,39
Capacidade escolar	3,5 (−7,5 a 14,5); p-valor=0,52
CaGIC para arranhão – OR (IC 95%) em 24 semanas	15 (3 a 68); p-valor=0,0006
CaGIC para sono – OR (IC 95%) em 24 semanas	9 (2 a 35); p-valor=0,0016
CGIC para arranhão – OR (IC 95%) em 24 semanas	6 (2 a 20); p-valor=0,0064
CGIC para sono – OR (IC 95%) em 24 semanas	5 (2 a 18); p-valor=0,0066
PGIC para coceira – OR (IC 95%) em 24 semanas	1 (0 a 25); p-valor=0,79
PGIC para sono – OR (IC 95%) em 24 semanas	6 (0 a 86); p-valor= 0,19

Fonte: Ovchinsky, 2024. (48) PedsQL: *Paediatric Quality of Life Inventory*; CaGIC: *Caregiver Global Impression of Change;* CGIC: *Clinician Global Impression of Change;* PGIC: *Patient Global Impression of Change*.

No grupo odevixibate, 77% dos pacientes não apresentaram alteração nos xantomas até a semana 24, incluindo 25 que permaneceram sem xantomas durante todo o estudo, 20% mostraram melhora e 3% tiveram piora discreta no escore da *Clinician Xanthoma Scale*. No grupo placebo, 82% não apresentaram mudança (todos sem xantomas ao longo do estudo), 12% apresentaram melhora e 6% tiveram piora.

Nenhum paciente incluído no estudo foi submetido ao transplante hepático ou a cirurgia durante o estudo.

Em termos de segurança, a proporção de pacientes com EAETs foi similar entre os grupos (Tabela 9), sendo a maioria de gravidade leve a moderada. Os EAETs mais frequentes foram diarreia (odevixibate: 29%; placebo: 6%), pirexia (odevixibate: 23%; placebo: 24%), COVID (odevixibate: 14%; placebo: 24%) e dor abdominal (odevixibate: 11%; placebo: 6%). Os EAET graves foram observados em 14% dos pacientes do grupo intervenção e em 12% dos pacientes do grupo comparador.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Ainda, 23% e 18% dos pacientes dos grupos odevixibate e placebo apresentaram EAETs considerados relacionados ao tratamento do estudo segundo o investigador, respectivamente. Não foram reportados óbitos durante o estudo e apenas um paciente apresentou EAET grave e considerado relacionado ao odevixibate, segundo avaliação do investigador. Essa paciente tinha três anos de idade a apresentou gastroenterite no dia 102 de tratamento. Destaca-se que não foram reportados EAET que levaram à descontinuação do estudo.

Tabela 9. Desfechos de segurança.

n (%)	Placebo (n=17)	Odevixibate (n=35)
Qualquer EAET	12 (71)	26 (74)
Leve (grau 1)	7 (41)	11 (31)
Moderado (grau 2)	3 (18)	10 (29)
Grave (grau 3)	2 (12)	5 (14)
EAET relacionados ao medicamento	3 (18)	8 (23)
EAET graves	2 (12)	5 (14)
EAET graves relacionados ao medicamento	0	1 (3)
EAET que levaram à descontinuação	0	0
EAET ocorrendo em ≥2 pacientes em qualquer grupo, por termo preferido		
Diarreia	1 (6)	10 (29)
Febre	4 (24)	8 (23)
COVID-19	4 (24)	5 (14)
Dor abdominal	1 (6)	4 (11)
Infecção do trato respiratório superior	2 (12)	3 (9)
Tosse	1 (6)	3 (9)
Infecção do trato respiratório	1 (6)	3 (9)
Bronquite	0	3 (9)

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

n (%)	Placebo (n=17)	Odevixibate (n=35)
Hematoma	0	3 (9)
Vômito	1 (6)	2 (6)
Astenia	0	2 (6)
Conjuntivite	0	2 (6)
Gastroenterite	0	2 (6)
Nasofaringite	1 (6)	2 (6)
Perda de peso	0	2 (6)
Aumento do INR	22 (12)	1 (3)
Epistaxe	2 (12)	0
EAET relacionados ao medicamento, por termo preferido		
Diarreia	1 (6)	4 (11)
Vômito	0	2 (6)
Dor abdominal	1 (6)	1 (3)
Aumento de enzimas hepáticas	1 (6)	1 (3)
Aumento do INR	1 (6)	1 (3)
Dor abdominal superior	0	1 (3)
Fezes descoloridas	0	1 (3)
Movimentos intestinais frequentes	0	1 (3)
Hematemese	0	1 (3)
Náusea	0	1 (3)
Aumento de triglicerídeos no sangue	0	1 (3)
Perda de peso	0	1 (3)

Fonte: Ovchinsky, 2024. (48) EAET: evento adverso emergente do tratamento; INR: razão normal internacional.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Assim, os autores concluíram que o uso de odevixibate pode reduzir os níveis séricos de ácidos biliares e melhorar o prurido em pacientes com ALGS, configurando uma intervenção medicamentosa capaz de aprimorar o padrão de cuidado nessa população.

5.6 Avaliação da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho conforme apresentado nas Tabela 10. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 6.

A qualidade da evidência foi considerada alta para todos os desfechos avaliados. O risco de viés foi considerado incerto para todos os desfechos pois apesar dos autores declararem que as características clínicas e de *baseline* entre os grupos foram similares, observou-se algumas diferenças entre os grupos, o que leva à incerteza. Entretanto, tal incerteza não foi suficiente para rebaixar a qualidade por risco de viés. Ainda, apesar do estudo contar com um tamanho amostral reduzido, optou-se por não rebaixar a qualidade da evidência por imprecisão, uma vez que se trata de uma doença considerada ultrarrara, o que dificulta o processo de alocação e condução de ECRs. Além disso, o tamanho amostral apresentou poder suficiente para detectar diferenças entre os grupos.

Tabela 10. Classificação da qualidade das evidências.

Desfecho	Classificação
Escore de arranhão ObsRO PRUCISION (avaliação de prurido)	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Concentração sérica de ácidos biliares	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Sono	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Qualidade de vida relacionada à saúde	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Desfechos reportados pelo cuidador	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Segurança	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

Fonte: elaboração própria.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

5.7 Outras evidências

Foi descrita separadamente nessa seção, evidência científica encontradas durante a busca que não foram elegíveis de acordo com os critérios de elegibilidade (resumos de congresso). Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação adicional.

ASSERT-EXT

Ovchinsky *et al.,* 2024 (49) publicaram como resumo de congresso os resultados do estudo ASSERT-EXT, ou seja, da análise em longo prazo de eficácia e segurança dos pacientes com ALGS que completaram o uso de odevixibate no estudo ASSERT (48). O estudo ASSERT acompanhou os pacientes por 24 semanas. Aqueles que completaram esse estudo, passaram para o ASSERT -EXT, onde todos receberam odevixibate. Assim, o braço intervenção contou com 33 pacientes e o placebo/odevixibate com 17.

O desfecho primário foi a variação da média a partir do *baseline* até a semana 72 de arranhão observada por cuidadores, segundo o escore *observer-reported outcome* (ObsRO) PRUCISION. Os desfechos secundários chave foram variação dos níveis de ácidos biliares e dos parâmetros de sono a partir do *baseline* até a semana 72. Os desfechos de segurança incluíram incidência de EAET categorizados pela causalidade, gravidade, e incidência de descontinuações.

Assim, observou-se melhoras rápidas no prurido com o uso de odevixibate em relação ao baseline por até 96 semanas. No grupo placebo/odevixibate variação da média a partir do baseline do estudo ASSERT-EXT do escore de arranhão foi de -1,7 (p-valor<0,0001). No grupo odevixibate/odevixibate, essa variação a partir do baseline do estudo ASSERT foi de -2,2(p-valor<0,0001).

Até a semana 72, 76,9% dos pacientes em uso de placebo/odevixibate e 93,5% dos pacientes em uso de odevixibate/odevixibate alcançaram redução ≥1 ponto na escala de arranhão. Ainda, 53,8% e 74,2% alcançaram redução ≥1,5 pontos na escala de arranhão no mesmo período, respectivamente. Esses resultados indicam que a maioria dos pacientes em uso de odevixibate alcança resposta do prurido.

Também se observou uma melhora rápida e sustentada nos níveis de ácido biliar com o uso de odevixibate. No grupo placebo/odevixibate variação da média a partir do baseline do estudo ASSERT-EXT no nível de ácido biliar foi de -139 mmol/L. No grupo odevixibate/odevixibate, essa variação a partir do baseline do estudo ASSERT foi de -124 mmol/L. Os pacientes em uso de

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

odevixibate também apresentaram melhoras nos diferentes parâmetros de sono avaliados em relação ao *baseline*.

Em termos de segurança, a proporção de EAET foi de 100% no grupo placebo/odevixibate, de 90,9% no grupo odevixibate/odevixibate e de 94% no grupo odevixibate geral (Tabela 11). A maioria dos EAETs foi de gravidade leve a moderada. Um paciente descontinuou o tratamento por EAET de grau 2, não grave.

Tabela 11. Desfechos de segurança.

Pacientes, n (%)	Placebo/odevixibate (n=17)	Odevixibate/odevixibate (n=33)	Odevixibate Total (N=50)
Qualquer EAET	17 (100)	30 (90,9)	47 (94)
EAETs severos	7 (41,2)	6 (18,2)	13 (26)
EAETs graves	7 (41,2)	4 (12,1)	11 (22)
EAETs levando à redução de dose	1 (5,9)	2 (6,1)	3 (6)
EAETs levando à descontinuação	1 (5,9)	0	1 (2)
EAETs relacionados ao medicamento	7 (41,2)	6 (18,2)	13 (26)
EAETs graves relacionados ao medicamento	0	0	0
EAETs relacionados ao medicamento, por termo preferido*			
Diarreia	3 (17,6)	2 (6,1)	5 (10)
Deficiência de vitamina D	1 (5,9)	1 (3)	2 (4)
Dor abdominal	0	1 (3)	1 (2)
Dor abdominal superior	1 (5,9)	0	1 (2)
Bilirrubina sanguínea aumentada	1 (5,9)	0	1 (2)
Prurido	0	1 (3,1)	1 (2)
ALT aumentada	1 (5,9)	0	1 (2)

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Pacientes, n (%)	Placebo/odevixibate (n=17)	Odevixibate/odevixibate (n=33)	Odevixibate Total (N=50)
AST aumentada	0	1 (3)	1 (2)

Fonte: Ovchinsky, 2024. (49) EAET: evento adverso emergente do tratamento; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

6. Avaliação econômica

6.1 Objetivo

A avaliação econômica aqui descrita tem por objetivo avaliar a relação de custo-efetividade do odevixibate no tratamento de prurido colestático em pacientes (12 meses ou mais) com ALGS, sob a perspectiva do SUS.

A avaliação econômica foi conduzida conforme as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, de 2014, (50) e com *o Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS*) Task Force Report*, (51) da *The International Society for Health Economics and Outcomes Research* (ISPOR). Para isso, foi elaborada uma análise de custo-efetividade, com modelagem markoviana, no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA).

6.2 Métodos

6.2.1 População de interesse

Pacientes (com 12 meses ou mais de idade) com ALGS.

6.2.2 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde. Desta forma, foram considerados todos os custos médicos diretos reembolsados neste contexto.

Custos indiretos não foram considerados na análise principal por não serem adequados à perspectiva do estudo, conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, de 2014. (50)

6.2.3 Intervenção e comparadores

A intervenção adotada neste estudo foi o odevixibate.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Atualmente no SUS não há um PCDT para o manejo de pacientes com ALGS. Tais pacientes são tratados pelas suas manifestações específicas.

Não existe opções de tratamento anteriores ao transplante hepático. O manejo de suporte dos pacientes com ALGS e prurido intenso são o uso de ácido ursodeoxicólico, rifampicina, colestiramina e naltroxeno para alívio do sintoma, sendo os dois últimos não disponíveis no SUS. (52) Entretanto, tais agentes possuem eficácia limitada e questões relacionadas à segurança, que limitam o seu uso. Ainda, o prurido torna-se refratário a tais terapias, levando inevitavelmente ao transplante hepático, que é o padrão-ouro para manejo da colestase e da hipertensão portal descompensada nesses pacientes. (10)

As principais indicações para o transplante de fígado em pacientes com ALGS são colestase persistente, incluindo prurido intratável, falha no crescimento, xantomas, doença óssea metabólica e/ou deficiência de vitaminas lipossolúveis. Além disso, a colestase em pacientes com ALGS pode progredir para doença hepática em estágio terminal, sendo o transplante de fígado indicado em 20% a 50% dos casos. (53) Desses casos, estima-se que 72% dos transplantes ocorram em pacientes com menos de seis anos de idade. (54)

Neste contexto, o tratamento atualmente disponível no SUS é entendido como tratamento de suporte, associado ao transplante hepático em uma porção limitada dos pacientes. Assim, o comparador selecionado para a análise é o melhor cuidado de suporte (BSC).

6.2.4 Desfechos considerados

O desfecho de efetividade da análise foi medido em anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ), caracterizando, assim, uma análise de custo-utilidade. Além do desfecho de AVAQ, foi considerado como desfecho secundário o ganho em anos de vida (AV) obtido pelo paciente.

Como desfechos econômicos foram considerados os custos médicos diretos, especificamente, os custos relacionados ao tratamento medicamentoso com odevixibate e medicamentos que compõe o BSC, custos relacionados ao transplante hepático e suas complicações, acompanhamento do paciente, manejo de eventos relacionados à ALGS e ao tratamento.

Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, pois não condizem com a perspectiva adotada.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

As estratégias de tratamento foram comparadas por meio da razão de custo-utilidade incremental (RCUI), definida como a relação entre a diferença de custos dividida pela diferença de utilidade entre as diferentes estratégias de tratamento (Equação 1).

Equação 1. Razão de custo-utilidade incremental.

$$RCUI = \frac{Custo_{odevixibate} - Custo_{BSC}}{Efetividade_{odevixibate} - Efetividade_{BSC}}$$

RCUI: Razão de custo-utilidade incremental; BSC: melhor cuidado de suporte; Custo: Custos (em Reais); Efetividade (em AVAQ).

6.2.5 Estrutura do modelo

Um modelo de transição de estados (Markov) foi desenvolvido como forma de simular a evolução natural da ALGS em pacientes (com 12 meses ou mais de idade), sob a perspectiva do SUS.

Os pacientes que ingressam no modelo podem progredir entre diferentes estados de saúde a cada ciclo de 12 semanas (com correção de meio ciclo), de acordo com sua resposta ao tratamento, evolução da doença hepática e condição cirúrgica. Esse tipo de abordagem permite representar de forma robusta os custos e desfechos clínicos de longo prazo associados à ALGS, sendo coerente com metodologias previamente aceitas pelo *National Institute of Health and Care Excellence* (NICE). (55)

O modelo é composto por nove estados de saúde, além do estado de óbito, definido como estado absorvedor. Os estados considerados são:

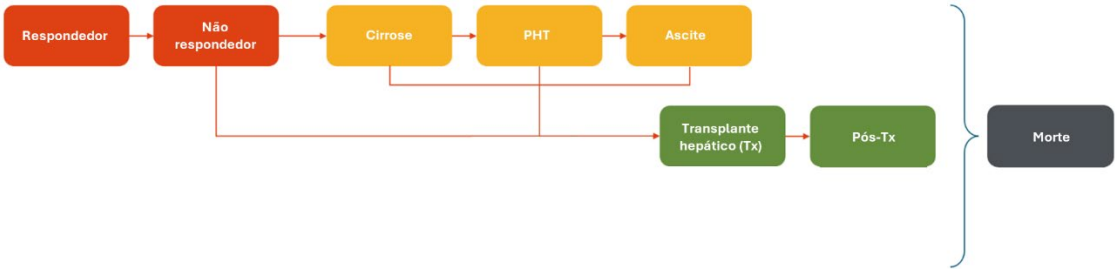
- Colestase com resposta ao tratamento;
- Colestase com perda de resposta
- Cirrose
- Hipertensão portal (PHT)
- Ascite
- Transplante hepático (Tx)

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

- Pós-transplante hepático (pós-Tx)

A Figura 6 apresenta a representação esquemática da estrutura do modelo.

Figura 6. Representação esquemática da estrutura do modelo.



Fonte: elaboração própria. PHT: hipertensão portal; Tx: transplante hepático.

Todos os pacientes ingressam no modelo no estado de saúde “Respondedor” e permanecem nesse estado até transitar para o estado de “Não respondedor”. A progressão para o estado de não resposta é determinada pela taxa de resposta e pela perda de resposta ao tratamento ao longo do tempo, refletida pelos pacientes que descontinuam a terapia.

A partir desse ponto, os pacientes podem evoluir para cirrose, PHT ou ascite, conforme a progressão natural da ALGS, sendo que cada estado subsequente representa um estágio clínico mais grave. Eventualmente, os indivíduos podem avançar para os estados de Tx e pós-Tx, nos quais permanecem até o óbito.

Em cada ciclo do modelo, os pacientes podem transitar para o estado absorvedor de morte a partir de qualquer estado de saúde.

6.2.6 Horizonte temporal

O modelo adotou um horizonte temporal de toda a vida, de acordo com a característica crônica e progressiva da ALGS.

Por horizonte temporal de toda a vida, foi considerado o acompanhamento do paciente até os 100 anos. É importante ressaltar que os pacientes não permanecerão vivos durante todo esse acompanhamento, mas irão morrer de acordo com as taxas de mortalidade relativas à doença.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

6.2.7 Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (50)

6.2.8 Parâmetros clínicos

Parâmetros demográficos

A idade adotada para o paciente no modelo econômico foi de 6,29 anos, conforme a idade média dos pacientes incluídos no estudo ASSERT. (48) A distribuição porcentual de homens também foi extraída do estudo ASSERT (52% de homens). (48)

O peso médio do paciente, necessário para o cálculo da dose de odevixibate utilizada pelo paciente, foi definido por idade e sexo, conforme dados da Pesquisa de Orçamentos Familiar (POF), de 2011 (Tabela 12). (56) O estudo foi selecionado por tratar-se de uma das poucas fontes de dados para o peso de indivíduos na população pediátrica.

Tabela 12. Peso médio dos pacientes por sexo e idade (em kg).

Idade	Homens	Mulheres
0	2,74	2,54
1	7,72	7,32
2	10,19	9,90
3	12,21	11,75
4	13,70	13,39
5	15,70	15,47
6	17,37	17,37
7	19,38	19,23
8	21,72	21,72

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

9	24,06	24,14
10	26,40	27,12
11	29,41	31,57
12	32,76	34,48
13	37,11	37,50
14	41,79	39,95
15	46,81	43,19
16	51,49	45,66
17	55,84	47,87
18	59,85	50,78
25	66,63	55,45
35	68,37	58,47
45	68,37	59,67
55	67,00	59,85
65	64,43	58,11
75	61,22	54,26

Fonte: POF, 2011. (56)

Resposta inicial ao tratamento

A resposta inicial ao tratamento é definida como uma redução ≥ 1,0 ponto no escore de prurido matinal. As taxas de resposta ao odevixibate foram obtidas a partir dos estudos ASSERT e medidas na semana 24 (análise final do ASSERT). Para o BSC, adotou-se a premissa de que não há resposta ao tratamento.

A Tabela 13 apresenta a taxa de resposta inicial (semana 24) utilizada no modelo econômico.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Tabela 13. Taxa de resposta ao tratamento (na semana 24).

	Odevixibate	BSC
Taxa de resposta	82,4%	0,0%

Fonte: ASSERT. (48) BSC: melhor cuidado de suporte.

Descontinuação e perda de reposta ao tratamento

A descontinuação devido a eventos adversos (EAs) é aplicada no primeiro ciclo do modelo, de modo a refletir a maior taxa de interrupções observada no início do tratamento.

Após a aplicação da taxa de resposta inicial ao tratamento, as taxas de descontinuação observadas nos ensaios clínicos são utilizadas para representar a transição do estado de "Respondedor" para o estado de "Não respondedor", assumindo-se que pacientes que descontinuam o tratamento perdem sua resposta.

Para o odevixibate, os dados de descontinuação são baseados no estudo ASSERT-EXT, uma vez que não foram observadas descontinuações durante o ensaio ASSERT. (*data on-file*). Nos estudos ASSERT e ASSERT-EXT, ao longo de 92,6 semanas, 5 de 50 pacientes descontinuaram o tratamento com odevixibate, dos quais um foi relacionado a eventos adversos.

No braço de tratamento correspondente ao BSC, assume-se que todo os pacientes já iniciam o modelo no estado de "Não respondedor". Assim, não foi aplicada taxa de descontinuação para este grupo de pacientes.

As taxas de descontinuação reportadas nos ensaios foram convertidas em probabilidades por ciclo (de 12 semanas), utilizadas para determinar o risco de descontinuação em cada ciclo do modelo. As probabilidades de descontinuação por ciclo estão apresentadas na Tabela 14.

Tabela 14. Probabilidade de descontinuação do tratamento (por ciclo).

Probabilidade por ciclo	Odevixibate	BSC
Probabilidade de descontinuação por EA (ciclo 1)	2,00%	-
Probabilidade de descontinuação por perda de resposta (ciclos subsequentes)	1,29%	-

Fonte: ASSERT-EXT (*data on-file*). BSC: melhor cuidado de suporte.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Progressão da doença

Após a perda de resposta ao tratamento, os pacientes evoluem no modelo de acordo com a história natural da ALGS. As probabilidades de transição entre os estados de saúde são derivadas da literatura científica disponível e posteriormente convertidas em probabilidades por ciclo de 12 semanas para uso no modelo.

A Tabela 15 apresenta a lista completa de probabilidades de transição.

Pacientes que atingem o estado de "Tx" permanecem nesse estado por um ciclo, após o qual transitam para o estado "pós-Tx", no qual permanecem até a morte ou o fim da simulação. O modelo apresenta, também, uma taxa de pacientes que requerem um novo transplante. Neste caso, os pacientes permanecem por um ciclo adicional no estado de "Tx".

Pacientes que fazem o Tx têm associado a eles a aplicação de uma taxa de complicações associadas ao transplante. As seguintes complicações são consideradas no modelo:

- complicações vasculares;
- complicações das vias biliares;
- complicações do sistema nervoso central;
- complicações renais (piora da insuficiência renal).

As taxas correspondentes a cada uma dessas complicações são apresentadas na Tabela 15.

Tabela 15. Probabilidades de transição entre estados de saúde.

De	Para	Taxa	Probabilidade (por ciclo)
Não respondedor	**Cirrose**	41/94 em 10 anos	1,0%
Cirrose	**PHT**	40% em 30 anos	0,3%
PHT	**Ascite**	36% em 30 anos	0,3%
Não respondedor	**Tx**	47% em 4 anos	2,7%
Cirrose	**Tx**	7,27% em 1 ano	1,7%
PHT	**Tx**	23% em 1 ano	5,2%
Ascite	**Tx**	23% em 1 ano	5,2%
Tx	**Tx (retransplante)**	22% em 1 ano	4,9%

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Fonte: adaptado de NICE (2024). (55)

Tabela 16. Taxa de complicações relacionadas ao Tx.

Complicação	Taxa
Complicações vasculares	20,9%
Complicações do trato biliar	15,4%
Complicação do sistema nervoso central	7,7%
Complicações renais (pior da insuficiência renal)	21,7%

Fonte: adaptado de Kamath (2020). (28)

Mortalidade

A parametrização da mortalidade no modelo econômico foi derivada da literatura e de dados que constam na submissão de maralixibate ao NICE (Tabela 18). (55)

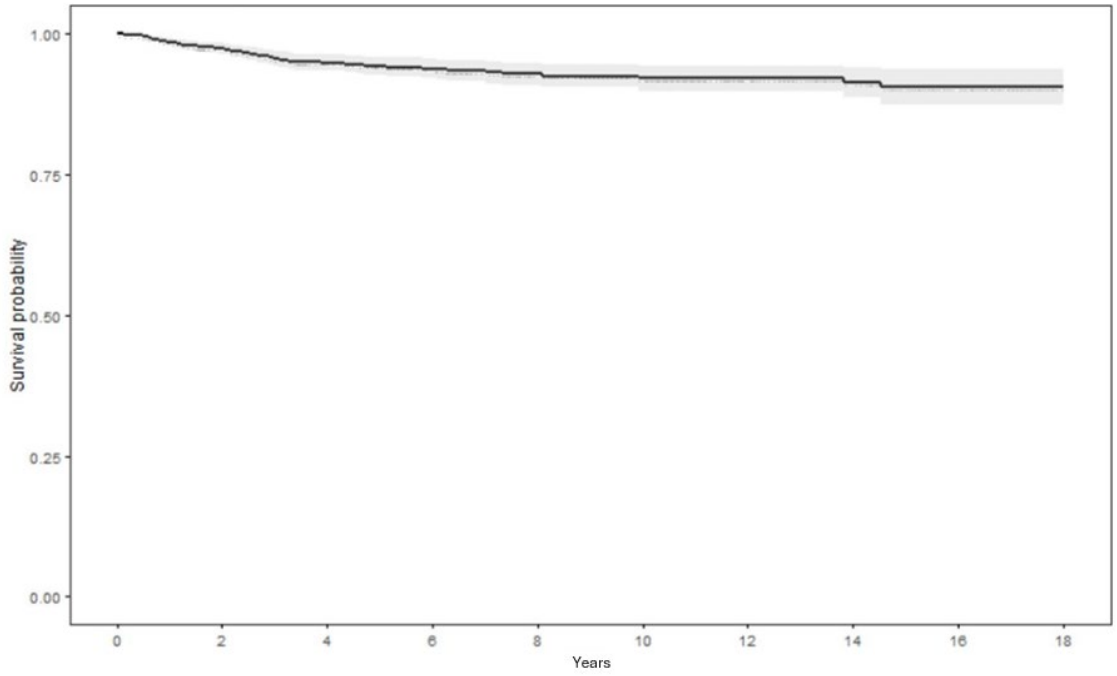
O risco de morte por ciclo é limitado de modo que não possa ser inferior ao risco observado na população geral brasileira, conforme informado pela Tábua de Mortalidade da População Brasileira, publica pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2024, e ajustada por idade. (57)

Os dados disponíveis demonstram que os pacientes apresentam risco crescente de morte conforme a ALGS progride, até a realização de um Tx bem-sucedido. Após o transplante, observa-se uma redução substancial neste risco.

A probabilidade de morte no estado “Respondedor” e “Não respondedor” foi parametrizada pela extrapolação dos dados de tempo até o óbito provenientes do estudo GALA. A curva de Kaplan-Meier (KM) utilizada para as extrapolações é apresentada na Figura 7.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Figura 7. Curva de sobrevida de pacientes com ALGS.



Fonte: Vandriel, 2023. (7)

A curva foi parametrizada através dos seguintes modelos paramétricos:

- Exponencial;
- Weibull;
- Lognormal;
- Log-logístico;
- Gompertz;
- Gamma;
- Gamma generalizado.

A qualidade do ajuste aos dados foi avaliada pelo *Akaike Information Criteria* (AIC) e *Bayesian Information Criteria* (BIC). Conforme os resultados observados na Tabela 17, o modelo paramétrico de Gompertz ofereceu o melhor ajuste estatístico aos dados observados (menores valores de AIC e BIC) e por isso foi utilizado no modelo.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

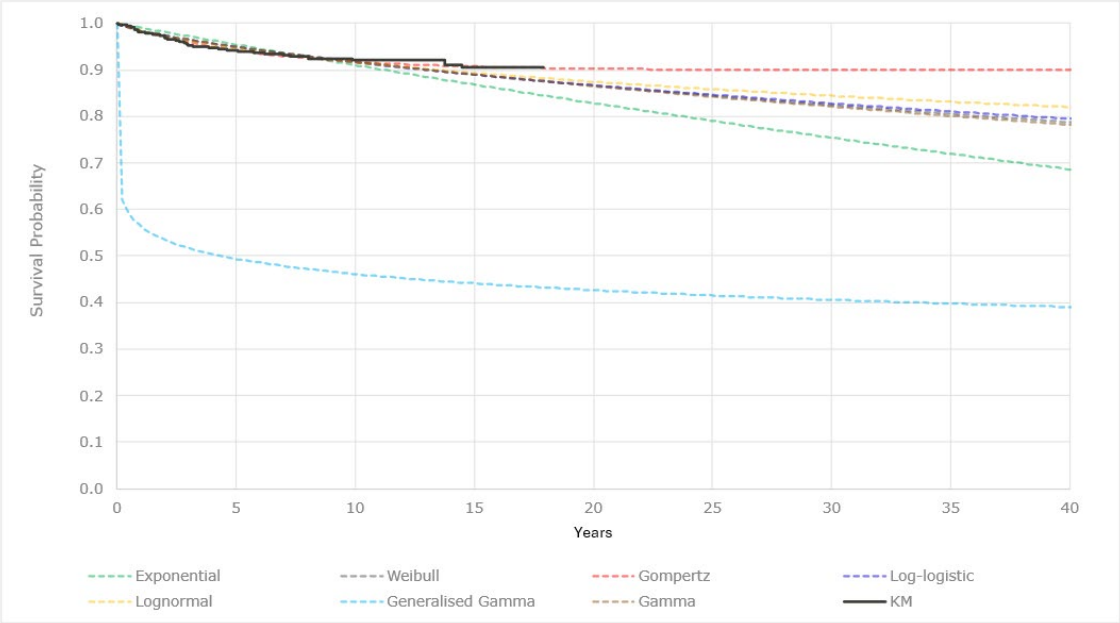
A Tabela 17 apresenta a extrapolação de longo prazo da sobrevida pelos diferentes modelos avaliados.

Tabela 17. Escores AIC e BIC para extrapolação da mortalidade em pacientes não respondedores com ALGS.

Modelo	AIC	BIC
Exponencial	682	687
Weibull	674	685
Gompertz	**666**	**676**
Log-logístico	674	684
Lognormal	669	679
Gamma generalizado	668	683
Gamma	675	685

Fonte: elaboração própria. AIC: *Akaike Information Criteria*; BIC: *Bayesian Information Criteria.*

Figura 8. Projeção da sobrevida a partir dos diversos modelos paramétricos avaliados.



Fonte: elaboração própria. KM: Kaplan-Meier.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Para estimar a curva de sobrevida em pacientes no estado "Respondedor" aplicou-se uma redução no risco de mortalidade para este grupo de pacientes, em consonância com submissões prévias feitas ao NICE, que comparou o risco de ocorrência de evento hepático no estudo comparativo da coorte GALA. Com base nesta análise, o modelo utiliza um *hazard ratio* (HR) de 0,305 para respondedores *vs.* não respondedores. (55)

Tabela 18. Resumo dos parâmetros de mortalidade utilizados no modelo.

Estado de saúde	Probabilidade de morte (por ciclo)	Referência
Respondedores	KM com aplicação de HR (0,305)	(7)
Não respondedores	KM	(7)
Cirrose	0,92%	(58)
PHT	2,18%	(59)
Ascite	4,50%	(60)
Tx	25,17%	(17)
Pós-Tx	0,92%	(5)

Fonte: elaboração própria. KM: Kaplan-Meier; HR: *hazard ratio*; PHT: hipertensão portal. Tx: transplante hepático.

Eventos relacionados à ALGS

O modelo considera dois eventos graves relacionados à ALGS: xantomas (grau 1+) e fraturas. A probabilidade por ciclo de cada evento pode ser observada na Tabela 19 com suas respectivas referências.

Tabela 19. Probabilidade de eventos relacionados à ALGS.

Evento	Probabilidade (por ciclo)	Referência
Xantomas (grau 1+)	6,1%	(7)
Fraturas	7,3%	(19)

Fonte: elaboração própria.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Eventos adversos

O modelo incluiu os eventos relacionados ao tratamento extraídos do estudo ASSERT, conforme apresentado na Tabela 20.

Tabela 20. Eventos adversos.

Eventos adversos	Odevixibate	BSC
Diarreia	5,54%	2,91%
Vômito	2,81%	0,00%
Dor abdominal	1,44%	2,91%
Dor abdominal superior	1,44%	0,00%
Descoloração das fezes	1,44%	0,00%
Evacuações frequentes	1,44%	0,00%
Hematêmese	1,44%	0,00%
Nausea	1,44%	0,00%
Aumento de triglicerídes	1,44%	0,00%
Aumento das enzimas hepáticas	1,44%	2,91%
Aumento da razão normalizada internacional	1,44%	2,91%
Perda de peso	1,44%	2,91%

Fonte: ASSERT. (48) BSC: melhor cuidado de suporte.

6.2.9 Parâmetros de utilidade

Os valores de utilidade utilizados no modelo são derivados, sempre que possível, dos ensaios clínicos de odevixibate (ASSERT e ASSERT-EXT). O estudo ASSERT coletou dados de PedsQL, que foram então convertidos para utilidades utilizando o algoritmo de Khan. (61)

Nos ensaios ASSERT e ASSERT-EXT, as estimativas de utilidade estão disponíveis apenas para dois estados clínicos:

- **Respondedores:** 0,881;

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

- **Não respondedores:** 0,734.

Para os demais estados de saúde, os valores de utilidade foram obtidos a partir da literatura disponível (Tabela 21).

Tabela 21. Valores de utilidade.

Estados de saúde	Utilidade	Referência
Respondedor	0,881	ASSERT e ASSERT-EXT (*data on-file*)
Não respondedor	0,734	ASSERT e ASSERT-EXT (*data on-file*)
Cirrose	0,640	(62)
PHT	0,640	Premissa de equivalência com cirrose
Ascite	0,610	(63)
Tx	0,710	(64)
Pós-Tx	0,820	(55)

Fonte: elaboração própria. PHT: hipertensão portal; Tx: transplante hepático.

6.2.10 Proposta de acordo de compartilhamento de risco

Considerando a incerteza inerente ao tratamento de doenças ultrarraras, especialmente no que se refere à evolução clínica, ao ganho ponderal ao longo do acompanhamento e, consequentemente, à necessidade de ajuste posológico, a Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda. propõe a adoção de um Acordo de Compartilhamento de Risco (ACR) estruturado na modalidade de custo fixo anual por paciente tratado.

No modelo proposto, o Sistema Único de Saúde passa a incorrer em um valor anual pré-definido por paciente, independentemente de variações no peso corporal, da dose efetivamente utilizada, do número de cápsulas consumidas ao longo do período de 12 meses ou de eventuais incrementos de dose decorrentes de resposta clínica e recuperação nutricional. Dessa forma, a variabilidade clínica e econômica observada durante o tratamento deixa de ser transferida ao pagador público e passa a ser integralmente absorvida pela empresa proponente.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

A adoção dessa estrutura encontra justificativa técnica no perfil clínico dos pacientes com síndrome de Alagille. Trata-se de condição ultrarrara, de elevada heterogeneidade clínica, frequentemente acompanhada de colestase crônica, comprometimento nutricional e atraso de crescimento. Em pacientes elegíveis ao tratamento, a melhora clínica pode estar associada à recuperação ponderal, o que, na prática, tende a aumentar a dose necessária de odevixibate quando o financiamento é realizado por unidade farmacêutica consumida. Assim, em um modelo convencional de aquisição, a melhora do estado clínico e nutricional do paciente pode resultar em elevação progressiva do custo de tratamento ao longo do tempo.

O ACR ora proposto neutraliza esse efeito. Ao estabelecer custo anual fixo por paciente, o modelo preserva a previsibilidade orçamentária do SUS, reduz a volatilidade do gasto e promove maior alinhamento entre financiamento e sustentabilidade, sem penalizar o sistema pelo eventual ganho de peso associado à melhora clínica. Em termos práticos, trata-se de mecanismo pelo qual o risco relacionado à variabilidade individual do tratamento é compartilhado de forma assimétrica, com assunção, pela empresa, do risco econômico decorrente do aumento de consumo ao longo do seguimento.

Valor proposto para ALGS

. Para a indicação de odevixibate em pacientes com ALGS, a proposta consiste na adoção de **custo fixo anual de R$ 4.895.671,10 por paciente tratado**, correspondente ao fornecimento de tratamento contínuo por 12 meses, independentemente do volume efetivamente dispensado no período.

Esse valor foi definido com base em parâmetros objetivos de cálculo, incluindo:

- Distribuição ponderada de peso da população em tratamento ao longo do acompanhamento;
- Posologia aprovada em bula;
- Preço máximo de venda ao governo aplicável;
- Premissa de uso contínuo durante 12 meses.

Sob essa modelagem, o valor anual por paciente permanece constante para o SUS, ainda que o consumo efetivo aumente em razão de titulação de dose, crescimento somático ou recuperação nutricional. Portanto, a proposta representa não apenas um mecanismo de financiamento, mas

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

também um instrumento de mitigação de risco orçamentário, particularmente relevante em cenário de elevada incerteza epidemiológica e assistencial.

Racional técnico e econômico do acordo

A proposta de custo fixo anual por paciente é particularmente pertinente no contexto da ALGS por três razões principais.

Primeiramente, a doença apresenta baixa prevalência, heterogeneidade fenotípica e limitada disponibilidade de dados nacionais estruturados, o que restringe a precisão de projeções assistenciais e econômicas. Em contextos dessa natureza, modelos convencionais de pagamento por consumo tendem a ampliar a incerteza orçamentária.

Em segundo lugar, a posologia do odevixibate é dependente do peso corporal. Dessa forma, a trajetória clínica esperada de parte dos pacientes, com potencial recuperação nutricional e ganho ponderal ao longo do tratamento, pode implicar aumento progressivo da dose e do número de cápsulas utilizadas. Sem um mecanismo de proteção contratual, esse aumento recairia diretamente sobre o SUS.

Em terceiro lugar, o modelo proposto gera maior previsibilidade para o gestor público, ao converter um custo variável e potencialmente crescente em um custo anual fixo e previamente conhecido. Esse atributo é particularmente relevante para o planejamento e execução orçamentária, além de estar alinhado ao movimento institucional de discussão de acordos de compartilhamento de risco no âmbito do Ministério da Saúde e da CONITEC.

Condição alternativa em caso de incorporação simultânea de PFIC e ALGS

Adicionalmente, caso haja incorporação simultânea de odevixibate para PFIC e ALGS, a Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda. propõe condição comercial mais vantajosa ao SUS, com adoção de **valor único anual de R$ 2.381.432,41 por paciente**, aplicável indistintamente às duas indicações.

Nessa hipótese, o valor anual por paciente com ALGS seria reduzido para o mesmo patamar proposto para PFIC, resultando em economia imediata para o SUS já no primeiro ano de

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

incorporação, ao mesmo tempo em que se preserva a lógica de previsibilidade orçamentária e de transferência do risco econômico da variabilidade posológica para a empresa.

Assim, para fins de clareza no dossiê, recomenda-se explicitar que:

- Se a presente submissão tratar da incorporação exclusivamente de ALGS, o valor a ser considerado no ACR é de R$ 4.895.671,10 por paciente/ano;
- Se houver deliberação favorável à incorporação simultânea de PFIC e ALGS, a empresa propõe valor único de R$ 2.381.432,41 por paciente/ano para ambas as indicações.
- Vale ressaltar que a incorporação de ambas as indicações, resultará em uma redução de 48,6% no custo de tratamento por paciente/ano de ALGS.

Aspectos de operacionalização

Com o objetivo de conferir exequibilidade e segurança à implementação do modelo, a proposta poderá ser acompanhada de documentação complementar contendo orientações operacionais para sua adoção, inclusive no que se refere à avaliação de instrumentos contratuais compatíveis com a complexidade do objeto e com a legislação aplicável às contratações públicas. A Lei nº 14.133/2021 prevê a modalidade de diálogo competitivo para contratações que envolvam inovação tecnológica ou técnica e soluções cuja definição demande interação estruturada com o setor privado.

Adicionalmente, a proposta considera a busca de eficiência tributária nas aquisições públicas de medicamentos, inclusive por meio de mecanismos de isenção previstos no âmbito do CONFAZ para operações destinadas à Administração Pública, quando aplicáveis.

6.2.11 Parâmetros de custo

Custo de aquisição de odevixibate

Para definição do custo de tratamento recorreu-se a lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), com vigência de fevereiro/2026, considerando-se o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com 18% de ICMS, conforme apresentado na Tabela 22. (65)

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Tabela 22. Apresentações de odevixibate.

Apresentação	Custo por apresentação (PMVG 18%)	Custo unitário (por cápsula)
200 MCG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30	R$ 22.395,34	R$ 746,51
400 MCG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30	R$ 44.790,69	R$ 1.493,02
600 MCG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30	R$ 67.186,05	R$ 2.239,54
1200 MCG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30	R$ 134.372,10	R$ 4.479,07

Fonte: CMED (2025). (65)

De acordo com a bula de odevixibate para o tratamento da ALGS, a dose recomendada do medicamento é de 120 mcg/kg administrada oralmente uma vez por dia pela manhã. (35)

A dosagem diária do medicamento, de acordo com o peso do paciente, conforme a bula está apresentada na Tabela 23.

Tabela 23. Dosagem recomendada (dose nominal de 120 mcg/kg/dia).

Peso corporal	Dose diária total por dia (mcg)
4 a 7,4 kg	600
7,5 a 12,4 kg	1.1200
12,5 a 17,4 kg	1.800
17,5 a 25,4 kg	2.400
25,5 a 35,4 kg	3.600
35,5 a 45,4 kg	4.800
45,5 a 55,4 kg	6.000
≥ 55,5 kg	7.200

Fonte: Bylvay [Bula]. (35)

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

O custo anual de odevixibate foi estimado a partir do peso médio dos pacientes. Esse peso inicial foi calculado por meio de uma média ponderada, considerando as diferentes idades de início do tratamento. Uma vez que, a dose é peso-dependente, o ganho de peso do paciente influencia diretamente em seu custo, que tende a aumentar com o passar dos anos.

Para a definição do peso médio inicial do paciente, calculou-se a média ponderada do peso por faixa etária, construída a partir de dados da POF, conforme apresentados na Tabela 12. Dessa forma, foram calculados os pesos médios por idade considerados no modelo. A Tabela 24 apresenta os custos estimados de tratamento por ciclo e por ano, conforme idade e peso considerados.

Tabela 24. Custo de tratamento por ciclo e por ano utilizados no modelo econômico.

Idade	Peso médio considerado (Kg)	Custo por ciclo	Custo por ano
0	3	R$ 0,00	R$ 0,00
1	8	R$ 375.984,00	R$ 1.629.264,00
2	10	R$ 375.984,00	R$ 1.629.264,00
3	12	R$ 375.984,00	R$ 1.629.264,00
4	14	R$ 563.976,00	R$ 2.443.896,00
5	16	R$ 563.976,00	R$ 2.443.896,00
6	17	R$ 563.976,00	R$ 2.443.896,00
7	19	R$ 751.968,00	R$ 3.258.528,00
8	22	R$ 751.968,00	R$ 3.258.528,00
9	24	R$ 751.968,00	R$ 3.258.528,00
10	27	R$ 1.127.952,00	R$ 4.887.792,00
11	30	R$ 1.127.952,00	R$ 4.887.792,00
12	34	R$ 1.127.952,00	R$ 4.887.792,00
13	37	R$ 1.503.936,00	R$ 6.517.056,00
14	41	R$ 1.503.936,00	R$ 6.517.056,00
15	45	R$ 1.503.936,00	R$ 6.517.056,00

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

16	49	R$ 1.879.920,00	R$ 8.146.320,00
17	52	R$ 1.879.920,00	R$ 8.146.320,00
18	55	R$ 1.879.920,00	R$ 8.146.320,00
25	61	R$ 2.255.904,00	R$ 9.775.584,00
35	64	R$ 2.255.904,00	R$ 9.775.584,00
45	64	R$ 2.255.904,00	R$ 9.775.584,00
55	64	R$ 2.255.904,00	R$ 9.775.584,00
65	61	R$ 2.255.904,00	R$ 9.775.584,00

Fonte: Elaboração própria. Kg: Quilograma.

Como pode ser observado anteriormente, o custo anual de tratamento é crescente ao longo do tempo, uma vez que, há uma tendência de crescimento do peso do paciente relacionada ao envelhecimento.

Custo de aquisição de odevixibate **– Cenário alternativo I (Acordo de compartilhamento de risco)**

Conforme apresentado anteriormente na seção 6.2.10, a Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda. propõe um custo fixo anual de tratamento com odevixibate para ALGS de R$ 4.895.671,10 por paciente, independente do volume de cápsulas consumidas ao longo do ano.

Custo de aquisição de odevixibate **– Cenário alternativo II (Acordo de compartilhamento de risco e incorporação conjunta para PFIC e ALGS)**

Conforme apresentado anteriormente, a Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda. propõe um custo fixo anual de tratamento com odevixibate para ALGS de R$ 2.381.432,41 por paciente, caso odevixibate seja incorporado tanto para PFIC quanto para ALGS, independente do volume de cápsulas consumidas ao longo do ano.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Custo do BSC

O custo do tratamento medicamentoso com BSC considerou os medicamentos usualmente utilizados para o controle do prurido e que estão disponíveis no SUS. São eles:

- **Ácido ursodesoxicólico:** Disponível via Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC); (66)
- **Rifampicina:** disponível na Relação Nacional de Medicamentos do SUS (RENAME); (52)
- **Ondansetrona:** disponível na RENAME; (52)
- **Fluoxetina:** disponível na RENAME. (52)

A proporção de pacientes em tratamento com cada um destes medicamentos foi obtida através da literatura e está apresentada na Tabela 25.

Tabela 25. Proporção de pacientes em uso de medicamentos que compõe o BSC.

Medicamento	Proporção em uso	Referência
Ácido ursodesoxicólico	89,0%	ASSERT (*data on-file*)
Rifampicina	78,0%	(33)
Ondansetrona	35,0%	(33)
Fluoxetina	0,78%	(24)

Fonte: elaboração própria.

O custo de aquisição dos medicamentos foi obtido a partir do Banco de Preços em Saúde (BPS), considerando o período entre 30/04/2024 e 31/10/2025. (67) O valor utilizado considerou a média do preço ponderado no período. O ácido ursodesoxicólico é o único medicamento financiado via APAC. Assim, o valor utilizado foi extraído da Tabela de Gerenciamento de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais especiais do SUS (SIGTAP). (66)

Os valores unitários do ácido ursodesoxicólico foram ajustados considerando o fator de correção de 2,8.

A Tabela 26 apresenta os custos dos medicamentos que compõe o BSC.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Tabela 26. Custo de aquisição dos medicamentos que compõe o BSC.

Medicamento	Concentração	Unidades	Preço unitário	Posologia
Ácido ursodesoxicólico	150 mg	1 comprimido	R$ 8,12	12 mg/kg uma vez ao dia
Ácido ursodesoxicólico	300 mg	1 comprimido	R$ 16,04	12 mg/kg uma vez ao dia
Rifampicina (1-17 anos)	150 mg	1 comprimido	R$ 1,55	7,5 mg/kg uma vez ao dia
Rifampicina (18+ anos)	300 mg	1 comprimido	R$ 3,09	10 mg/kg uma vez ao dia
Ondansetrona	8 mg	1 comprimido	R$ 0,26	8 mg uma vez ao dia
Fluoxetina	20 mg	1 comprimido	R$ 0,06	20 mg uma vez ao dia

Fonte: elaboração própria.

Custo de acompanhamento do paciente por estado de saúde

O custo de acompanhamento do paciente por estado de saúde foi definido por meio de microcusteio. Para isso, o padrão de uso de recursos foi definido por um médico generalista e custeados através da inclusão dos custos unitários de consultas, exames e procedimentos, conforme disponíveis em fontes públicas apropriadas à perspectiva do SUS (SIGTAP; BPS e do Tabnet). (66–68)

Por fim, esses custos foram ajustados utilizando o fator de correção de 2,8.

A Tabela 27 apresenta os custos resumidos por estado de saúde. O detalhamento destes custos pode ser visto no ANEXO 8.

Tabela 27. Custos de acompanhamento por estado de saúde.

Estado de saúde	Custo por ciclo/evento

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Respondedores	R$ 56,08
Não respondedores	R$ 1.779,09
Cirrose	R$ 1.845,60
PHT	R$ 1.888,77
Ascite	R$ 1.897,92
Tx	R$ 1.636,77
Pós-Tx	R$ 215,01

Fonte: elaboração própria. PHT: hipertensão portal; Tx: transplante hepático.

Custo do transplante hepático e eventos relacionados ao transplante

O custo do transplante hepático é composto de três etapas: o período imediatamente anterior ao transplante, onde o paciente é submetido a triagem para o procedimento cirúrgico, o procedimento cirúrgico em si e o custo imediatamente após o transplante, onde o paciente é acompanhado de maneira mais próxima até migrar para o estado pós-Tx, onde será acompanhado com menor frequência.

Exceto para o custo do procedimento cirúrgico, obtido a partir da literatura, (69) os demais custos foram estimados por microcusteio e estão resumidos na Tabela 28. A composição detalhada dos custos pode ser vista no ANEXO 8.

O custo do transplante hepático foi estimado a partir de análise dos dados do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS – DATASUS). O valor adotado corresponde à média do valor médio por Autorização de Internação Hospitalar (AIH) de dois procedimentos específicos, referentes ao ano de 2024: 05.05.02.005-0 – Transplante de fígado (órgão de doador falecido) e 05.05.02.006-8 – Transplante de fígado (órgão de doador vivo).

Vale ressaltar que os valores foram posteriormente ajustados utilizando o fator de correção de 2,8.

Tabela 28. Custos relacionados ao transplante hepático.

Evento	Custo por evento

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Custo pré-transplante	R$ 7.493,72
Custo do transplante hepático	R$ 333.476,92
Custo pós-transplante	R$ 68.280,53
Custo do re-transplante	R$ 409.251,17 (soma dos custos anteriores)
Complicações vasculares (relacionada ao Tx)	R$ 43.907,08
Complicações do trato biliar (relacionada ao Tx)	R$ 39.351,54
Complicações do sistema nervoso central (relacionada ao Tx)	R$ 47.654,43
Complicações renais (relacionada ao Tx)	R$ 46.137,70

Fonte: elaboração própria. Tx: transplante hepático.

Custo de eventos relacionados à ALGS e custo do fim da vida

Assim como para os custos apresentados previamente, a determinação dos custos de eventos relacionados à ALGS seguiu a mesma metodologia de microcusteio já apresentada. Por sua vez, o custo de fim da vida foi obtido a partir da base de dados do DATASUS. Para isso, foi considerado o custo médio de internação para todas as internações com o CID-10 Q44.7 – Outras más formações congênitas do fígado – que resultaram em óbito do paciente.

Assim, a Tabela 29 apresenta o resumo dos custos mencionados, que podem ser vistos em detalhes no ANEXO 8.

Tabela 29. Custo de eventos relacionados à ALGS e custo de fim da vida.

Evento	Custo por evento
Xantomas – Grau 1+	R$ 1.659,17
Fraturas	R$ 1.852,28
Fim da vida	R$ 47.684,00

Fonte: elaboração própria.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Custo de eventos adversos

A determinação dos custos de eventos seguiu a mesma metodologia de microcusteio previamente apresentada.

Os custos resumidos por evento podem ser vistos na Tabela 30 e estão detalhados no ANEXO 8.

Tabela 30. Custo de manejo de eventos adversos

Eventos adversos	Custo por evento
Diarreia	R$ 70,11
Vômito	R$ 224,78
Dor abdominal	R$ 331,57
Dor abdominal superior	R$ 331,57
Descoloração das fezes	R$ 1.801,48
Evacuações frequentes	R$ 166,88
Hematêmese	R$ 789,60
Nausea	R$ 224,78
Aumento de triglicerídes	R$ 125,33
Aumento das enzimas hepáticas	R$ 198,18
Aumento da razão normalizada internacional	R$ 141,90
Perda de peso	R$ 279,38

Fonte: elaboração própria.

6.2.12 Análise de sensibilidade

Análise de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade determinística foi executada considerando-se os intervalos adequados para cada um dos parâmetros da análise extraídos da literatura. Os dados de custo e aqueles cujo intervalo de confiança não se encontram disponíveis foram variados em ±20% em relação ao cenário base.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

A tabela completa de parâmetros avaliados em análise de sensibilidade pode ser vista no ANEXO 9.

Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística foi executada considerando-se 1.000 iterações. As distribuições e intervalos de variação utilizados para cada parâmetro estão detalhados no ANEXO 9.

6.2.13 Resumo das principais características do modelo

A Tabela 31 apresenta resumidamente as principais características do modelo econômico.

Tabela 31. Resumo das principais características do modelo.

Característica	Observações
População de interesse	Pacientes (com 12 meses ou mais de idade) com ALGS
Perspectiva	SUS como fonte pagadora de serviços de saúde
Intervenção e comparador	• **Intervenção:** Odevixibate • **Comparador:** BSC
Desfechos	Anos de vida ajustados por qualidade e anos de vida
Estrutura do modelo	Modelo de Markov
Horizonte temporal	Toda vida
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Parâmetros clínicos	Parâmetros clínicos foram estimados a partir do estudo ASSERT e ASSERT-EXT (*data on-file*)
Estimativa dos custos	• **Aquisição de medicamentos:** O proponente definiu como preço proposto para incorporação o PMVG18%, com dois cenários alternativos que correspondem a acordos de compartilhamento de risco. • **Cuidados relacionados à doença:** os custos relativos aos estados de saúde e eventos relacionados à doença foram estimados a partir de microcusteio validado por médicos especialistas no tratamento da

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

	ALGS. • **Eventos adversos:** foram estimados por microcusteio
Análise de sensibilidade	Foram conduzidas análise de sensibilidade determinística e probabilística

Fonte: elaboração própria. ALGS: Síndrome de Alagille; SUS: Sistema Único de Saúde; BSC: melhor cuidado de suporte.

6.3 Resultados

6.3.1 Cenário base

A Tabela 32 apresenta os resultados da análise em um horizonte temporal de toda a vida com aplicação de 5% de desconto para custos e desfechos.

Tabela 32. Resultado da análise de custo-efetividade – Cenário base.

Desfechos	Odevixibate	BSC	Incremental
Custo total	R$ 47.620.870	R$ 405.792	R$ 47.620.870
AVAQs	12,28	8,69	3,58
AVs	14,98	11,44	3,54
RCUI (R$ / AVAQ ganho)			**R$ 13.173.857**
RCEI (R$ / AV ganho)			**R$ 13.327.459**

Fonte: elaboração própria. AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade. AV: anos de vida; RCUI: razão de custo-utilidade incremental. RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

O resultado da análise apresenta uma RCUI e RCEI de aproximadamente R$ 13,17 milhões e R$ 13,32 milhões para os desfechos de AVAQ e AV ganhos, respectivamente. O ganho em sobrevida para os pacientes tratados com odevixibate foi de aproximadamente quatro anos.

6.3.2 Cenário alternativo I

Conforme descrito anteriormente, este cenário considera um preço fixo por paciente de R$ 4.895.671,10 por paciente, independente do volume de cápsulas consumidas ao longo do ano.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

A Tabela 33 apresenta os resultados da análise em um horizonte temporal de toda a vida com aplicação de 5% de desconto para custos e desfechos.

Tabela 33. Resultados da análise de custo-efetividade – Cenário alternativo I.

Desfechos	Odevixibate	BSC	Incremental
Custo total	R$ 39.551.715	R$ 405.792	R$ 39.145.923
AVAQs	12,28	8,70	3,58
AVs	14,99	11,45	3,54
RCUI (R$ / AVAQ ganho)			**R$ 10.922.417**
RCEI (R$ / AV ganho)			**R$ 11.049.769**

Fonte: elaboração própria. AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade. AV: anos de vida; RCUI: razão de custo-utilidade incremental. RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

O resultado da análise apresenta uma RCUI e RCEI de aproximadamente R$ 10,92 milhões e R$ 11,04 milhões para os desfechos de AVAQ e AV ganhos, respectivamente. O ganho em sobrevida para os pacientes tratados com odevixibate foi de aproximadamente quatro anos.

6.3.3 Cenário alternativo II

Conforme descrito anteriormente, este cenário considera um preço fixo por paciente de R$ 2.381.432,41 por paciente, independente do volume de cápsulas consumidas ao longo do ano.

A Tabela 34 apresenta os resultados da análise em um horizonte temporal de toda a vida com aplicação de 5% de desconto para custos e desfechos.

Tabela 34. Resultados da análise de custo-efetividade – Cenário alternativo II.

Desfechos	Odevixibate	BSC	Incremental
Custo total	R$ 19.363.979	R$ 405.792	R$ 18.958.187

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

AVAQs	12,28	8,70	3,58
AVs	14,98	11,44	3,54
RCUI (R$ / AVAQ ganho)			**R$ 5.289.676**
RCEI (R$ / AV ganho)			**R$ 5.351.351**

Fonte: elaboração própria. AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade. AV: anos de vida; RCUI: razão de custo-utilidade incremental. RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

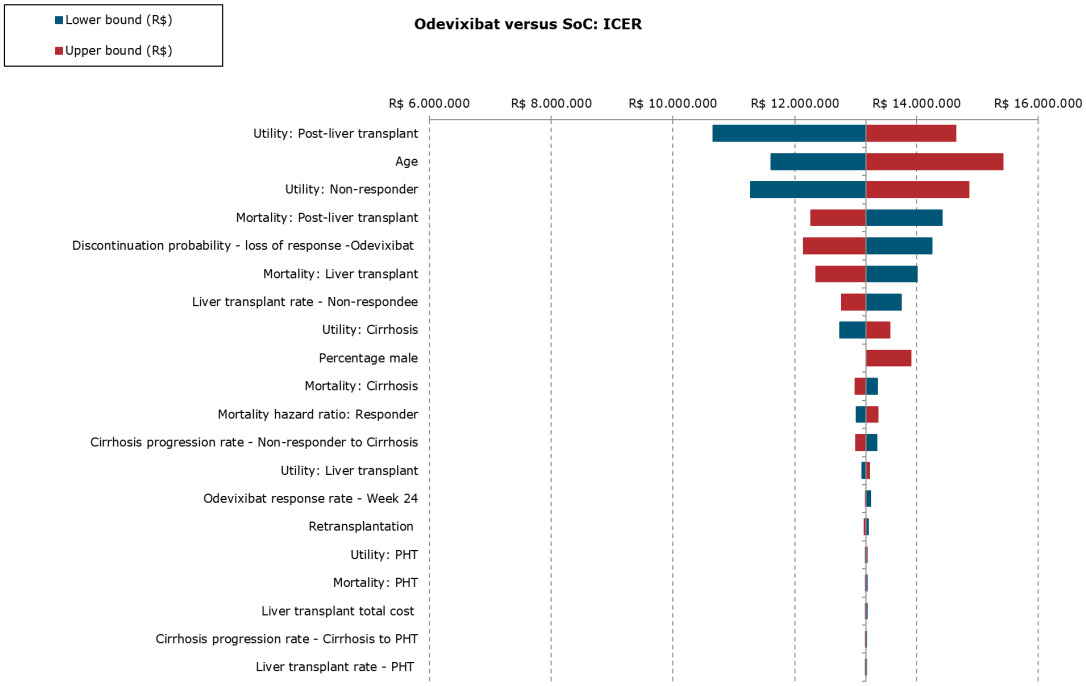
O resultado da análise apresenta uma RCUI e RCEI de aproximadamente R$ 5,28 milhões e R$ 5,35 milhões para os desfechos de AVAQ e AV ganhos, respectivamente. O ganho em sobrevida para os pacientes tratados com odevixibate foi de aproximadamente quatro anos.

6.3.4 Análise de sensibilidade determinística

O resultado da análise de sensibilidade determinística pode ser visto no diagrama de tornado da Figura 9.

Figura 9. Diagrama de tornado.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.



Fonte: Elaboração própria.

Os valores de utilidade para pacientes no estado de saúde “Pós-Tx”, idade e utilidade para pacientes no estado de saúde “Não respondedor” foram os parâmetros de maior impacto nos resultados da análise. No entanto, a sua variação não alterou de maneira significativa os resultados observados no cenário base.

6.3.5 Análise de sensibilidade probabilística

O resultado da análise de sensibilidade probabilística está apresentado no plano de custo-efetividade da Figura 10.

As iterações se localizaram, em sua maioria, no quadrante I (95,40%), com o restante das iterações localizadas no quadrante II (4,60%), o que representa um resultado de maior custo e maior efetividade.

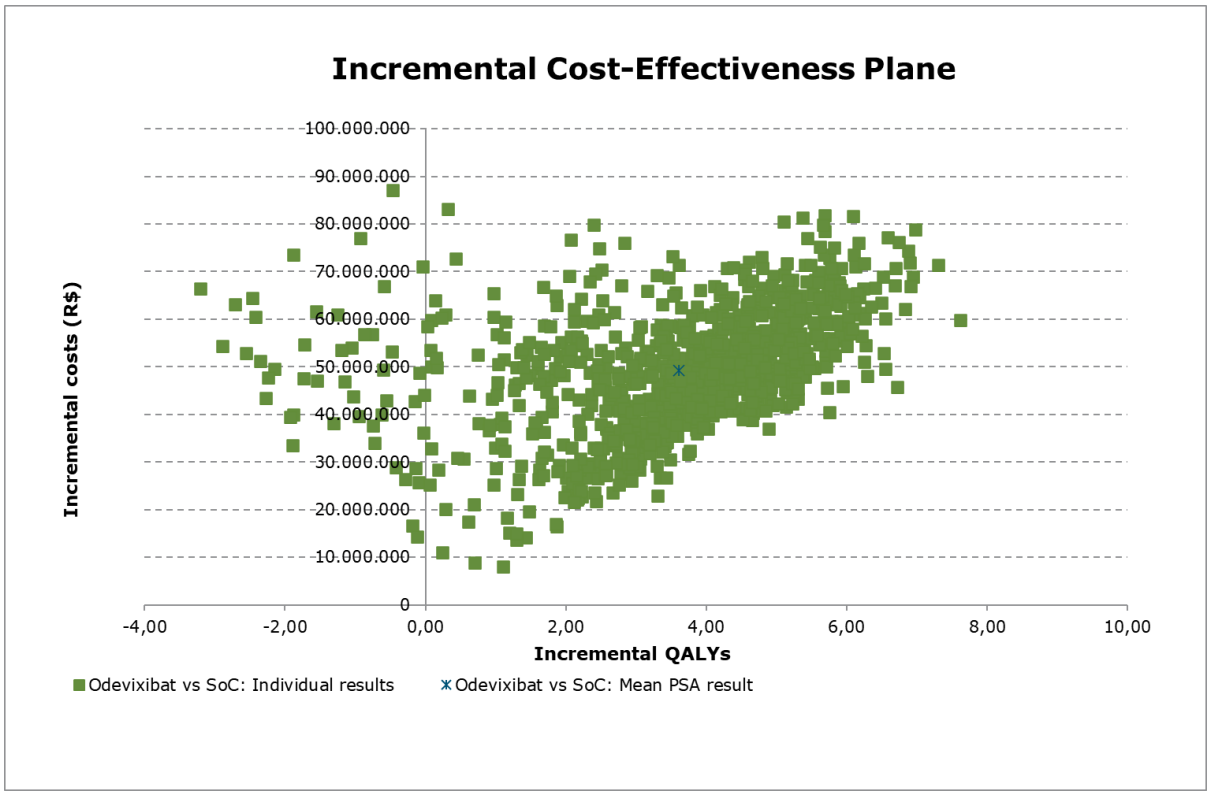
Os achados da análise de quadrantes confirmam o resultado observado no cenário base da análise, onde odevixibate apresentou maior custo com ganhos significativos em AVs e AVAQs.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Já a curva de aceitabilidade, da Figura 11, determina o limite de disposição a pagar mínimo para que a intervenção seja considerada custo-efetiva. A partir desta análise estimou-se que um limite de disposição a pagar de aproximadamente R$ 12 milhões seria necessário para que a tecnologia fosse considerada custo-efetiva.

Figura 10. Plano de custo-efetividade – Cenário base.

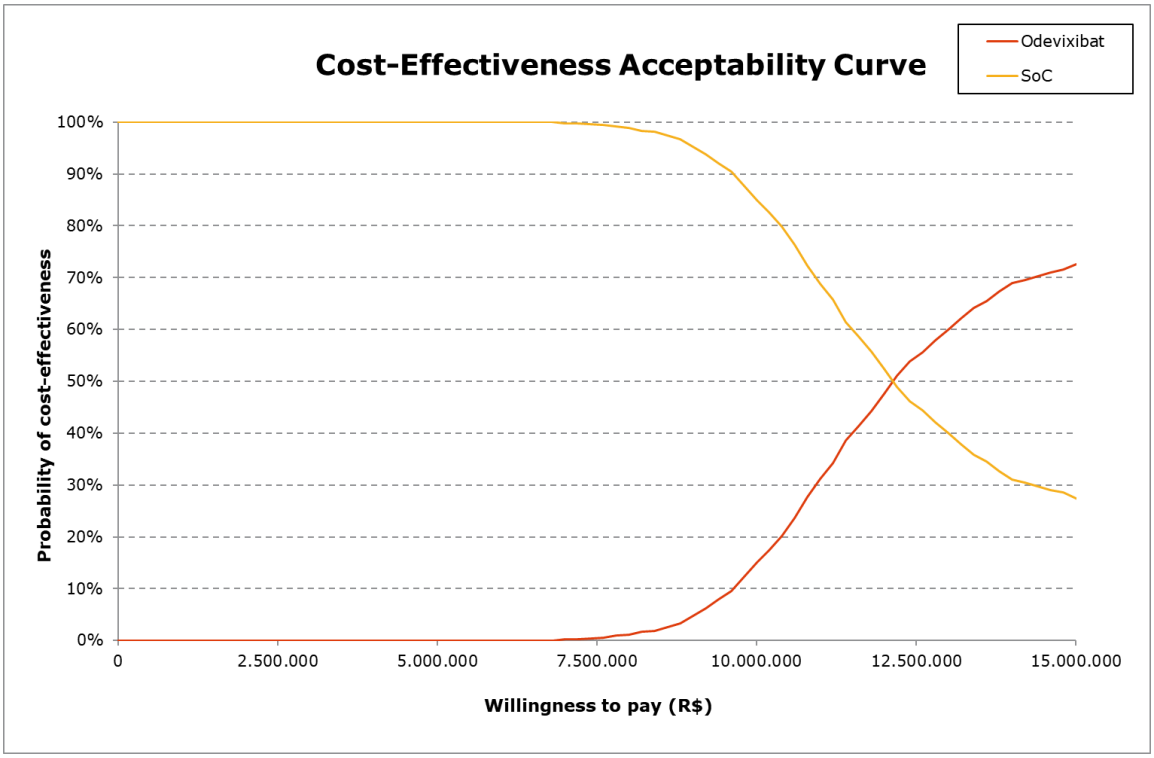
CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 11. Curva de aceitabilidade – Cenário base.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.



Fonte: elaboração própria.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

7. Impacto orçamentário

7.1 Objetivo

A análise de impacto orçamentário (AIO) é uma parte essencial da avaliação econômica de uma tecnologia. A finalidade da análise é estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova intervenção dentro de um contexto de saúde específico. A análise permite prever como uma mudança no cenário de medicamentos, procedimentos e outras intervenções usadas para tratar uma determinada condição de saúde terá impacto sobre o orçamento reservado para este fim.

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de simular o impacto financeiro da incorporação de odevixibate no tratamento de pacientes (com 12 meses ou mais de idade) com ALGS ao SUS.

Para isso foi elaborado um modelo de impacto orçamentário no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. (70)

7.2 Métodos

A AIO foi realizada por meio de um modelo estático de múltiplas coortes, com ciclos anuais, para estimar o impacto financeiro da incorporação do odevixibate no tratamento da ALGS ao SUS. A população elegível foi definida a partir de dados epidemiológicos de prevalência, incidência, bem como, com a taxa de pacientes elegíveis ao tratamento e aqueles que ainda não foram submetidos ao transplante.

Foram avaliados diferentes cenários de difusão de mercado, variando-se as taxas de adoção do medicamento ao longo do horizonte temporal. Uma análise de cenários também foi conduzida, testando a robustez dos resultados frente a alterações em parâmetros-chave, como aqueles que definem a população elegível ao tratamento. Dessa forma, a análise oferece uma estimativa abrangente do impacto orçamentário da tecnologia para o sistema de saúde.

Na sequência, são apresentados os detalhes metodológicos, os parâmetros utilizados e os resultados obtidos para cada cenário terapêutico considerado

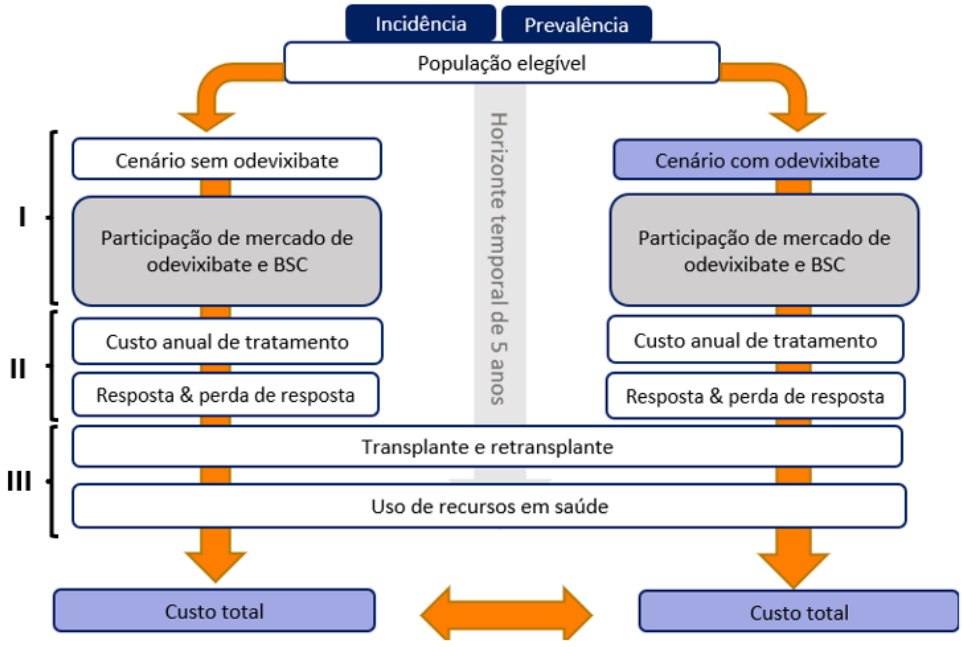
CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

7.2.1 Estrutura do modelo de impacto orçamentário

A intervenção, odevixibate, foi comparada ao BSC de acordo com a participação de mercado projetada de cada regime de tratamento (Figura 12-I). O custo anual de tratamento de cada alternativa terapêutica foi aplicado aos pacientes considerando que alguns pacientes não responderiam ao tratamento inicial com odevixibate e estariam sujeitos a descontinuação do tratamento ao longo do tempo (Figura 12-II). No caso da descontinuação, assume-se que os pacientes seriam encaminhados ao transplante, incorporando os custos do procedimento e da terapia imunossupressora necessária ao seu acompanhamento e seus respectivos custos anuais de tratamento (Figura 12-III).

A Figura 12 sintetiza a estrutura geral do modelo, evidenciando os fluxos clínicos e econômicos considerados na comparação entre odevixibate e o BSC.

Figura 12. Estrutura do modelo.



Fonte: elaboração própria.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

7.2.2 Definição da população

O modelo de AIO segue a mesma população de interesse da análise econômica em saúde: Pacientes (com 12 meses ou mais de idade) com ALGS.

7.2.3 Perspectiva

A AIO foi conduzida sob a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde.

7.2.4 Intervenção e comparadores

Assim como na análise de custo-efetividade, a intervenção adotada neste estudo foi odevixibate. O comparador adotado foi o BSC.

7.2.5 Taxa de desconto

De acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde, a utilização de taxa de desconto não se aplica ao contexto das AIOs. (70)

7.2.6 Horizonte temporal

Foi considerado um horizonte temporal de cinco anos, conforme as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. (70)

7.2.7 Definição de população de interesse

A estimativa do número de pacientes elegíveis ao tratamento com odevixibate baseou-se no método epidemiológico, uma vez que, não existe atualmente no SUS um PCDT para o tratamento de pacientes com ALGS, o que inviabiliza a estimativa por demanda aferida.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Diante da escassez de dados nacionais sobre ALGS, uma coorte brasileira foi simulada utilizando parâmetros internacionais de incidência e mortalidade para projetar novos casos e prevalência entre 2007 e 2025.

De acordo com o estudo GALA, pacientes com ALGS atingem a mediana de tempo até o Tx em 18 anos. (7) Assim, a modelagem partiu da coorte de nascidos vivos de 2007, à qual se aplicou a incidência ao nascimento média de ALGS (1,0:40.000), conforme o ponto central da variação da incidência ao nascimento (entre 1,0:50.000 e 1,0:30.000) estimada por Hamach *et al*, 2018. (5) Uma taxa de mortalidade anual de 10,6%, estimada a partir do estudo GALA foi utilizada para definir a prevalência inicial. A partir destes parâmetros foi possível calcular o número de pacientes prevalentes com ALGS em 2027, definida como o total acumulado, em 18 anos, de pacientes nascidos vivos com a doença e que permanecem vivos ao final do período. Um limite inferior e superior para o volume de pacientes prevalentes foi definido a partir dos extremos da incidência ao nascimento de ALGS observados em Hamach *et al.*, 2018 (1:50.000 e 1,0:30.000). (5) Estes valores foram posteriormente avaliados em análise de cenários.

As tabelas com o cálculo da prevalência a partir dos coortes simulados podem ser observadas no ANEXO 10.

De acordo com a estimativa de pacientes prevalentes, o Brasil contaria, no ano de 2027, com 1.296 pacientes com ALGS, o que resulta em uma prevalência de 0,66:100.000, o que caracteriza ALGS como uma doença ultrarrara.

A Tabela 36 apresenta a estimativa de pacientes para o período entre 2027 e 2031. Nota-se que o número de novos pacientes se mantém constante ao longo dos anos. Trata-se de uma premissa conservadora, uma vez que, se observa na população brasileira uma tendência na redução do número de nascidos vivos no período de interesse, o que, por consequência, levaria a uma redução no número de novos pacientes com ALGS no país.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Tabela 35. Parâmetros utilizados para definição do funil de pacientes.

Parâmetros	Parâmetros (Prevalentes/Incidentes)	Prevalentes (2027)	Incidentes (2027)	Referências
População	1.296/45	1.296	52	Calculado
Elegíveis ao tratamento	80%/30%	1.037	16	Especialistas
Pré-Tx	30%/100%	311	16	Especialistas
Pacientes prevalentes	**-**	**311**	**16**	**Calculado**

Fonte: elaboração própria. Tx: transplante hepático.

Tabela 36. Projeção da população elegível a iniciar o tratamento entre 2027 e 2031.

Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031
População iniciando o tratamento	327*	16	16	16	16

Fonte: elaboração própria. * Prevalentes mais incidentes.

Assim, espera-se um volume de 327 pacientes, que incluem prevalentes (população represada) e incidentes, aptos a iniciar o tratamento no primeiro ano e 16 pacientes novos a cada ano subsequente.

Os limites inferior e superior da população elegível a iniciar o tratamento pode ser observada na Tabela 37. O cálculo detalhado está apresentado no ANEXO 10.

Tabela 37. Limite inferior e superior da população elegível (2027-2031).

Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031
Limite inferior	262	12	12	12	12
Limite superior	435	21	21	21	21

Fonte: elaboração própria.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

7.2.8 Participação de mercado

Foram avaliados quatro cenários de difusão de mercado para estimar a participação de odevixibate no contexto do SUS:

1. **Cenário Base:** Representa a trajetória considerada mais plausível para o país, caracterizada por uma adoção progressiva após a eventual incorporação do tratamento. Esse cenário contempla barreiras de acesso, como a necessidade de estruturar uma linha de cuidado específica para ALGS, o número limitado de centros especializados e a insuficiente difusão do conhecimento sobre o manejo da doença entre profissionais de saúde;

2. **Difusão Acelerada:** Reflete um padrão de adoção mais rápido, mantendo o comportamento do cenário base como referência, porém assumindo uma expansão mais ágil da utilização do medicamento;

3. **Difusão Lenta:** Pressupõe um crescimento mais gradual da participação de mercado, também ancorado no cenário base, mas com velocidade de adoção reduzida;

A Tabela 38 apresenta a participação de mercado de odevixibate em relação aos cenários propostos. Lembra-se que no Cenário de Referência (sem odevixibate), 100% dos pacientes são tratados com BSC.

Tabela 38. Participação de mercado de odevixibate nos diferentes cenários propostos.

Cenário	2027	2028	2029	2030	2031
Base	30%	35%	40%	45%	50%
Difusão acelerada	40%	55%	70%	85%	100%
Difusão lenta	5%	10%	15%	20%	25%

Fonte: elaboração própria.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

7.2.9 Custos – Cenário base

Os custos de tratamento foram definidos conforme previamente descrito na Seção 6.2.10 – Parâmetros de custo. Dessa forma, o cenário base considera o PMVG 18% de odevixibate, equivalente a R$ 3,73 por mcg.

Para calcular qual seria o custo anual médio por paciente, o peso por idade apresentado na Tabela 24 foi considerado juntamente com a distribuição de pacientes por idade obtidas durante o cálculo da prevalência de ALGS estimada apresentada no ANEXO 10.

Com essas informações foi possível obter o custo médio por paciente/ano a ser considerado para odevixibate na AIO.

O custo anual de tratamento ao longo dos cinco anos de acompanhamento do paciente, por comparador, pode ser visto na Tabela 39.

Tabela 39. Custo anual de tratamento por tratamento e ano de acompanhamento.

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Odevixibate	R$ 5.509.805	R$ 5.954.536	R$ 6.393.130	R$ 6.825.127	R$ 7.262.536
BSC	R$ 3.803	R$ 3.945	R$ 4.002	R$ 4.002	R$ 3.975

Fonte: elaboração própria. BSC: melhor cuidado de suporte.

7.2.10 Custos – Cenário alternativo I

A Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda. propõe um custo fixo anual de tratamento com odevixibate para ALGS de R$ 4.895.671,10 por paciente, independente do volume de cápsulas consumidas ao longo do ano. Essa medida, além de garantir a previsibilidade orçamentária do SUS, reduz custos para o sistema, considerando que o custo do tratamento por paciente tende a crescer ao longo do tempo.

7.2.11 Custos – Cenário alternativo II

A Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda. propõe um custo fixo anual de tratamento com odevixibate para ALGS de R$ 2.381.432,41 por paciente, caso odevixibate seja incorporado tanto para PFIC

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

quanto para ALGS, independente do volume de cápsulas consumidas ao longo do ano. Essa medida, além de garantir a previsibilidade orçamentária do SUS, reafirma o comprometimento da empresa com a sustentabilidade do Sistema Único de Saúde.

7.2.12 Análise de cenários

Análises de cenário foram realizadas para avaliar a sensibilidade do impacto orçamentário em relação a parâmetros chave da análise.

Os seguintes parâmetros foram avaliados:

- **Participação de mercado:** foram avaliados cenários de menor e maior participação de mercado em relação ao utilizado no cenário base (Tabela 38);
- **Estimativa da população prevalente e incidente:** conforme apresentado na Tabela 37.

A influência dos parâmetros foi avaliada sobre o impacto incremental acumulado em 5 anos.

7.2.13 Resumo das principais características do modelo

A Tabela 40 apresenta resumidamente as principais características do modelo de impacto orçamentário.

Tabela 40. Resumo das principais características do modelo.

Característica	Observações
População de interesse	Pacientes (com 12 meses ou mais de idade) com ALGS
Perspectiva	SUS como fonte pagadora de serviços de saúde
Intervenção e comparador	• **Intervenção:** Odevixibate • **Comparador:** BSC
Horizonte temporal	Cinco anos
Estimativa de custos	• **Aquisição de medicamentos:** O proponente definiu como preço proposto para incorporação o PMVG18%, com dois cenários alternativos que correspondem a acordos de compartilhamento de risco. • **Cuidados relacionados à doença:** os custos relativos

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

	aos estados de saúde e eventos relacionados à doença foram estimados a partir de microcusteio validado por médicos especialistas no tratamento da ALGS. • **Eventos adversos:** foram estimados por microcusteio
Análise de sensibilidade	Baseada em cenários

Fonte: elaboração própria. ALGS: Síndrome de Alagille; BSC: melhor cuidado de suporte.

7.3 Resultados

7.3.1 Cenário base

A Tabela 41 apresenta o impacto orçamentário da incorporação de odevixibate conforme os parâmetros expostos nas seções anteriores.

Tabela 41. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário base (em R$).

Cenário	2027	2028	2029	2030	2031	Total
Projetado	493.277.709	538.014.076	585.038.900	637.056.984	696.051.552	**2.949.439.222**
Referência	1.298.469	5.103.309	5.429.710	5.374.879	5.286.150	**22.492.516**
Incremental	**491.979.241**	**532.910.766**	**579.609.191**	**631.682.105**	**690.765.402**	**2.926.946.705**

Fonte: elaboração própria. Projetado: Se refere ao cenário com incorporação de odevixibate; Referência: Se refere ao cenário atual, sem odevixibate.

A análise de impacto orçamentário resultou em um impacto ao orçamento de aproximadamente R$ 491,9 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R$ 690,7 milhões no quinto ano. O impacto incremental, acumulado em 5 anos, foi de aproximadamente R$ 2,92 bilhões.

7.3.2 Análise de sensibilidade – Cenário base

Os resultados da análise de sensibilidade estão apresentados na Tabela 42.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Tabela 42. Resultados da análise de sensibilidade – cenário base (Incremental total em 5 anos – R$)

Cenário	Limite inferior	Limite superior
Participação de mercado	565.781.561	4.060.220.712
População elegível	2.343.747.197	3.900.084.450

Fonte: elaboração própria.

Os resultados para o cenário base indicam que o incremento total em 5 anos com a incorporação de odevixibate é de aproximadamente R$ 2,92 bilhões, variando de aproximadamente R$ 565,78 milhões a R$ 4,06 bilhões.

7.3.3 Cenário alternativo I

A Tabela 43 apresenta o impacto orçamentário da incorporação de odevixibate conforme os parâmetros expostos nas seções anteriores.

Tabela 43. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário alternativo I (em R$).

Cenário	2027	2028	2029	2030	2031	Total
Projetado	438.487.488	443.062.864	448.990.192	458.129.258	470.519.977	**2.259.189.780**
Referência	1.298.469	5.103.309	5.429.710	5.374.879	5.286.150	**22.492.516**
Incremental	**437.189.020**	**437.959.555**	**443.560.483**	**452.754.379**	**465.233.827**	**2.236.697.264**

Fonte: elaboração própria. Projetado: Se refere ao cenário com incorporação de odevixibate; Referência: Se refere ao cenário atual, sem odevixibate.

A análise de impacto orçamentário resultou em um impacto ao orçamento de aproximadamente R$ 437,1 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R$ 465,2 milhões no quinto ano. O impacto incremental, acumulado em 5 anos, foi de aproximadamente R$ 2,23 bilhões.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

7.3.4 Análise de sensibilidade – Cenário alternativo I

Os resultados da análise de sensibilidade estão apresentados na Tabela 44.

Tabela 44. Resultados da análise de sensibilidade – cenário alternativo I (Incremental total em 5 anos – R$)

Cenário	Limite inferior	Limite superior
Participação de mercado	1.791.062.857	2.980.352.983
População elegível	427.627.814	3.093.663.776

Fonte: elaboração própria.

Os resultados para o cenário base indicam que o incremento total em 5 anos com a incorporação de odevixibate é de aproximadamente R$ 2,23 bilhões, variando de aproximadamente R$ 427,6 milhões a R$ 2,98 bilhões.

7.3.5 Cenário alternativo II

A Tabela 45 apresenta o impacto orçamentário da incorporação de odevixibate conforme os parâmetros expostos nas seções anteriores.

Tabela 45. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário alternativo II (em R$).

Cenário	2027	2028	2029	2030	2031	Total
Projetado	213.793.640	217.352.093	220.364.839	224.800.328	230.799.279	**1.107.110.179**
Referência	1.298.469	5.103.309	5.429.710	5.374.879	5.286.150	**22.492.516**
Incremental	**212.495.171**	**212.248.783**	**214.935.130**	**219.425.449**	**225.513.129**	**1.084.617.662**

Fonte: elaboração própria. Projetado: Se refere ao cenário com incorporação de odevixibate; Referência: Se refere ao cenário atual, sem odevixibate.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

A análise de impacto orçamentário resultou em um impacto ao orçamento de aproximadamente R$ 212,4 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R$ 225,5 milhões no quinto ano. O impacto incremental, acumulado em 5 anos, foi de aproximadamente R$ 1,08 bilhões.

7.3.6 Análise de sensibilidade – Cenário alternativo II

Os resultados da análise de sensibilidade estão apresentados na Tabela 46.

Tabela 46. Resultados da análise de sensibilidade – cenário alternativo II (Incremental total em 5 anos – R$)

Cenário	Limite inferior	Limite superior
Participação de mercado	207.026.301	1.500.381.148
População elegível	865.520.799	1.445.230.631

Fonte: elaboração própria.

Os resultados para o cenário base indicam que o incremento total em 5 anos com a incorporação de odevixibate é de aproximadamente R$ 1,08 milhões, variando de aproximadamente R$ 207,02 milhões a R$ 1,50 bilhões.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

8. Considerações finais

Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de Bylvay® (odevixibate) é eficaz e seguro no tratamento de prurido colestático em pacientes com 12 meses ou mais de idade com ALGS. Foi incluído um artigo ECR de fase III, duplo-cego e controlado por placebo denominado ASSERT. (48)

O estudo ASSERT foi desenhado para incluir pacientes de qualquer idade. Entretanto, a amostra foi composta apenas por pacientes com menos de 18 anos. Assim, observou-se que em pacientes com ALGS e prurido colestático, o uso de odevixibate levou a redução significativa do prurido (avaliado pelo ObsRO do instrumento PRUSICION) e da concentração sérica de ácidos biliares, quando comparado ao placebo. É importante destacar que tais resultados foram precoces, sendo observados já a partir da semana quatro. Adicionalmente, o uso de odevixibate levou a resultado significativamente superior em relação ao sono, com proporção significativamente menor de dias dormindo com o cuidador, de pacientes com dias com necessidade de ser acalmado e com tempo diurno com escore de cansaço também significativamente menor frente ao grupo placebo. (48)

Em termos de segurança, odevixibate foi considerado tolerável frente ao placebo, com a maioria dos EAET de gravidade leve a moderada. Os EAETs mais frequentes foram diarreia, pirexia, COVID e dor abdominal. (48)

É importante destacar que a eficácia e segurança de odevixibate foi mantida em análise em longo prazo ainda publicada como resumo. Nessa análise que acompanhou os pacientes por até 96 semanas, observou-se manutenção da melhora do prurido e redução dos níveis séricos dos ácidos biliares, com perfil de segurança sem novos achados em relação ao ASSERT. (49)

De fato, o prurido é um dos sintomas mais frequentes e com maior carga da ALGS, afetando sono e produtividade dos pacientes e de seus cuidadores. (3–5) Assim, tais achados representam um importante avanço para esses pacientes. Salienta-se que no estudo GALA a principal indicação para o transplante hepático foi o prurido intratável (69%), indicando a relevância desse desfecho que pode levar a uma intervenção altamente invasiva e associada a morbidade e mortalidade. (7) Uma terapia como odevixibate, capaz de reduzir o prurido, tem potencial de atrasar ou evitar o transplante hepático. (48)

Ainda, ressalta-se que a ALGS, apesar de possuir o prurido com uma das manifestações mais impactantes, é multissistêmica. (2–5) Assim, o tratamento do prurido de forma adequada

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

permite que o manejo foque nas outras manifestações, com potencial de melhorar todo o manejo desses pacientes.

Nesse cenário, considerando o manejo de uma doença que não possui PCDT ou terapia específica no SUS e que é tratada de forma subótima atualmente, a incorporação de Bylvay® (odevixibate) para o tratamento de ALGS preenche uma importante lacuna de necessidade médica não atendida para esse grupo.

Os resultados da análise econômica indicam que o odevixibate agrega benefício clínico-material relevante frente ao BSC, com ganhos expressivos em AVAQ e sobrevida ao longo da vida, coerentes com a lógica do modelo (maior probabilidade de permanecer em estados menos graves, menor progressão e menor risco de morte antes de transplante). Do ponto de vista de valor em saúde, trata-se de uma tecnologia com incremento de efetividade robusto, reforçado pela estabilidade dos achados nas análises de sensibilidade (predominância das simulações no quadrante de maior custo e maior efetividade e maior influência de utilidades, sem alterar o sentido do resultado).

Contudo, a dimensão econômica do incremento de custo é o determinante central da conclusão: no cenário base, a RCUI de R$ 13,17 milhões por AVAQ e a RCEI de R$ 13,32 milhões por AV refletem um aumento do custo incremental, principalmente porque o custo do tratamento aumenta de acordo com o desenvolvimento do paciente e respectivo aumento de peso ao longo do tempo.

Nesse contexto, os cenários de compartilhamento de risco são decisivos para reduzir incerteza e melhorar a relação custo-efetividade. O cenário alternativo II (custo fixo anual menor) é o que mais altera a conclusão econômica ao reduzir a RCUI para R$ 5,28 milhões por AVAQ.

A análise de impacto orçamentário projeta um incremento acumulado em 5 anos de R$ 2,92 bilhão no cenário base, ainda que mitigado nos cenários alternativos (até R$ 207 milhões no alternativo II).

Por fim, conclui-se que Bylvay® (odevixibate) é uma terapia eficaz e segura no tratamento de prurido colestático em pacientes com 12 meses ou mais de idade com ALGS no contexto do SUS.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

9. Referências bibliográficas

1. Ovchinsky N, Aumar M, Baker A, Bufler P, Cananzi M, Czubkowski P, et al. The effects of odevixibat in people with Alagille syndrome: a plain language summary. Future Rare Diseases. 2025 Dec 31;5(1). doi:10.1080/23995270.2025.2492473

2. Singh SP, Pati GK. Alagille Syndrome and the Liver: Current Insights. Euroasian J Hepatogastroenterol. 2018 Dec 1;8(2):140–7. doi:10.5005/jp-journals-10018-1280

3. Bufler P, Howard R, Quadrado L, Lacey G, Terner-Rosenthal J, Goldstein A, et al. The burden of Alagille syndrome: uncovering the potential of emerging therapeutics – a comprehensive systematic literature review. J Comp Eff Res. 2025 Feb;14(2). doi:10.57264/cer-2024-0188

4. Lurz E, Laborde N, Smith R, Bork C, Dorey L, Howard R, et al. Caring for patients with Alagille syndrome: a multinational survey investigating the mental health and financial burden on caregivers. Future Rare Diseases. 2024 Dec 31;4(1). doi:10.1080/23995270.2024.2394010

5. Kamath BM, Baker A, Houwen R, Todorova L, Kerkar N. Systematic Review: The Epidemiology, Natural History, and Burden of Alagille Syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):148–56. doi:10.1097/MPG.0000000000001958

6. Alicea DS, Santana Felipes R, McLellan BN. Management of refractory pruritus in Alagille syndrome with dupilumab treatment: A case report. JAAD Case Rep. 2024 Sep;51:63–5. doi:10.1016/j.jdcr.2024.06.030

7. Vandriel SM, Li L, She H, Wang J, Gilbert MA, Jankowska I, et al. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: Results from the GALA study. Hepatology. 2023 Feb;77(2):512–29. doi:10.1002/hep.32761

8. Semenova N, Kamenets E, Annenkova E, Marakhonov A, Gusarova E, Demina N, et al. Clinical Characterization of Alagille Syndrome in Patients with Cholestatic Liver Disease. Int J Mol Sci. 2023 Jul 21;24(14). doi:10.3390/ijms241411758 PubMed PMID: 37511516.

9. Kamath BM, Abetz-Webb L, Kennedy C, Hepburn B, Gauthier M, Johnson N, et al. Development of a Novel Tool to Assess the Impact of Itching in Pediatric Cholestasis. The

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Patient - Patient-Centered Outcomes Research. 2018 Feb 14;11(1):69–82. doi:10.1007/s40271-017-0266-4

10. Verkade HJ, Felzen A, Keitel V, Thompson R, Gonzales E, Strnad P, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2024 Aug;81(2):303–25. doi:10.1016/j.jhep.2024.04.006

11. Ayoub MD, Kamath BM. Alagille Syndrome: Diagnostic Challenges and Advances in Management. Diagnostics. 2020 Nov 6;10(11):907. doi:10.3390/diagnostics10110907

12. Ministério de Saúde. O Uso De Limiares De Custo-Efetividade Nas Decisões Em Saúde: Recomendações Da Comissão Nacional De Incorporação De Tecnologias No Sus. Brasília; 2022. Report.

13. De Carvalho E, Porta G, Miura IK, Fagundes EDT, Tomaso AMA De, Ferreira CHT, et al. Brazilian Alagille Syndrome Study (BASS): Results of a Multicenter Observational Study. In: JPGN Reports. 2024. p. S255. doi:10.1002/jpr3.12148

14. Spinner N, Loomes K, Krantz I, Gilbert M. Alagille Syndrome. Gene Reviews. 2024.

15. Mašek J, Andersson ER. The developmental biology of genetic Notch disorders. Development. 2017 May 15;144(10):1743–63. doi:10.1242/dev.148007

16. Huysentruyt K, Vandriel SM, Roelants M, Piccoli DA, Loomes KM, Rand EB, et al. Condition-Specific Growth Charts for Children With Alagille Syndrome. JAMA Netw Open. 2025 Nov 24;8(11):e2545294. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.45294

17. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli DA. Features of Alagille Syndrome in 92 Patients: Frequency and Relation to Prognosis. Hepatology. 1999 Mar;29(3):822–9. doi:10.1002/hep.510290331

18. Krantz ID, Smith R, Colliton RP, Tinkel H, Zackai EH, Piccoli DA, et al. Jagged1 mutations in patients ascertained with isolated congenital heart defects. Am J Med Genet. 1999 May 7;84(1):56–60. PubMed PMID: 10213047.

19. Bales CB, Kamath BM, Munoz PS, Nguyen A, Piccoli DA, Spinner NB, et al. Pathologic Lower Extremity Fractures in Children With Alagille Syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010 Jul;51(1):66–70. doi:10.1097/MPG.0b013e3181cb9629

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

20. Liu Y, Wang H, Dong C, Feng J xiong, Huang Z hua. Clinical Features and Genetic Analysis of Pediatric Patients with Alagille Syndrome Presenting Initially with Liver Function Abnormalities. Curr Med Sci. 2018 Apr 30;38(2):304–9. doi:10.1007/s11596-018-1879-0

21. Sodhani S, Nathani RR, Diaz-Frias J, Kondamudi NP. Alagille Syndrome. StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2026. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21934706 PubMed PMID: 29939604.

22. Whang KA, Khanna R, Williams KA, Mahadevan V, Semenov Y, Kwatra SG. Health-Related QOL and Economic Burden of Chronic Pruritus. Journal of Investigative Dermatology. 2021 Apr;141(4):754-760.e1. doi:10.1016/j.jid.2020.08.020

23. Kamath BM, Chen Z, Romero R, Fredericks EM, Alonso EM, Arnon R, et al. Quality of Life and Its Determinants in a Multicenter Cohort of Children with Alagille Syndrome. J Pediatr. 2015 Aug;167(2):390-396.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2015.04.077

24. Ebel NH, Goldstein A, Howard R, Mogul DB, Marden JR, Anderson A, et al. Health Care Resource Utilization by Patients with Alagille Syndrome. J Pediatr. 2023 Feb;253:144-151.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2022.09.033

25. Ayoub MD, Kamath BM. Alagille Syndrome: Current Understanding of Pathogenesis, and Challenges in Diagnosis and Management. Clin Liver Dis. 2022 Aug;26(3):355–70. doi:10.1016/j.cld.2022.03.002

26. D'Souza AM, Shah R, Gupta A, Towbin AJ, Alonso M, Nathan JD, et al. Surgical management of children and adolescents with upfront completely resected hepatocellular carcinoma. Pediatr Blood Cancer. 2018 Nov 3;65(11). doi:10.1002/pbc.27293

27. Fujishiro J, Suzuki K, Watanabe M, Uotani C, Takezoe T, Takamoto N, et al. Outcomes of Alagille syndrome following the Kasai operation: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Surg Int. 2018 Oct 2;34(10):1073–7. doi:10.1007/s00383-018-4316-3

28. Kamath BM, Ye W, Goodrich NP, Loomes KM, Romero R, Heubi JE, et al. Outcomes of Childhood Cholestasis in Alagille Syndrome: Results of a Multicenter Observational Study. Hepatol Commun. 2020 Mar 22;4(3):387–98. doi:10.1002/hep4.1468

29. Li T, Apte U. Bile Acid Metabolism and Signaling in Cholestasis, Inflammation, and Cancer. In. 2015. p. 263–302. doi:10.1016/bs.apha.2015.04.003

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

30. Yang T, Khan GJ, Wu Z, Wang X, Zhang L, Jiang Z. Bile acid homeostasis paradigm and its connotation with cholestatic liver diseases. Drug Discov Today. 2019 Jan;24(1):112–28. doi:10.1016/j.drudis.2018.09.007

31. Mysore KR, Cheng K, Suri LA, Fawaz R, Mavis AM, Kogan-Liberman D, et al. Recent advances in the management of pediatric cholestatic liver diseases. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2025 Apr 22;80(4):549–58. doi:10.1002/jpn3.12462

32. Kamath BM, Spino C, McLain R, Magee JC, Fredericks EM, Setchell KD, et al. Unraveling the Relationship Between Itching, Scratch Scales, and Biomarkers in Children With Alagille Syndrome. Hepatol Commun. 2020 Jul 26;4(7):1012–8. doi:10.1002/hep4.1522

33. Kronsten V, Fitzpatrick E, Baker A. Management of Cholestatic Pruritus in Paediatric Patients With Alagille Syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013 Aug;57(2):149–54. doi:10.1097/MPG.0b013e318297e384

34. Lopes JR, Esteves IM, Libonati NB, da Fonte Gomes Silva FMT, Porta G, Nau AL. Efficacy of ileal bile acid transport inhibitors in children with Alagille syndrome: a meta-analysis. Eur J Pediatr. 2025 Nov 7;184(12):737. doi:10.1007/s00431-025-06576-w

35. BYLVAY® (odevixibate) [Bula]. Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda. 2025. p. 30.

36. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas - Detalhe do Produto: BYLVAY [Internet]. 2025 [cited 2025 Nov 27]. Available from: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2851617?nomeProduto=bylvay

37. Food and Drug Administration (FDA). BYLVAY (odevixibat) capsules, for oral use. BYLVAY (odevixibat) oral pellets. 2025. p. 20.

38. Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC). Odevixibat - Details [Internet]. 2025 [cited 2025 Nov 27]. Available from: https://www.cda-amc.ca/odevixibat-0

39. Zorginstituut Nederland. Advies - vergoed odevixibat (Kayfanda®) voor de behandeling van bepaalde patiënten met het syndroom van Alagille (ALGS) [Internet]. [cited 2026 Mar 12]. Available from: https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2025/10/09/gvs-advies-odevixibat-kayfanda-voor-algs

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

40. Haute Autorité de Santé (HAS). KAYFANDA (odevixibat) - Cholestatic pruritus in Alagille syndrome. Saint-Denis, Île-de-France: HAS; 2025.

41. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.

42. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;j4008. doi:10.1136/bmj.j4008

43. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.o Development Group. 2019. 72 p.

44. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa, ON: Ottawa Hospital Research Institute; 2013. p. 4.

45. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016 Oct;i4919. doi:10.1136/bmj.i4919

46. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.

47. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E MZ, editor. JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.

48. Ovchinsky N, Aumar M, Baker A, Baumann U, Bufler P, Cananzi M, et al. Efficacy and safety of odevixibat in patients with Alagille syndrome (ASSERT): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024 Jul;9(7):632–45. doi:10.1016/S2468-1253(24)00074-8

49. Ovchinsky N, Aumar M, Baker A, Bufler P, Cananzi M, Czubkowski P, et al. ASSERT-EXT: Final data from an open-label, phase III study of odevixibat in patients with Alagille syndrome. In: The Liver Meeting 2024. San Diego, CA, USA; 2024.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

50. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Teccnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.

51. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. Value Health. 2022 Jan;25(1):10–31. doi:10.1016/j.jval.2021.10.008 PubMed PMID: 35031088.

52. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamentode Assistência Farmacêutica e Insumos, Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2024 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2024 [cited 2025 Dec 11]. p. 1–254. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2024.pdf

53. Kamath BM, Yin W, Miller H, Anand R, Rand EB, Alonso E, et al. Outcomes of liver transplantation for patients with alagille syndrome: The studies of pediatric liver transplantation experience. Liver Transplantation. 2012 Aug;18(8):940–8. doi:10.1002/lt.23437

54. Valamparampil JJ, Reddy MS, Shanmugam N, Vij M, Kanagavelu RG, Rela M. Living donor liver transplantation in Alagille syndrome—Single center experience from south Asia. Pediatr Transplant. 2019 Dec 30;23(8). doi:10.1111/petr.13579

55. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Maralixibat for treating cholestatic pruritus in Alagille Syndrome [ID3941]: Comittee Papers [Internet]. 2024 [cited 2025 Dec 9]. Report. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10832/documents/committee-papers

56. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatítica (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares: 2008-2009. Análise do Consumo Alimentar Pessoal no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2011. 150 p. doi:ISSN 0101-4234 PubMed PMID: 25246403.

57. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatítica (IBGE). Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2022 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2024. Available from:

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html

58. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. J Hepatol. 2006 Jan;44(1):217–31. doi:10.1016/j.jhep.2005.10.013

59. Santambrogio R, Kluger MD, Costa M, Belli A, Barabino M, Laurent A, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child–Pugh's A cirrhosis: is clinical evidence of portal hypertension a contraindication? HPB. 2013 Jan;15(1):78–84. doi:10.1111/j.1477-2574.2012.00594.x

60. Tonon M, Piano S, Gambino CG, Romano A, Pilutti C, Incicco S, et al. Outcomes and Mortality of Grade 1 Ascites and Recurrent Ascites in Patients With Cirrhosis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2021 Feb;19(2):358-366.e8. doi:10.1016/j.cgh.2020.03.065

61. Khan KA, Petrou S, Rivero-Arias O, Walters SJ, Boyle SE. Mapping EQ-5D Utility Scores from the PedsQL™ Generic Core Scales. Pharmacoeconomics. 2014 Jul 9;32(7):693–706. doi:10.1007/s40273-014-0153-y

62. Mohammad S, Hormaza L, Neighbors K, Boone P, Tierney M, Azzam RK, et al. Health Status in Young Adults Two Decades After Pediatric Liver Transplantation. American Journal of Transplantation. 2012 Jun;12(6):1486–95. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04080.x

63. McPhail SM, Amarasena S, Stuart KA, Hayward K, Gupta R, Brain D, et al. Assessment of health-related quality of life and health utilities in Australian patients with cirrhosis. JGH Open. 2021 Jan 10;5(1):133–42. doi:10.1002/jgh3.12462

64. Kini SP. The Impact of Pruritus on Quality of Life. Arch Dermatol. 2011 Oct 1;147(10):1153. doi:10.1001/archdermatol.2011.178

65. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) - [Internet]. 2025. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos

66. Ministério da Saúde (BR). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

[Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2024 [cited 2025 Dec 9]. Available from: http://sigtap.datasus.gov.br/

67. Ministério da Saúde (Brasil). Banco de Preços em Saúde - BPS [Internet]. 2023 [cited 2025 Dec 9]. Available from: https://bps-legado.saude.gov.br/login.jsf

68. Ministério da Saúde (BR). Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). TABNET: Procedimentos hospitalares do SUS - Por local de residência - Brasil [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; [cited 2017 Oct 18]. Available from: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qruf.def

69. Moura MR de, Pereira BB, Lima AS. Análise do Custo do Transplante Hepático em um Hospital de Nível Terciário do Sistema Público no Brasil. Brazilian Journal of Transplantation [Internet]. 2025 Jul 21;28. Available from: https://bjt.emnuvens.com.br/revista/article/view/659

70. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o sistema de saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. 76 p.

71. Baumann U, Sturm E, Lacaille F, Gonzalès E, Arnell H, Fischler B, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2021 Sep;45(5):101751. doi:10.1016/j.clinre.2021.101751

72. Dervout C, Boulais N, Barnetche T, Nousbaum JB, Brenaut E, Misery L. Efficacy of Treatments for Cholestatic Pruritus: A Systemic Review and Meta-analysis. Acta Derm Venereol. 2022 Feb 22;102:adv00653. doi:10.2340/actadv.v102.310

73. Imran M, Elsnhory AB, Ibrahim AA, Elnaggar M, Tariq MS, Mehmood AM, et al. Efficacy and Safety of Ileal Bile Acid Transport Inhibitors in Inherited Cholestatic Liver Disorders: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Exp Hepatol. 2025 May;15(3):102462. doi:10.1016/j.jceh.2024.102462

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – BYLVAY®

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

ANEXO 2. PREÇO - BYLVAY®

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

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

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

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

Para a avaliação do risco de viés dos ECRs incluídos, foi utilizada a ferramenta RoB 2.0 (43), que, conforme apresentado na Figura 13, analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam cada um dos desfechos como sob risco de viés baixo (*low risk*), alto (*high risk*) ou incerto (*some concerns*), não havendo um escore numérico derivado.

O estudo de Ovchinsky *et al.,* 2024 (48) apresentou risco de viés incerto pois apesar dos autores declarem que o as características clínicas e de *baseline* entre os grupos foram similares, observou-se diferença entre os grupos, como por exemplo a proporção de pacientes do sexo feminino e masculino, a distribuição de idade e a média de colesterol.

Figura 13. Análise de risco de viés segundo a ferramenta RoB 2.0



Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
1	ASSERT	Odevixibate	Placebo	Escore de arranhão ObsRO PRUCISION (avaliação de prurido)	!	+	+	+	+	!
2	ASSERT	Odevixibate	Placebo	Concentração sérica de ácidos biliares	!	+	+	+	+	!
3	ASSERT	Odevixibate	Placebo	Sono	!	+	+	+	+	!
4	ASSERT	Odevixibate	Placebo	Qualidade de vida relacionada à saúde	!	+	+	+	+	!
5	ASSERT	Odevixibate	Placebo	Desfechos reportados pelo cuidador	!	+	+	+	+	!
6	ASSERT	Odevixibate	Placebo	Segurança	!	+	+	+	+	!

Fonte: Higgins, 2019. (43) RoB 2.0: *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS

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

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

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Baumann *et al.*	2021	(71)	Desenho de estudo (fase II).
2. Dervout *et al.*	2022	(72)	Intervenção (avalia a classe terapêutica) não está de acordo com a PICO.
3. Ovchinsky *et al.*	2024	(49)	Resultado de estudo não apresentado como artigo na íntegra
4. Imran *et al.*	2025	(73)	Intervenção (avalia a classe terapêutica) não está de acordo com a PICO.

Fonte*:* elaboração própria.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment (Avaliação do nível de certeza)							*Certainty* (Nível de certeza)
Nº dos estudos	**Delineamento do estudo**	**Risco de viés**	**Inconsistência**	**Evidência indireta**	**Imprecisão**	**Outras considerações**	
Escore de arranhão ObsRO PRUCISION (avaliação de prurido)							
1	ECR	Não Grave	Não Grave	Não Grave	Não Grave	Não Grave	⊕⊕⊕⊕ Alta
Concentração sérica de ácidos biliares							
1	ECR	Não Grave	Não Grave	Não Grave	Não Grave	Não Grave	⊕⊕⊕⊕ Alta
Sono							
1	ECR	Não Grave	Não Grave	Não Grave	Não Grave	Não Grave	⊕⊕⊕⊕ Alta
Qualidade de vida relacionada à saúde							
1	ECR	Não Grave	Não Grave	Não Grave	Não Grave	Não Grave	⊕⊕⊕⊕ Alta
Desfechos reportados pelo cuidador							
1	ECR	Não Grave	Não Grave	Não Grave	Não Grave	Não Grave	⊕⊕⊕⊕ Alta
Segurança							
1	ECR	Não Grave	Não Grave	Não Grave	Não Grave	Não Grave	⊕⊕⊕⊕ Alta

Fonte: elaboração própria. ECR: estudo clínico randomizado.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

(Enviado como PDF)

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

ANEXO 8. MICROCUSTEIO

Estados de saúde (anual)

Respondedor

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com pediatra	100%	1,0	R$ 10,00	R$ 10,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com hepatologista	100%	1,0	R$ 10,00	R$ 10,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com gastroenterologista	100%	1,0	R$ 10,00	R$ 10,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com nutricionista	100%	1,0	R$ 6,30	R$ 6,30	SIGTAP 10/2025	03.01.01.004-8
Idas à emergência	100%	0,0	R$ 44,22	R$ 0,00	SIGTAP 10/2025	03.01.06.008-8
Consulta com ortopedista	100%	0,5	R$ 10,00	R$ 5,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Fisioterapia	100%	0,0	R$ 6,35	R$ 0,00	SIGTAP 10/2025	03.02.06.004-9
Psicoterapia	100%	0,0	R$ 2,55	R$ 0,00	SIGTAP 10/2025	03.01.08.017-8
Consulta com fonoaudiólogo	100%	0,5	R$ 6,30	R$ 3,15	SIGTAP 10/2025	03.01.01.004-8
Consulta com endocrinologista	100%	0,5	R$ 10,00	R$ 5,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com clínico geral	100%	0,5	R$ 10,00	R$ 5,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1,0	R$ 4,11	R$ 4,11	SIGTAP 10/2025	02.02.02.038-0
AST	100%	1,0	R$ 2,01	R$ 2,01	SIGTAP 10/2025	02.02.01.064-3
ALT	100%	1,0	R$ 2,01	R$ 2,01	SIGTAP 10/2025	02.02.01.065-1
Bilirrubinas	100%	1,0	R$ 2,01	R$ 2,01	SIGTAP 10/2025	02.02.01.020-1
Gama GT	100%	1,0	R$ 3,51	R$ 3,51	SIGTAP 10/2025	02.02.01.046-5
Fosfatase alcalina	100%	1,0	R$ 2,01	R$ 2,01	SIGTAP 10/2025	02.02.01.042-2
Dosagem de proteínas totais e frações	100%	1,0	R$ 1,85	R$ 1,85	SIGTAP 10/2025	02.02.01.062-7
Tempo e atividade de protrombina	100%	1,0	R$ 2,73	R$ 2,73	SIGTAP 10/2025	02.02.02.014-2
USG fígado	100%	0,5	R$ 24,20	R$ 12,10	SIGTAP 10/2025	02.05.02.003-8
TOTAL				**R$ 86,79**		

Não respondedor

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com pediatra	100%	2,0	R$ 10,00	R$ 20,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com hepatologista	100%	2,0	R$ 10,00	R$ 20,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com gastroenterologista	100%	1,0	R$ 10,00	R$ 10,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com cardiologista	100%	1,0	R$ 10,00	R$ 10,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com nutricionista	100%	1,0	R$ 6,30	R$ 6,30	SIGTAP 10/2025	03.01.01.004-8
Idas à emergência	100%	1,0	R$ 44,22	R$ 44,22	SIGTAP 10/2025	03.01.06.008-8
Consulta com ortopedista	100%	0,5	R$ 10,00	R$ 5,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Fisioterapia	100%	10,0	R$ 6,35	R$ 63,50	SIGTAP 10/2025	03.02.06.004-9
Psicoterapia	100%	10,0	R$ 2,55	R$ 25,50	SIGTAP 10/2025	03.01.08.017-8
Consulta com fonoaudiólogo	100%	0,5	R$ 6,30	R$ 3,15	SIGTAP 10/2025	03.01.01.004-8
Consulta com endocrinologista	100%	0,5	R$ 10,00	R$ 5,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com clínico geral	100%	1,0	R$ 10,00	R$ 10,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2,0	R$ 4,11	R$ 8,22	SIGTAP 10/2025	02.02.02.038-0
AST	100%	2,0	R$ 2,01	R$ 4,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.064-3
ALT	100%	2,0	R$ 2,01	R$ 4,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.065-1
Bilirrubinas	100%	2,0	R$ 2,01	R$ 4,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.020-1
Gama GT	100%	2,0	R$ 3,51	R$ 7,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.046-5
Fosfatase alcalina	100%	2,0	R$ 2,01	R$ 4,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.042-2
Dosagem de proteínas totais e frações	100%	2,0	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.062-7
Tempo e atividade de protrombina	100%	2,0	R$ 2,73	R$ 5,46	SIGTAP 10/2025	02.02.02.014-2
USG fígado	100%	1,0	R$ 24,20	R$ 24,20	SIGTAP 10/2025	02.05.02.003-8
Testes pré transplante de fígado	100%	1,0	R$ 2.466,00	R$ 2.466,00	SIGTAP 10/2025	05.01.07.005-2
TOTAL				**R$ 2.753,35**		

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Cirrose

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com pediatra	100%	2,0	R$ 10,00	R$ 20,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com hepatologista	100%	2,0	R$ 10,00	R$ 20,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com gastroenterologista	100%	1,0	R$ 10,00	R$ 10,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com cardiologista	100%	1,0	R$ 10,00	R$ 10,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com nutricionista	100%	1,0	R$ 6,30	R$ 6,30	SIGTAP 10/2025	03.01.01.004-8
Idas à emergência	100%	1,0	R$ 44,22	R$ 44,22	SIGTAP 10/2025	03.01.06.008-8
Consulta com ortopedista	100%	0,5	R$ 10,00	R$ 5,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Fisioterapia	100%	10,0	R$ 6,35	R$ 63,50	SIGTAP 10/2025	03.02.06.004-9
Psicoterapia	100%	10,0	R$ 2,55	R$ 25,50	SIGTAP 10/2025	03.01.08.017-8
Consulta com fonoaudiólogo	100%	0,5	R$ 6,30	R$ 3,15	SIGTAP 10/2025	03.01.01.004-8
Consulta com endocrinologista	100%	0,5	R$ 10,00	R$ 5,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com clínico geral	100%	1,0	R$ 10,00	R$ 10,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2,0	R$ 4,11	R$ 8,22	SIGTAP 10/2025	02.02.02.038-0
AST	100%	2,0	R$ 2,01	R$ 4,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.064-3
ALT	100%	2,0	R$ 2,01	R$ 4,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.065-1
Bilirrubinas	100%	2,0	R$ 2,01	R$ 4,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.020-1
Gama GT	100%	2,0	R$ 3,51	R$ 7,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.046-5
Fosfatase alcalina	100%	2,0	R$ 2,01	R$ 4,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.042-2
Dosagem de proteínas totais e frações	100%	2,0	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.062-7
Ureia	100%	2	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	2	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.031-7
Sódio	100%	2	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.063-5
Potássio	100%	2	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.060-0
Alfa-fetoproteína	100%	2,0	R$ 15,06	R$ 30,12	SIGTAP 10/2025	02.02.03.009-1
Tempo e atividade de protrombina	100%	2,0	R$ 2,73	R$ 5,46	SIGTAP 10/2025	02.02.02.014-2
USG fígado	100%	1,0	R$ 24,20	R$ 24,20	SIGTAP 10/2025	02.05.02.003-8
Testes pré transplante de fígado	100%	1,0	R$ 2.466,00	R$ 2.466,00	SIGTAP 10/2025	05.01.07.005-2
Endoscopia digestiva alta	100%	0,5	R$ 48,16	R$ 24,08	SIGTAP 10/2025	02.09.01.003-7
Ecocardiograma	100%	0,5	R$ 67,86	R$ 33,93	SIGTAP 10/2025	02.05.01.003-2
TOTAL				**R$ 2.856,28**		

PHT

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com pediatra	100%	2,0	R$ 10,00	R$ 20,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com hepatologista	100%	3,0	R$ 10,00	R$ 30,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com gastroenterologista	100%	1,0	R$ 10,00	R$ 10,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com cardiologista	100%	1,0	R$ 10,00	R$ 10,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com nutricionista	100%	3,0	R$ 6,30	R$ 18,90	SIGTAP 10/2025	03.01.01.004-8
Idas à emergência	100%	2,0	R$ 44,22	R$ 88,44	SIGTAP 10/2025	03.01.06.008-8
Consulta com ortopedista	100%	0,5	R$ 10,00	R$ 5,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Fisioterapia	100%	10,0	R$ 6,35	R$ 63,50	SIGTAP 10/2025	03.02.06.004-9
Psicoterapia	100%	10,0	R$ 2,55	R$ 25,50	SIGTAP 10/2025	03.01.08.017-8
Consulta com fonoaudiólogo	100%	0,5	R$ 6,30	R$ 3,15	SIGTAP 10/2025	03.01.01.004-8
Consulta com endocrinologista	100%	0,5	R$ 10,00	R$ 5,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com clínico geral	100%	1,0	R$ 10,00	R$ 10,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2,0	R$ 4,11	R$ 8,22	SIGTAP 10/2025	02.02.02.038-0
AST	100%	2,0	R$ 2,01	R$ 4,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.064-3
ALT	100%	2,0	R$ 2,01	R$ 4,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.065-1
Bilirrubinas	100%	2,0	R$ 2,01	R$ 4,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.020-1
Gama GT	100%	2,0	R$ 3,51	R$ 7,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.046-5
Fosfatase alcalina	100%	2,0	R$ 2,01	R$ 4,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.042-2
Dosagem de proteínas totais e frações	100%	2,0	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.062-7
Ureia	100%	2	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	2	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.031-7
Sódio	100%	2	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.063-5
Potássio	100%	2	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.060-0
Alfa-fetoproteína	100%	2,0	R$ 15,06	R$ 30,12	SIGTAP 10/2025	02.02.03.009-1
Tempo e atividade de protrombina	100%	2,0	R$ 2,73	R$ 5,46	SIGTAP 10/2025	02.02.02.014-2
USG fígado	100%	1,0	R$ 24,20	R$ 24,20	SIGTAP 10/2025	02.05.02.003-8
Testes pré transplante de fígado	100%	1,0	R$ 2.466,00	R$ 2.466,00	SIGTAP 10/2025	05.01.07.005-2
Endoscopia digestiva alta	100%	0,5	R$ 48,16	R$ 24,08	SIGTAP 10/2025	02.09.01.003-7
Ecocardiograma	100%	0,5	R$ 67,86	R$ 33,93	SIGTAP 10/2025	02.05.01.003-2
TOTAL				**R$ 2.923,10**		

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Ascite

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com pediatra	100%	2,0	R$ 10,00	R$ 20,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com hepatologista	100%	3,0	R$ 10,00	R$ 30,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com gastroenterologista	100%	1,0	R$ 10,00	R$ 10,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com cardiologista	100%	1,0	R$ 10,00	R$ 10,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com nutricionista	100%	3,0	R$ 6,30	R$ 18,90	SIGTAP 10/2025	03.01.01.004-8
Idas à emergência	100%	2,0	R$ 44,22	R$ 88,44	SIGTAP 10/2025	03.01.06.008-8
Consulta com ortopedista	100%	0,5	R$ 10,00	R$ 5,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Fisioterapia	100%	10,0	R$ 6,35	R$ 63,50	SIGTAP 10/2025	03.02.06.004-9
Psicoterapia	100%	10,0	R$ 2,55	R$ 25,50	SIGTAP 10/2025	03.01.08.017-8
Consulta com fonoaudiólogo	100%	0,5	R$ 6,30	R$ 3,15	SIGTAP 10/2025	03.01.01.004-8
Consulta com endocrinologista	100%	0,5	R$ 10,00	R$ 5,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com clínico geral	100%	1,0	R$ 10,00	R$ 10,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2,0	R$ 4,11	R$ 8,22	SIGTAP 10/2025	02.02.02.038-0
AST	100%	2,0	R$ 2,01	R$ 4,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.064-3
ALT	100%	2,0	R$ 2,01	R$ 4,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.065-1
Bilirrubinas	100%	2,0	R$ 2,01	R$ 4,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.020-1
Gama GT	100%	2,0	R$ 3,51	R$ 7,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.046-5
Fosfatase alcalina	100%	2,0	R$ 2,01	R$ 4,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.042-2
Dosagem de proteínas totais e frações	100%	2,0	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.062-7
Ureia	100%	2	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	2	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.031-7
Sódio	100%	2	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.063-5
Potássio	100%	2	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.060-0
Alfa-fetoproteína	100%	2,0	R$ 15,06	R$ 30,12	SIGTAP 10/2025	02.02.03.009-1
Tempo e atividade de protrombina	100%	2,0	R$ 2,73	R$ 5,46	SIGTAP 10/2025	02.02.02.014-2
USG fígado	100%	1,0	R$ 24,20	R$ 24,20	SIGTAP 10/2025	02.05.02.003-8
Testes pré transplante de fígado	100%	1,0	R$ 2.466,00	R$ 2.466,00	SIGTAP 10/2025	05.01.07.005-2
Endoscopia digestiva alta	100%	0,5	R$ 48,16	R$ 24,08	SIGTAP 10/2025	02.09.01.003-7
Ecocardiograma	100%	0,5	R$ 67,86	R$ 33,93	SIGTAP 10/2025	02.05.01.003-2
Paracentese	100%	1,0	R$ 12,27	R$ 12,27	SIGTAP 10/2025	04.07.04.019-6
Dosagem de proteínas no líquido	100%	1,0	R$ 1,89	R$ 1,89	SIGTAP 10/2025	02.02.09.013-2
TOTAL				**R$ 2.937,26**		

Transplante hepático

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com pediatra	100%	1,00	R$ 10,00	R$ 10,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com hepatologista	100%	3,00	R$ 10,00	R$ 30,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com gastroenterologista	100%	2,00	R$ 10,00	R$ 20,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com nutricionista	100%	1,00	R$ 6,30	R$ 6,30	SIGTAP 10/2025	03.01.01.004-8
Consulta com clínico geral	100%	0,08	R$ 10,00	R$ 0,80	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Testes pré transplante de fígado	100%	1,00	R$ 2.466,00	R$ 2.466,00	SIGTAP 10/2025	05.01.07.005-2
TOTAL				**R$ 2.533,10**		

Pós transplante hepático

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com pediatra	100%	2	R$ 10,00	R$ 20,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com hepatologista	100%	3	R$ 10,00	R$ 30,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com gastroenterologista	100%	1	R$ 10,00	R$ 10,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com cardiologista	100%	1	R$ 10,00	R$ 10,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com nutricionista	100%	3	R$ 6,30	R$ 18,90	SIGTAP 10/2025	03.01.01.004-8
Idas à emergência	100%	0,5	R$ 44,22	R$ 22,11	SIGTAP 10/2025	03.01.06.008-8
Consulta com ortopedista	100%	0,5	R$ 10,00	R$ 5,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Fisioterapia	100%	10	R$ 6,35	R$ 63,50	SIGTAP 10/2025	03.02.06.004-9
Psicoterapia	100%	10	R$ 2,55	R$ 25,50	SIGTAP 10/2025	03.01.08.017-8
Consulta com fonoaudiólogo	100%	0,5	R$ 6,30	R$ 3,15	SIGTAP 10/2025	03.01.01.004-8
Consulta com endocrinologista	100%	0,5	R$ 10,00	R$ 5,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Consulta com clínico geral	100%	1	R$ 10,00	R$ 10,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2	R$ 4,11	R$ 8,22	SIGTAP 10/2025	02.02.02.038-0
AST	100%	2	R$ 2,01	R$ 4,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.064-3
ALT	100%	2	R$ 2,01	R$ 4,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.065-1
Bilirrubinas	100%	2	R$ 2,01	R$ 4,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.020-1
Gama GT	100%	2	R$ 3,51	R$ 7,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.046-5
Fosfatase alcalina	100%	2	R$ 2,01	R$ 4,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.042-2
Dosagem de proteínas totais e frações	100%	2	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.062-7
Ureia	100%	2	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	2	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.031-7
Sódio	100%	2	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.063-5
Potássio	100%	2	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.060-0
Alfa-fetoproteína	100%	2	R$ 15,06	R$ 30,12	SIGTAP 10/2025	02.02.03.009-1
Tempo e atividade de protrombina	100%	2	R$ 2,73	R$ 5,46	SIGTAP 10/2025	02.02.02.014-2
USG fígado	100%	1	R$ 24,20	R$ 24,20	SIGTAP 10/2025	02.05.02.003-8
TOTAL				**R$ 332,76**		

Transplante hepático (custos relacionados ao ato do transplante)

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Pré transplante

	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Sorologia de possível doador	100%	1	R$ 186,00	R$ 186,00	SIGTAP 10/2025	05.01.07.002-8
Exames para investigação clínica- 1a fase (doador vivo)	6%	1	R$ 184,50	R$ 10,15	SIGTAP 10/2025	05.01.07.008-7
Exames para investigação clínica - complementação (doador vivo)	6%	1	R$ 257,85	R$ 14,18	SIGTAP 10/2025	05.01.07.009-5
Exames para inclusão em lista de candidatos a transplante de fígado	100%	1	R$ 2.466,00	R$ 2.466,00	SIGTAP 10/2025	05.01.07.005-2
TOTAL				**R$ 2.676,33**		

Pós transplante

	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Acompanhamento de paciente pós-transplante de fígado	100%	12	R$ 135,00	R$ 1.620,00	SIGTAP 10/2025	05.06.01.011-2
Acompanhamento de doador vivo pós-transplante de fígado	6%	2	R$ 135,00	R$ 14,85	SIGTAP 10/2025	05.06.01.015-5
Exames de Sangue	**% uso**	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Custo total**	**Fonte**	**Código**
Quantificação de RNA de HCV	100%	2	R$ 168,48	R$ 336,96	SIGTAP 10/2025	02.02.03.108-0
Hemograma com plaquetas	100%	12	R$ 4,11	R$ 49,32	SIGTAP 10/2025	02.02.02.038-0
Ureia	100%	12	R$ 1,85	R$ 22,20	SIGTAP 10/2025	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	12	R$ 1,85	R$ 22,20	SIGTAP 10/2025	02.02.01.031-7
ALT	100%	12	R$ 2,01	R$ 24,12	SIGTAP 10/2025	02.02.01.065-1
AST	100%	12	R$ 2,01	R$ 24,12	SIGTAP 10/2025	02.02.01.064-3
Fosfatase Alcalina	100%	12	R$ 2,01	R$ 24,12	SIGTAP 10/2025	02.02.01.042-2
Gama GT	100%	12	R$ 3,51	R$ 42,12	SIGTAP 10/2025	02.02.01.046-5
Sódio	100%	12	R$ 1,85	R$ 22,20	SIGTAP 10/2025	02.02.01.063-5
Potássio	100%	12	R$ 1,85	R$ 22,20	SIGTAP 10/2025	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	12	R$ 1,85	R$ 22,20	SIGTAP 10/2025	02.02.01.021-0
Magnésio	100%	12	R$ 2,01	R$ 24,12	SIGTAP 10/2025	02.02.01.056-2
Fósforo	100%	12	R$ 1,85	R$ 22,20	SIGTAP 10/2025	02.02.01.043-0
Bilirrubinas	100%	12	R$ 2,01	R$ 24,12	SIGTAP 10/2025	02.02.01.020-1
Tempo de protrombina	100%	12	R$ 2,73	R$ 32,76	SIGTAP 10/2025	02.02.02.014-2
Dosagem de proteínas séricas	100%	12	R$ 15,06	R$ 180,72	SIGTAP 10/2025	02.02.03.009-1
Dosagem de alfa-fetoproteína	100%	12	R$ 15,06	R$ 180,72	SIGTAP 10/2025	02.02.03.009-1
Exames de imagem	**% uso**	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Custo total**	**Fonte**	**Código**
US abdominal com doppler	100%	4	R$ 39,60	R$ 158,40	SIGTAP 10/2025	02.05.01.004-0
Procedimento	**% uso**	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Custo total**	**Fonte**	**Código**
Biópsia hepática	100%	1	R$ 71,15	R$ 71,15	SIGTAP 10/2025	02.01.01.021-6
Medicamentos	**% uso**	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Custo total**	**Fonte**	**Código**
Fluconazol 150 mg	100%	30	R$ 0,19	R$ 0,43	BPS 10/2025	BR0267662
Bactrim 12h comp	100%	360	R$ 0,15	R$ 54,54	BPS 10/2025	BR0308882
Aciclovir 200mg	100%	360	R$ 0,16	R$ 57,85	BPS 10/2025	BR0268370
Prednisona 20mg	100%	180	R$ 0,13	R$ 23,33	BPS 10/2025	BR0267743
Ciclosporina 100mg, uso contínuo, 400mg/dia	100%	365	R$ 8,92	R$ 3.254,96	BPS 10/2025	BR0271107
Micofenolato 3 g/dia	100%	365	R$ 3,38	R$ 1.235,16	BPS 10/2025	BR0448579
Tacrolimo 10mg/dia	100%	365	R$ 46,08	R$ 16.818,84	BPS 10/2025	BR0268097
TOTAL 1º ANO				**R$ 24.385,90**		

Complicação Vascular (Trombose de artéria hepática)

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA PÓS TRANSPLANTE DE FIGADO	100%	1	R$ 9.283,46	R$ 9.283,46	Tabnet, 2024	05.06.02.009-6
REVASCULARIZAÇÃO DE ARTÉRIAS VISCERAIS	100%	1	R$ 4.641,18	R$ 4.641,18	Tabnet, 2024	04.06.02.041-8
ULTRASSONOGRAFIA DOPPLER COLORIDO	100%	2	R$ 39,60	R$ 79,20	SIGTAP 10/2025	02.05.01.004-0
TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ABDOMEN SUPERIOR	100%	2	R$ 138,63	R$ 277,26	SIGTAP 10/2025	02.06.03.001-0
DIARIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA ADULTO	100%	2	R$ 700,00	R$ 1.400,00	Tabnet, 2024	08.02.01.009-1
TOTAL				**R$ 15.681,10**		

Complicação em vias biliares (Estenose de anastomose biliar)

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA PÓS TRANSPLANTE DE FIGADO	100%	1	R$ 9.283,46	R$ 9.283,46	Tabnet, 2024	05.06.02.009-6
COLANGIOPANCREATOGRAFIA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA TERAPÊUTICA	100%	1	R$ 2.833,16	R$ 2.833,16	Tabnet, 2024	04.07.03.025-5
RESSONANCIA MAGNETICA DE VIAS BILIARES/COLANGIORRESSONANCIA	100%	2	R$ 268,75	R$ 537,50	SIGTAP 10/2025	02.07.03.004-9
DIARIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA ADULTO	100%	2	R$ 700,00	R$ 1.400,00	Tabnet, 2024	08.02.01.009-1
TOTAL				**R$ 14.054,12**		

Complicação SNC (Hemorragia intrecraniana)

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA PÓS TRANSPLANTE DE FIGADO	100%	1	R$ 9.283,46	R$ 9.283,46	Tabnet, 2024	05.06.02.009-6
TRATAMENTO CONSERVADOR DA HEMORRAGIA CEREBRAL	100%	1	R$ 2.298,48	R$ 2.298,48	Tabnet, 2024	03.03.04.007-6
RESSONANCIA MAGNETICA DE CRANIO	100%	2	R$ 268,75	R$ 537,50	SIGTAP 10/2025	02.07.01.006-4
DIARIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA ADULTO	100%	7	R$ 700,00	R$ 4.900,00	Tabnet, 2024	08.02.01.009-1
TOTAL				**R$ 17.019,44**		

Complicação Renal

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA PÓS TRANSPLANTE DE FIGADO	100%	1	R$ 9.283,46	R$ 9.283,46	Tabnet, 2024	05.06.02.009-6
Tratamento hospitalar da insuficiência renal aguda	100%	1	R$ 2.428,80	R$ 2.428,80	Tabnet, 2024	03.05.02.004-8
HEMODIÁLISE P/ PACIENTES RENAIS AGUDOS / CRÔNICOS AGUDIZADOS S/ TRATA	100%	12	R$ 265,41	R$ 3.184,92	SIGTAP 10/2025	03.05.01.013-1
MPLANTE DE CATETER DUPLO LUMEN P/HEMODIALISE	100%	1	R$ 115,81	R$ 115,81	SIGTAP 10/2025	04.18.01.006-4
CATETER P/ SUBCLAVIA DUPLO LUMEN P/ HEMODIALISE	100%	1	R$ 64,76	R$ 64,76	SIGTAP 10/2025	07.02.10.002-1
DIARIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA ADULTO	100%	2	R$ 700,00	R$ 1.400,00	Tabnet, 2024	08.02.01.009-1
TOTAL				**R$ 16.477,75**		

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Eventos relacionados à ALGS

Xanthoma Grade 1+

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
EXCISÃO E SUTURA DE LESAO NA PELE C/ PLÁSTICA EM Z OU ROTAÇÃO DE RETALH	100%	1	R$ 572,56	R$ 572,56	Tabnet, 2024	04.01.02.005-3
Consulta	100%	2	R$ 10,00	R$ 20,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
TOTAL				**R$ 592,56**		

Fratura

Tratamento conservador	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
TRATAMENTO CONSERVADOR DE FRATURA DE PUNHO COM LUVA GESSADA	100%	6	R$ 40,68	R$ 244,08	SIGTAP 10/2025	03.03.09.015-4
REDUÇÃO INCRUENTA DE FRATURA / LESÃO FISARIA NO PUNHO	100%	1	R$ 38,74	R$ 38,74	SIGTAP 10/2025	04.08.02.017-2
Consultas em ambulatório	100%	6	R$ 10,00	R$ 60,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Fisioterapia motora	100%	30	R$ 6,35	R$ 190,50	SIGTAP 10/2025	03.02.05.001-9
Radiografia de punho	100%	6	R$ 6,91	R$ 41,46	SIGTAP 10/2025	02.04.04.012-4
Tomografia computadorizada de punho	50%	2	R$ 86,75	R$ 86,75	SIGTAP 10/2025	02.06.02.001-5
TOTAL				**R$ 661,53**		

Eventos adversos

Diarreia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R$ 10,00	R$ 20,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Loperamida 12 mg/dia	100%	8	R$ 0,63	R$ 5,04	BPS, 10/2025	BR0273264
CUSTO TOTAL				**R$ 25,04**		

Vômitos

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R$ 10,00	R$ 20,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Avaliação nutricional	100%	2	R$ 6,30	R$ 12,60	SIGTAP 10/2025	03.01.01.004-8
Ondansetrona 4mg	100%	60	R$ 0,31	R$ 18,65	BPS, 10/2025	BR0268506
Omeprazol 40mg	100%	30	R$ 0,17	R$ 5,15	BPS, 10/2025	BR0267713
Metoclopramida 10mg	30%	60	R$ 0,06	R$ 1,04	BPS, 10/2025	BR0267312
Bromoprida 10mg	60%	60	R$ 0,10	R$ 3,52	BPS, 10/2025	BR0269954
Hemograma	100%	2	R$ 4,11	R$ 8,22	SIGTAP 10/2025	02.02.02.038-0
Glicose	100%	2	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.047-3
Sódio	100%	2	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.063-5
Potássio	100%	2	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.060-0
CUSTO TOTAL				**R$ 80,28**		

Dor abdominal

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	3	R$ 10,00	R$ 30,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2	R$ 4,11	R$ 8,22	SIGTAP 10/2025	02.02.02.038-0
Endoscopia digestva alta	10%	1	R$ 48,16	R$ 4,82	SIGTAP 10/2025	02.09.01.003-7
TC abdome	20%	1	R$ 138,63	R$ 27,73	SIGTAP 10/2025	02.06.03.001-0
USG abdome	100%	1	R$ 37,95	R$ 37,95	SIGTAP 10/2025	02.05.02.004-6
Omeprazol 40mg	100%	30	R$ 0,17	R$ 5,15	BPS, 10/2025	BR0267713
Metoclopramida 10mg	30%	60	R$ 0,06	R$ 1,04	BPS, 10/2025	BR0267312
Bromoprida 10mg	60%	60	R$ 0,10	R$ 3,52	BPS, 10/2025	BR0269954
CUSTO TOTAL				**R$ 118,42**		

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Acolia fecal

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R$ 10,00	R$ 20,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R$ 4,11	R$ 4,11	SIGTAP 10/2025	02.02.02.038-0
AST	100%	1	R$ 2,01	R$ 2,01	SIGTAP 10/2025	02.02.01.064-3
ALT	100%	1	R$ 2,01	R$ 2,01	SIGTAP 10/2025	02.02.01.065-1
Bilirrubinas	100%	1	R$ 2,01	R$ 2,01	SIGTAP 10/2025	02.02.01.020-1
Gama GT	100%	1	R$ 3,51	R$ 3,51	SIGTAP 10/2025	02.02.01.046-5
Fosfatase alcalina	100%	1	R$ 2,01	R$ 2,01	SIGTAP 10/2025	02.02.01.042-2
LDH	100%	1	R$ 3,68	R$ 3,68	SIGTAP 10/2025	02.02.01.036-8
Dosagem de colesterol LDL	100%	1	R$ 3,51	R$ 3,51	SIGTAP 10/2025	02.02.01.028-7
Dosagem de colesterol HDL	100%	1	R$ 3,51	R$ 3,51	SIGTAP 10/2025	02.02.01.027-9
Dosagem de colesterol total	100%	1	R$ 1,85	R$ 1,85	SIGTAP 10/2025	02.02.01.029-5
Dosagem de triglicerídeos	100%	1	R$ 3,51	R$ 3,51	SIGTAP 10/2025	02.02.01.067-8
ULTRASSONOGRAFIA DOPPLER COLORIDO	100%	1	R$ 39,60	R$ 39,60	SIGTAP 10/2025	02.05.01.004-0
RESSONANCIA MAGNETICA DE VIAS BILIARES/COLANGIORRESSONANCIA	50%	2	R$ 268,75	R$ 268,75	SIGTAP 10/2025	02.07.03.004-9
COLANGIOPANCREATOGRAFIA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA TERAPÊUTICA	10%	1	R$ 2.833,16	R$ 283,32	Tabnet, 2024	04.07.03.025-5
CUSTO TOTAL				**R$ 643,39**		

Frequent bowel movements

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R$ 10,00	R$ 20,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
ULTRASSONOGRAFIA DOPPLER COLORIDO	100%	1	R$ 39,60	R$ 39,60	SIGTAP 10/2025	02.05.01.004-0
CUSTO TOTAL				**R$ 59,60**		

Hematemese

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R$ 10,00	R$ 20,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R$ 4,11	R$ 4,11	SIGTAP 10/2025	02.02.02.038-0
Tempo de protrombina	100%	6	R$ 2,73	R$ 16,38	SIGTAP 09/2016	02.02.02.014-2
Dosagem de proteínas séricas	100%	6	R$ 15,06	R$ 90,36	SIGTAP 09/2016	02.02.03.009-1
AST	100%	1	R$ 2,01	R$ 2,01	SIGTAP 10/2025	02.02.01.064-3
ALT	100%	1	R$ 2,01	R$ 2,01	SIGTAP 10/2025	02.02.01.065-1
Bilirrubinas	100%	1	R$ 2,01	R$ 2,01	SIGTAP 10/2025	02.02.01.020-1
Gama GT	100%	1	R$ 3,51	R$ 3,51	SIGTAP 10/2025	02.02.01.046-5
Fosfatase alcalina	100%	1	R$ 2,01	R$ 2,01	SIGTAP 10/2025	02.02.01.042-2
LDH	100%	1	R$ 3,68	R$ 3,68	SIGTAP 10/2025	02.02.01.036-8
ULTRASSONOGRAFIA DOPPLER COLORIDO	100%	1	R$ 39,60	R$ 39,60	SIGTAP 10/2025	02.05.01.004-0
Endoscopia digestiva alta	100%	2	R$ 48,16	R$ 96,32	SIGTAP 10/2025	02.09.01.003-7
CUSTO TOTAL				**R$ 282,00**		

Náusea

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R$ 10,00	R$ 20,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Avaliação nutricional	100%	2	R$ 6,30	R$ 12,60	SIGTAP 10/2025	03.01.01.004-8
Ondansetrona 4mg	100%	60	R$ 0,31	R$ 18,65	BPS, 10/2025	BR0268506
Omeprazol 40mg	100%	30	R$ 0,17	R$ 5,15	BPS, 10/2025	BR0267713
Metoclopramida 10mg	30%	60	R$ 0,06	R$ 1,04	BPS, 10/2025	BR0267312
Bromoprida 10mg	60%	60	R$ 0,10	R$ 3,52	BPS, 10/2025	BR0269954
Hemograma	100%	2	R$ 4,11	R$ 8,22	SIGTAP 10/2025	02.02.02.038-0
Glicose	100%	2	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.047-3
Sódio	100%	2	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.063-5
Potássio	100%	2	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.060-0
CUSTO TOTAL				**R$ 80,28**		

Hipertrigliceridemia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R$ 10,00	R$ 20,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Dosagem de colesterol LDL	100%	2	R$ 3,51	R$ 7,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.028-7
Dosagem de colesterol HDL	100%	2	R$ 3,51	R$ 7,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.027-9
Dosagem de colesterol total	100%	2	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.029-5
Dosagem de triglicerídeos	100%	2	R$ 3,51	R$ 7,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.067-8
CUSTO TOTAL				**R$ 44,76**		

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Perda de peso

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R$ 10,00	R$ 20,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.007-2
Avaliação nutricional	100%	2	R$ 6,30	R$ 12,60	SIGTAP 07/2022	03.01.01.004-8
Hemograma	100%	2	R$ 4,11	R$ 8,22	SIGTAP 07/2022	02.02.02.038-0
Glicose	100%	2	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 07/2022	02.02.01.047-3
Sódio	100%	2	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 07/2022	02.02.01.063-5
Potássio	100%	2	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 07/2022	02.02.01.060-0
Dosagem de colesterol LDL	100%	2	R$ 3,51	R$ 7,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.028-7
Dosagem de colesterol HDL	100%	2	R$ 3,51	R$ 7,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.027-9
Dosagem de colesterol total	100%	2	R$ 1,85	R$ 3,70	SIGTAP 10/2025	02.02.01.029-5
Dosagem de triglicerídeos	100%	2	R$ 3,51	R$ 7,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.067-8
AST	100%	2	R$ 2,01	R$ 4,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.064-3
ALT	100%	2	R$ 2,01	R$ 4,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.065-1
Bilirrubinas	100%	2	R$ 2,01	R$ 4,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.020-1
Gama GT	100%	2	R$ 3,51	R$ 7,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.046-5
Fosfatase alcalina	100%	2	R$ 2,01	R$ 4,02	SIGTAP 10/2025	02.02.01.042-2
CUSTO TOTAL				**R$ 99,78**		

INR elevada

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R$ 10,00	R$ 20,00	SIGTAP 10/2025	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2	R$ 4,11	R$ 8,22	SIGTAP 10/2025	02.02.02.038-0
Tempo e atividade de protrombina	100%	2	R$ 2,73	R$ 5,46	SIGTAP 10/2025	02.02.02.014-2
Tempo de coagulação	100%	2	R$ 2,73	R$ 5,46	SIGTAP 10/2025	02.02.02.007-0
Tempo de tromboplastina parcial ativada	100%	2	R$ 5,77	R$ 11,54	SIGTAP 10/2025	02.02.02.013-4
CUSTO TOTAL				**R$ 50,68**		

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

ANEXO 9. PARÂMETROS AVALIADOS EM ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Parâmetro	Base	Distribuição	Limite inferior	Limite superior
Age	1	GAMMA	1	1
Percentage male	52%	BETA	32%	72%
Odevixibat response rate - Week 24	82,40%	BETA	40%	100%
Odevixibat response rate - Week 48	88,50%	BETA	35%	100%
Odevixibat response rate - Week 72	90,30%	BETA	32%	100%
SoC response rate - Week 24	0,00%	BETA	0%	0%
SoC response rate - Week 48	0,00%	BETA	0%	0%
SoC response rate - Week 72	0,00%	BETA	0%	0%
Cirrhosis progression rate - Non-responder to Cirrhosis	1,00%	BETA	0,65%	1,43%
Cirrhosis progression rate - Cirrhosis to PHT	0,31%	BETA	0,20%	0,44%
Cirrhosis progression rate - PHT to Ascite	0,28%	BETA	0,18%	0,39%
Liver complication - Vascular complication	20,90%	BETA	13,33%	29,65%
Liver complication - Biliary tract complication	15,40%	BETA	9,87%	21,89%
Liver complication - Central nervous system complication	7,70%	BETA	4,96%	10,98%
Liver complication - Renal complication (worsening of renal insufficiency)	21,70%	BETA	13,83%	30,77%
Liver transplant rate - Non-respondee	2,67%	BETA	1,72%	3,81%
Liver transplant rate - Cirrhosis	1,66%	BETA	1,07%	2,37%
Liver transplant rate - PHT	5,15%	BETA	3,32%	7,35%
Liver transplant rate - Ascites	5,15%	BETA	3,32%	7,35%
Liver transplant rate - Post-SBD	0,46%	BETA	0,30%	0,66%
Retransplantation	4,93%	BETA	3,18%	7,04%
Liver transplant ineligibility	0,00%	BETA	0,00%	0,00%
SBD rate - Non-responder	4,65%	BETA	3,00%	6,63%
SBD rate - Cirrhosis	4,65%	BETA	3,00%	6,63%
SBD rate - PHT - Odevixibat	4,65%	BETA	3,00%	6,63%
SBD rate - Ascites	4,65%	BETA	3,00%	6,63%
Discontinuation probability - loss of response -Odevixibat	1,29%	BETA	0,83%	1,84%
Discontinuation probability - AEs - Odevixibat	2,00%	BETA	1,29%	2,86%
Mortality hazard ratio: Responder	30,50%	BETA	19%	43%
Mortality: Responder	KM data	BETA	KM data	KM data
Mortality: Non-responder	KM data	BETA	KM data	KM data
Mortality: Cirrhosis	1%	BETA	1%	1%
Mortality: PHT	2%	BETA	1%	3%
Mortality: Ascites	5%	BETA	3%	6%

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da IPSEN.

Mortality: Liver transplant	25%	BETA	16%	36%
Mortality: Post-liver transplant	1%	BETA	1%	1%
Mortality: SBD	0%	BETA	0%	0%
Mortality: Post-SBD	0%	BETA	0%	0%
Liver complication cost - Vascular complication	£15.681,10	GAMMA	15681,10	15681,10
Liver complication cost- Biliary tract complication	£14.054,12	GAMMA	14054,12	14054,12
Liver complication cost - Central nervous system complication	£17.019,44	GAMMA	17019,44	17019,44
Liver complication cost - Renal complication (worsening of renal insufficiency)	£16.477,75	GAMMA	16477,75	16477,75
Proportion of patients with a reduced dose	10%	BETA	6%	14%
Time to generic entry: odevixibat (years)	0,00	GAMMA	0	0
Reduction in cost of odevixibat	0%	BETA	0%	0%
Odevixibat compliance	94%	BETA	92%	96%
Administration cost per cycle with SoC	0,00	GAMMA	0,00	0,00
SoC compliance	100%	BETA	100%	100%
Responder total cost	20,03	GAMMA	12,96	28,61
Non-responder total cost	635,39	GAMMA	411,19	907,59
Cirrhosis total cost	659,14	GAMMA	426,56	941,52
PHT total cost	674,56	GAMMA	436,54	963,55
Ascites total cost	677,83	GAMMA	438,66	968,21
Liver transplant total cost	179387,58	GAMMA	116090,18	256237,92
Post-liver transplant total cost	76,79	GAMMA	49,69	109,69
SBD total cost	17290,96	GAMMA	11189,80	24698,47
Post-SBD total cost	676,68	GAMMA	437,91	966,57
Odevixibat adverse event total cost	26,22	GAMMA	16,97	37,45
SoC adverse event total cost	7,70	GAMMA	4,98	11,00
Utility: Responder	0,88	BETA	0,36	1,00
Utility: Non-responder	0,73	BETA	0,40	0,96
Utility: Cirrhosis	0,64	BETA	0,37	0,87
Utility: PHT	0,64	BETA	0,37	0,87
Utility: Ascites	0,61	BETA	0,36	0,83
Utility: Liver transplant	0,71	BETA	0,40	0,94
Utility: Post-liver transplant	0,82	BETA	0,40	1,00
Utility: SBD	0,73	BETA	0,40	0,96
Utility: Post-SBD	0,73	BETA	0,40	0,96
Odevixibat adverse event total disutility	0,000	BETA	0,00	0,00
SoC adverse event total disutility	0,000	BETA	0,00	0,00
ALGS events: Proportion with Grade 0 Xanthomas - SoC	0,824	BETA	0,40	1,00
ALGS events: Proportion with Grade 0 Xanthomas - odevixibat	0,857	BETA	0,38	1,00
ALGS events: Proportion with Grade 1+ Xanthomas - SoC	0,176	BETA	0,11	0,25

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

ALGS events: Proportion with Grade 1+ Xanthomas - odevixibat	0,143	BETA	0,09	0,20
ALGS events: Probability of Xanthoma - Responder	0,061	BETA	0,04	0,09
ALGS events: Probability of Xanthoma - Non-responder	0,061	BETA	0,04	0,09
ALGS events: Probability of Xanthoma - Cirrhosis	0,061	BETA	0,04	0,09
ALGS events: Probability of Xanthoma - PHT	0,061	BETA	0,04	0,09
ALGS events: Probability of Xanthoma - Ascites	0,061	BETA	0,04	0,09
ALGS events: Probability of Xanthoma - Liver transplant	0,061	BETA	0,04	0,09
ALGS events: Probability of Xanthoma - Post-liver transplant	0,061	BETA	0,04	0,09
ALGS events: Probability of Xanthoma - SBD	0,061	BETA	0,04	0,09
ALGS events: Probability of Xanthoma - post-SBD	0,061	BETA	0,04	0,09
ALGS events: Xanthomas cost (Grade 0) (GBP)	0,00	GAMMA	0,00	0,00
ALGS events: Xanthomas cost (Grade 1+) (GBP)	592,56	GAMMA	383,47	846,42

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

ANEXO 10. CÁLCULO DA PREVALÊNCIA DE ALGS A PARTIR DE COORTES SIMULADOS

População no cenário base (prevalência ao nascimento 2,2:100.000)

ANO	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Nascidos vivos	2.891.328	2.934.828	2.881.581	2.861.868	2.913.160	2.905.789	2.904.027	2.979.259	3.017.668	2.857.800	2.923.535	2.944.932	2.849.146	2.730.145	2.677.101	2.561.922	2.537.576	2.384.438	2.392.720		
1	63	64	62	62	63	63	63	65	65	62	63	64	62	59	58	56	55	52	52	50	49
2		56	57	55	55	56	56	56	58	58	55	56	57	55	53	52	50	49	46	46	45
3			56	57	55	55	56	56	56	58	58	55	56	57	55	53	52	50	49	46	46
4				56	57	55	55	56	56	56	58	58	55	56	57	55	53	52	50	49	46
5					56	57	55	55	56	56	56	58	58	55	56	57	55	53	52	50	49
6						56	57	55	55	56	56	56	58	58	55	56	57	55	53	52	50
7							56	57	55	55	56	56	56	58	58	55	56	57	55	53	52
8								56	57	55	55	56	56	56	58	58	55	56	57	55	53
9									56	57	55	55	56	56	56	58	58	55	56	57	55
10										56	57	55	55	56	56	56	58	58	55	56	57
11											56	57	55	55	56	56	56	58	58	55	56
12												56	57	55	55	56	56	56	58	58	55
13													56	57	55	55	56	56	56	58	58
14														56	57	55	55	56	56	56	58
15															56	57	55	55	56	56	56
16																56	57	55	55	56	56
17																	56	57	55	55	56
18																		56	57	55	55
19																			56	57	55
20																				56	57
21																					56
Prevalentes	63	120	176	231	287	344	400	458	517	572	628	685	741	793	845	895	944	990	1036	1081	1125

População no limite inferior (prevalência ao nascimento 1,0:100.000)

ANO	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da IPSEN.

Nascidos vivos	2.891.328	2.934.828	2.881.581	2.861.868	2.913.160	2.905.789	2.904.027	2.979.259	3.017.668	2.857.800	2.923.535	2.944.932	2.849.146	2.730.145	2.677.101	2.561.922	2.537.576	2.384.438	2.392.720		
1	29	29	29	29	29	29	29	30	30	29	29	29	28	27	27	26	25	24	24	23	23
2		26	26	26	26	26	26	26	27	27	26	26	26	25	24	24	23	22	21	21	21
3			26	26	26	26	26	26	26	27	27	26	26	26	25	24	24	23	22	21	21
4				26	26	26	26	26	26	26	27	27	26	26	26	25	24	24	23	22	21
5					26	26	26	26	26	26	26	27	27	26	26	26	25	24	24	23	22
6						26	26	26	26	26	26	26	27	27	26	26	26	25	24	24	23
7							26	26	26	26	26	26	26	27	27	26	26	26	25	24	24
8								26	26	26	26	26	26	26	27	27	26	26	26	25	24
9									26	26	26	26	26	26	26	27	27	26	26	26	25
10										26	26	26	26	26	26	26	27	27	26	26	26
11											26	26	26	26	26	26	26	27	27	26	26
12												26	26	26	26	26	26	26	27	27	26
13													26	26	26	26	26	26	26	27	27
14														26	26	26	26	26	26	26	27
15															26	26	26	26	26	26	26
16																26	26	26	26	26	26
17																	26	26	26	26	26
18																		26	26	26	26
19																			26	26	26
20																				26	26
21																					26
Prevalentes	**29**	**55**	**81**	**107**	**133**	**159**	**185**	**212**	**238**	**264**	**290**	**316**	**341**	**365**	**389**	**412**	**435**	**456**	**477**	**498**	**518**

População no limite superior (prevalência ao nascimento 3,3:100.000)

ANO	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Nascidos vivos	2.891.328	2.934.828	2.881.581	2.861.868	2.913.160	2.905.789	2.904.027	2.979.259	3.017.668	2.857.800	2.923.535	2.944.932	2.849.146	2.730.145	2.677.101	2.561.922	2.537.576	2.384.438	2.392.720		
1	96	98	96	95	97	97	97	99	101	95	97	98	95	91	89	85	85	79	80	78	75
2		86	88	86	85	87	87	87	89	90	85	87	88	85	81	80	76	76	71	72	70
3			86	88	86	85	87	87	87	89	90	85	87	88	85	81	80	76	76	71	72
4				86	88	86	85	87	87	87	89	90	85	87	88	85	81	80	76	76	71
5					86	88	86	85	87	87	87	89	90	85	87	88	85	81	80	76	76
6						86	88	86	85	87	87	87	89	90	85	87	88	85	81	80	76

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

7							86	88	86	85	87	87	87	89	90	85	87	88	85	81	80
8								86	88	86	85	87	87	87	89	90	85	87	88	85	81
9									86	88	86	85	87	87	87	89	90	85	87	88	85
10										86	88	86	85	87	87	87	89	90	85	87	88
11											86	88	86	85	87	87	87	89	90	85	87
12												86	88	86	85	87	87	87	89	90	85
13													86	88	86	85	87	87	87	89	90
14														86	88	86	85	87	87	87	89
15															86	88	86	85	87	87	87
16																86	88	86	85	87	87
17																	86	88	86	85	87
18																		86	88	86	85
19																			86	88	86
20																				86	88
21																					86
Prevalentes	**96**	**184**	**269**	**354**	**441**	**528**	**615**	**703**	**794**	**878**	**965**	**1053**	**1138**	**1218**	**1298**	**1373**	**1449**	**1519**	**1591**	**1661**	**1727**

ORIGIN
HEALTH

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.