Parecer Técnico-Científico

Bylvay®(odevixibate) no tratamento de pacientes com colestase intra-hepática familiar progressiva

Ipsen

ORIGIN HEALTH

Projeto nº 02.10.2353
28 de abril de 2026

Parecer Técnico-Científico

Bylvay®(odevixibate) no tratamento de pacientes com colestase intra-hepática familiar progressiva

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) – Abril de 2026

Parecer Técnico-Científico

TÍTULO: Bylvay®(odevixibate) no tratamento de pacientes com colestase intra-hepática familiar progressiva.

ÓRGÃO FINANCIADOR: Ipsen.

AUTORES: Luila Clicia[1], Leticia Dias[2], Gabriel Marasco[3] e Laura Murta[4]

REVISORES: Bruna Mattos[5], Vanessa Fabrício[6], Leandro Alves[7]

[1] Farmacêutica, analista de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health;
[2] Farmacêutica, líder de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health;
[3] Farmacêutica, líder de Economic Modelling na ORIGIN Health;
[4] Biomédica, *head* da unidade de Health Economics na ORIGIN Health.
[5] Biomédica, gerente médica na Ipsen.
[6] Médica, diretora médica na Ipsen.
[7] 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 colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC) é uma doença de início precoce, curso progressivo e desfechos graves. A história natural da PFIC é marcada por progressão rápida da doença hepática, com evolução para insuficiência hepática, fibrose, hipertensão portal, cirrose, doença hepática terminal e carcinoma hepatocelular e necessidade de transplante hepático ainda na infância, em uma proporção importante dos pacientes. Sem intervenções terapêuticas, como derivações biliares cirúrgicas, transplante hepático ou tratamento farmacológico, a mortalidade pode atingir até 87%, com óbito em idade precoce. Além da progressão clínica, a doença está associada a elevada carga, caracterizada por prurido intenso e persistente, distúrbios do sono, impacto significativo na qualidade de vida e comprometimento do desenvolvimento físico e psicossocial. Adicionalmente, a má absorção de gorduras e de vitaminas lipossolúveis contribui para atraso no crescimento e complicações nutricionais, enquanto as manifestações da doença hepática avançada impõem importante morbidade e necessidade frequente de hospitalizações. Atualmente no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), não há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o manejo de pacientes com PFIC e não existem terapias farmacológicas disponíveis. As intervenções cirúrgicas (derivação biliar e transplante hepático) são invasivas, associadas a complicações graves e não constituem cura definitiva. Mais recentemente, foram desenvolvidos os inibidores do transportador ileal de ácidos biliares (IBAT), cuja estratégia terapêutica é racionalmente direcionada ao eixo fisiopatológico comum da PFIC. Esses agentes promovem a inibição seletiva e potente do IBAT no íleo distal, interrompendo a reabsorção de ácidos biliares e reduzindo sua recirculação entero-hepática, o que resulta no desvio não invasivo dos ácidos biliares do fígado. Nesse cenário, surge o Bylvay® (odevixibate), um inibidor da IBAT que atua no íleo distal, inibe a recaptação de ácidos biliares e promove sua excreção intestinal, o que resulta na redução das concentrações plasmáticas desses compostos. O medicamento é administrado por via oral, em dose única diária, sem as complicações cirúrgicas, necessidade de hospitalização ou os riscos associados aos procedimentos invasivos. Diferentemente das terapias *off-label* e sintomáticas atualmente utilizadas, odevixibate atua sobre a principal causa da colestase, com potencial de reduzir sustentadamente os níveis séricos de ácidos biliares até os limiares associados à preservação do fígado nativo, modificando o curso natural da doença. Dessa forma, Bylvay® (odevixibate), um inibidor de IBAT, apresenta-se como uma opção terapêutica específica para o tratamento de pacientes com idade igual ou superior a seis meses com PFIC no contexto do SUS.

Título/pergunta: Bylvay® (odevixibate) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com idade igual ou superior a seis meses com PFIC?

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

População-alvo: Pacientes com idade igual ou superior a seis meses com PFIC.

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 por diversas agências internacionais de ATS para o tratamento da PFIC em indivíduos com seis meses de idade ou mais. Entre os países que emitiram recomendações favoráveis estão França (2021), Escócia (2022), Reino Unido (2022), Alemanha (2022), Holanda (2023), Canadá (2024) e Itália (2025).

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até março de 2026 nas bases *The Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE via Pubmed e LILACS. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes.

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

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 PEDFIC. Assim, observou-se que em pacientes com PFIC, o tratamento com odevixibate promoveu redução significativa nos níveis de ácidos biliares séricos frente ao placebo. Ainda, o uso de odevixibate demonstrou benefício clínico consistente na redução do prurido, com proporção significativamente maior de avaliações positivas de prurido em comparação ao placebo e melhores resultados para desfechos relacionados ao sono, como menor necessidade de auxílio para dormir e redução do cansaço diurno frente ao comparador. 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 ou evacuações frequentes, febre e infecção do trato respiratório superior.

Qualidade da evidência:

Desfecho	Classificação
Avaliações positivas de prurido	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Resposta dos níveis ácidos biliares séricos	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Níveis de ALT	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Peso	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Altura	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Sono	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Segurança	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

ALT: alanina aminotransferase.

Síntese de informações econômicas: Um modelo de Markov foi desenvolvido contemplando 7 estados de saúde, sobre a perspectiva do sistema único de saúde. Foram considerados somente custos médicos diretos durante um horizonte temporal lifetime. Taxas de desconto de 5% foram aplicadas para custos e benefícios. Dois cenários foram apresentados, sendo um cenário que considera o PMVG 18% do medicamento proposto para incorporação e um cenário de compartilhamento de risco baseado em um preço fixo anual por paciente, uma vez que a posologia é peso dependente. A Análise de custo-utilidade para o cenário base demonstrou uma RCUI de R$ 9.766.448,84 por QALY ganho. Em comparação ao cenário base, a adoção do acordo de compartilhamento de risco resultou em redução do custo total associado ao Bylvay® (odevixibate), passando de R$ 24.045.022,23 para R$ 18.056.125,09 por paciente tratado. Os custos associados ao tratamento padrão permaneceram inalterados. Os desfechos em saúde, expressos em QALYs, mantiveram-se idênticos aos observados no cenário base, com 14,93 QALYs para o Bylvay® (odevixibate) e 12,50 QALYs para o tratamento padrão, correspondendo a um ganho incremental de 2,43 QALYs. Como consequência da redução de custos associada ao modelo de financiamento proposto, observou-se diminuição da razão de custo-utilidade incremental, que passou de R$ 9.766.448,84 por QALY no cenário base para R$ 7.302.733,07 por QALY no cenário com acordo de compartilhamento de risco. Dessa forma, o acordo de compartilhamento de risco melhora o perfil de custo-utilidade do Bylvay® (odevixibate), ao reduzir o custo incremental sem impactar os benefícios clínicos estimados. Esse resultado reforça o potencial do modelo proposto em mitigar incertezas orçamentárias e aumentar a eficiência alocativa, aspecto particularmente relevante no contexto da colestase intra-hepática familiar progressiva, condição para a qual não há, atualmente, alternativas terapêuticas farmacológicas capazes de modificar a evolução da doença no âmbito do Sistema Único de Saúde. A análise de impacto orçamentário desenvolvida também apresentou um cenário considerando o PMVG 18% e o acordo de compartilhamento de risco. Os resultados acumulados em 5 anos das análises de impacto orçamentário variaram entre R$ 259.420.206 a R$ 2.188.415.574 dependendo do cenário avaliado.

Considerações finais: Bylvay® (odevixibate) é uma opção eficaz e segura para o tratamento de pacientes com idade igual ou superior a seis meses com PFIC no contexto do SUS, mostrando-se capaz

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

de alcançar reposta redução significativa dos níveis séricos de ácidos biliares e do prurido e, 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 7
Lista de siglas e abreviações 10
Lista de tabelas 12
Lista de figuras 14
1. Contexto 15
1.1 Objetivo do parecer 15
1.2 Identificação da proposta 15
1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico 15
2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia 18
2.1 Visão geral da doença 18
2.2 Epidemiologia 19
2.3 Fisiopatologia 19
2.4 Diagnóstico 21
1.4 Manifestações clínicas e Impacto da doença 22
2.5 Tratamento 25
2.6 Necessidades médicas não atendidas 27
3. Descrição da tecnologia proposta 28
3.1 Ficha Técnica 28
3.2 Mecanismo de ação 29
3.3 Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) 30
3.4 Posicionamento no mercado atual 30
4. Descrição das tecnologias alternativas 32
5. Evidências científicas 33
5.1 Questão do Estudo 33
5.1.1 Intervenção 33
5.1.2 População 33
5.1.3 Comparação 33
5.2 Estratégia de busca 34
5.2.1 Fontes de dados 34

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

5.2.2 Vocabulário controlado 34
5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos 37
5.4 Seleção e extração 37
5.4.1 Avaliação do risco de viés 38
5.4.2 Qualidade da evidência 38
5.5 Resultados da busca realizada 39
5.5.1 Descrição do estudo selecionado 40
5.5.2 Análise da qualidade da evidência 52
5.6 Outras evidências 53
6. Avaliação econômica 65
6.1 Objetivo 65
6.2 Métodos 66
6.2.1 População de interesse 66
6.2.2 Perspectiva 66
6.2.3 Intervenção e comparadores 66
6.2.4 Taxa de desconto 67
6.2.5 Horizonte temporal 67
6.2.6 Desfechos considerados no modelo 67
6.2.7 Modelo econômico 67
6.2.8 Parâmetros antropométricos 70
6.2.9 Parâmetros clínicos 71
6.2.10 Dados de utilidade 79
6.2.11 Proposta de acordo de compartilhamento de risco 80
6.2.12 Parâmetros de custos 82
6.2.13 Avaliação da incerteza 86
6.3 Resultados 87
6.3.1 Análise de custo-utilidade – cenário base 87
6.3.2 Análise de custo-utilidade – Acordo de compartilhamento de risco 88
6.3.3 Análise de sensibilidade determinística (OWSA) 89
6.3.4 Análise de sensibilidade probabilística (PSA) 90
7. Impacto orçamentário 92
7.1 Objetivo 92
7.2 Métodos 92
7.2.1 Estrutura do modelo de impacto orçamentário 93

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

7.2.2 Definição da população 93
7.2.3 Perspectiva 94
7.2.4 Intervenção e comparadores 94
7.2.5 Taxa de desconto 94
7.2.6 Horizonte temporal 94
7.2.7 Definição de população elegível 95
7.2.8 Participação do mercado 96
7.2.9 Custos cenário PMVG 97
7.2.10 Custos cenário acordo de compartilhamento de risco 97
7.3 Resultados 98
7.3.1 Análise de Impacto orçamentário – Cenário PMVG 18% 98
7.3.2 Análise de Impacto orçamentário – Cenário Acordo de compartilhamento de risco 99
8. Considerações finais 102
9. Referências bibliográficas 105
ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – BYLVAY® 116
ANEXO 2. PREÇO - BYLVAY® 117
ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS 118
ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS 119
ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS 120
ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE 121
ANEXO 7. MICROCUSTEIO 122
ANEXO 8. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE 123

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

Lista de siglas e abreviações

AEEH	*Asociación Española para el Estudio del Hígado*
AIFA	*Agenzia Italiana del Farmaco*
ALP	Fosfatase alcalina
ALT	Alanina aminotransferase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST	Aspartato aminotransferase
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
BSEP	Bomba de Exportação de Sais Biliares
CDA-AMC	Canada´s Drug Agency - L´Agence des médicaments du Canada
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
EAET	Evento adverso emergente do tratamento
EASL	*European Association for the Study of Liver*
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	*European Medicines Agency*
EP	Erro padrão
FDA	*Food and Drug Administration*
G-BA	*Gemeinsamer bundesausschuss*
GGT	Gama-grlutamil transpeptidase
GRADE	*The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*
GVS	*Geneesmiddelenvergoedingssysteem*
HAS	*Haute Autorité de Santé*
HR	*Hazard ratio*
IBAT	Transportador ileal de ácidos biliares
IC	Intervalo de confiança
INR	*International normalized ratio*
IWRS	*Interactive web response system*
JBI	*Joanna Briggs Institute*
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LPA	Lisofosfatídico
N	Número
NAPPED	*Natural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion*

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

NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
NSCH	*National Survey of Children's Health*
ObsRO	*Observer-reported outcome*
PBAC	*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PFIC	Colestase intra-hepática familiar progressiva
PRO	Desfechos relatados pelos pacientes
ROBINS-I	*Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions*
sBA	Ácidos biliares séricos
SEGHNP	*Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*
SMC	*Scottish Medicines Consortium*
SUS	Sistema Único de Saúde
UDCA	Ácido ursodesoxicólico

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). 28
Tabela 2. Avaliações de agências de ATS. 30
Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO. 33
Tabela 4. Termos utilizados nas estratégias de busca. 35
Tabela 5. Estratégias de busca. 36
Tabela 6. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo. 38
Tabela 7. Estudo incluído para análise. 39
Tabela 8. Resumo dos artigos incluídos. 40
Tabela 9. Desfechos de segurança. 50
Tabela 10. Classificação da qualidade das evidências. 52
Tabela 11. Desfechos de segurança. 61
Tabela 12. Características do estudo desenvolvido. 65
Tabela 13. Características dos pacientes consideradas no modelo de custo-utilidade. 70
Tabela 14. Peso médio dos pacientes por sexo e idade (em kg). 71
Tabela 15. Taxa de resposta considerada no modelo econômico. 72
Tabela 16. Modelo exponencial para a taxa de PEBD em PFIC tipo 2. 74
Tabela 17. Probabilidade de PEBD com base nas curvas do NAPPED em PFIC. 74
Tabela 18. Probabilidade de transplante hepático pré-PEBD. 75
Tabela 19. Probabilidade de transplante hepático em pacientes não respondedores à PEBD. . 75
Tabela 20. Probabilidade anual de óbito antes de intervenção cirúrgica. 76
Tabela 21. Resumo dos dados utilizados para mortalidade associada ao transplante hepático, fase aguda, no ano do transplante. 77
Tabela 22. Resumo dos dados utilizados para mortalidade pós-transplante hepático, longo prazo. 78
Tabela 23. Taxa de retransplante hepático em PFIC. 78
Tabela 24. Eventos adversos considerados no modelo econômico. 78
Tabela 25. Valores de utilidade utilizados no modelo econômico. 79
Tabela 26. Preço proposto para Bylvay® (odevixibate) por apresentação. 83
Tabela 27. Custos relacionados ao transplante considerados no modelo. 85
Tabela 28. Custo do procedimento PEBD considerado no modelo. 85
Tabela 29. Custo do manejo de eventos adversos considerados no modelo. 86
Tabela 30. Resultados da análise de custo-utilidade – cenário base. 87

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

Tabela 31. Resultados da análise de custo-utilidade considerando o acordo de compartilhamento de risco. 88
Tabela 32. População elegível – caso base. 95
Tabela 33. População elegível – limite inferior. 96
Tabela 34. População elegível – limite superior. 96
Tabela 35. Participação de mercado de Bylvay® (odevixibate) nos diferentes cenários propostos. 97
Tabela 36. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário PMVG 18% (R$). 98
Tabela 37. Análise de cenários – Custo PMVG 18%. 99
Tabela 38. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário acordo de compartilhamento de risco (R$). 99
Tabela 39. Análise de cenários – Acordo de compartilhamento de risco. 101

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

Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança. 39
Figura 2. Percentual de pacientes com resposta as concentrações séricas de ácidos biliares na semana 24. 46
Figura 3. Proporção de avaliações positivas de prurido ao longo de 24 semanas. 47
Figura 4. Alteração nos níveis séricos de ácidos biliares durante o estudo PEDFIC 1 e até a semana 24 do estudo PEDFIC 2. 56
Figura 5. Alteração nos escores de prurido durante o estudo PEDFIC 1 e até a semana 24 do estudo PEDFIC 2. 57
Figura 6. Efeitos do odevixibate na altura (A) e no peso (B) desde o início do estudo PEDFIC 1 até a semana 24 do estudo PEDFIC 2. 58
Figura 7. Estrutura do modelo econômico desenvolvido. 69
Figura 8. Resultados da análise de sensibilidade determinística. 90
Figura 9. Resultados da análise de sensibilidade probabilística. 91
Figura 10. Estrutura do modelo de impacto orçamentário. 93
Figura 11. Diferença entre o cenário base e o cenário de acordo de compartilhamento de risco. 101
Figura 12. Análise de risco de viés segundo a ferramenta RoB 2.0 119

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:

Colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC)
Tratamento de pacientes com idade igual ou superior a seis meses com PFIC.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade de Bylvay® (odevixibate) no tratamento de pacientes com idade igual ou superior a seis meses com PFIC.

1.2 Identificação da proposta

☒ Incorporação

☐ Nova apresentação de medicamento já disponível

1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A PFIC corresponde a um conjunto de doenças hepáticas ultrarraras de origem genética, com padrão de herança autossômica recessiva, decorrentes de mutações em genes envolvidos na homeostase dos ácidos biliares. Embora associada a diferentes variantes genéticas, a PFIC apresenta um mecanismo fisiopatológico comum: a disfunção do transporte e da secreção de ácidos biliares nos hepatócitos, levando ao seu acúmulo intra-hepático, à lesão hepática progressiva e à colestase intra-hepática. Esse mecanismo central determina manifestações clínicas compartilhadas entre os pacientes: elevação persistente dos níveis séricos de ácidos biliares, deficiência de vitaminas lipossolúveis, falha de crescimento, prurido grave e dano hepático progressivo. A doença tem início no período neonatal ou no primeiro ano de vida e evolui de forma inexorável na ausência de intervenção terapêutica efetiva. (1–5)

A história natural da PFIC é caracterizada por rápida progressão da doença hepática, com evolução para fibrose, cirrose e doença hepática terminal ainda na infância em uma parcela

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

significativa dos pacientes. Na ausência de tratamento, incluindo o transplante, a mortalidade pode atingir até 87%, com óbito precoce. Mesmo com a possibilidade de transplante, a mortalidade pré-transplante varia entre 2% e 9%, dependendo da mutação presente. (6–10) Além disso, a depender da mutação associada estima-se que entre 20% e 83% necessitem de transplante hepático, frequentemente ainda na infância. (6) Destaca-se que o prurido colestático, característico da PFIC, leva a um importante comprometimento da qualidade de vida dos pacientes, uma vez que é extremamente debilitante, além de ser um importante fator de morbidade. (9,11–13)

O acúmulo intra-hepático de ácidos biliares, refletido na elevação persistente dos níveis séricos, é o substrato direto da lesão hepática progressiva que caracteriza a PFIC e intervenções terapêuticas capazes de reduzir sustentadamente os níveis séricos de ácidos biliares têm potencial de modificar o curso natural da doença e preservar o fígado nativo, como evidenciado pelo consórcio NAPPED. (1,11,14)

Atualmente, não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento de pacientes com PFIC. As terapias farmacológicas historicamente são utilizadas sem aprovação regulatória, em uso *off-label,* para essa indicação têm eficácia variável e frequentemente insuficiente para controlar o prurido e sem atividade de controle da progressão da doença hepática. Na ausência de opções farmacológicas efetivas incorporadas ao SUS, os pacientes brasileiros com PFIC dependem de intervenções cirúrgicas ou de transplante hepático como único recurso terapêutico definitivo disponível no sistema público, com todos os riscos, custos e limitações associados a esses procedimentos. (1,15,16)

Nesse contexto, há uma necessidade médica não atendida de terapias que atuem no mecanismo da doença, promovendo redução sustentada dos níveis de ácidos biliares e impacto clínico relevante nos sintomas e na progressão da doença. O transportador ileal de ácidos biliares (IBAT) desempenha papel central na circulação entero-hepática, promovendo a reabsorção de ácidos biliares no íleo distal e seu retorno ao fígado; sua inibição farmacológica reduz a recirculação de ácidos biliares, aumenta sua excreção fecal e, consequentemente, diminui a carga de ácidos biliares que retorna ao fígado, aliviando diretamente o substrato da lesão hepática colestática progressiva. (17,18)

Nesse cenário, Bylvay® (odevixibate), um inibidor potente e seletivo de IBAT administrado por via oral uma vez ao dia, representa a primeira terapia direcionada ao mecanismo fisiopatológico da PFIC disponível no Brasil.

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

Dessa forma, o objetivo desse dossiê é fornecer evidências necessárias para suportar a incorporação Bylvay® (odevixibate) para o tratamento de pacientes com idade igual ou superior a seis meses com PFIC 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 PFIC é um grupo de doenças colestáticas com mutações genéticas distintas, a qual compreende um grupo de doenças hepáticas de herança autossômica recessiva, caracterizadas por defeitos nos mecanismos de transporte e secreção de ácidos biliares nos hepatócitos. (2–4) Essas alterações resultam em acúmulo de ácidos biliares no fígado, com consequente desenvolvimento de colestase intra-hepática, lesão hepatocelular e elevação dos níveis séricos de ácidos biliares. Elevações persistentes de ácidos biliares séricos (sBA) estão associadas à gravidade da doença e a piores desfechos hepáticos, sendo consideradas marcadores prognósticos relevantes, incluindo para sobrevida com fígado nativo. (3,4)

A PFIC apresenta curso progressivo e pode evoluir para doença hepática terminal, culminando em insuficiência hepática e necessidade de transplante hepático ou óbito, geralmente ao longo da infância. (11) Além da progressão clínica, a doença está associada a elevada carga, caracterizada por prurido intenso e persistente, distúrbios do sono, impacto significativo na qualidade de vida e comprometimento do desenvolvimento físico e psicossocial. Adicionalmente, a má absorção de gorduras e de vitaminas lipossolúveis contribui para atraso no crescimento e complicações nutricionais, enquanto as manifestações da doença hepática avançada impõem importante morbidade e necessidade frequente de hospitalizações. (9,11,19–21)

A PFIC está associada a mutações em múltiplos genes que codificam proteínas com funções distintas no transporte e na regulação dos ácidos biliares, incluindo, entre outros, ATP8B1, ABCB11 e ABCB4. (11,14) Com o avanço das tecnologias de sequenciamento genético, novos genes e variantes associadas à PFIC têm sido identificados, ampliando a compreensão da doença. (2,22) Adicionalmente, a recente identificação de novos genes relacionados à PFIC tem demandado revisões e ampliações periódicas dos painéis de testes genéticos empregados na investigação diagnóstica. (22,23)

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

2.2 Epidemiologia

As estimativas epidemiológicas para PFIC refletem a raridade da doença e a heterogeneidade dos métodos utilizados nos estudos disponíveis, o que limita a precisão das estimativas globais e nacionais. A literatura aponta uma incidência que varia entre 1 em 50.000 e 1 em 100.000 nascimentos, afetando ambos os sexos de maneira semelhante. (4,24) Uma revisão sistemática, realizado por Jones-Hughes *et al*., 2021 (9), evidenciou uma prevalência de PFIC observada em centros de referência com variação de 9,0% a 12,0% em crianças internadas com colestase, insuficiência hepática aguda ou esplenomegalia, demonstrando que a PFIC representa uma causa reconhecida e não negligenciável de colestase grave na infância, com impacto clínico expressivo nos pacientes tratados nos centros especializados. (9)

Não há dados de incidência e prevalência de PFIC no Brasil. A disponibilidade de dados epidemiológicos robustos é limitada, em decorrência da raridade da doença e das dificuldades diagnósticas inerentes às doenças colestáticas pediátricas. 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. Esses fatores podem contribuir para subdiagnóstico e atraso no reconhecimento da doença, dificultando a estimativa precisa da sua ocorrência.

2.3 Fisiopatologia

Os ácidos biliares desempenham papel central na digestão e absorção de lipídios e são normalmente secretados pelos hepatócitos para o canalículo biliar. A circulação entero-hepática desempenha papel fundamental na manutenção do *pool* de ácidos biliares: o transportador ileal de ácidos biliares, localizado no íleo distal, é responsável pela reabsorção da maior parte dos ácidos biliares, permitindo seu retorno ao fígado via circulação portal. (25,26)

A bile é formada nos hepatócitos por meio da síntese e secreção de ácidos biliares e outros solutos, sendo posteriormente modificada pelos colangiócitos ao longo da árvore biliar, armazenada na vesícula biliar e secretada no duodeno. Para que esse processo ocorra de forma fisiológica, são necessários mecanismos coordenados de transporte hepatocelular que permitem a secreção de ácidos biliares e demais componentes da bile para os canalículos biliares. Na PFIC, mutações de alta penetrância comprometem esses mecanismos de transporte, resultando em redução da secreção biliar e acúmulo intra-hepático de ácidos biliares. Esse

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

acúmulo leva a lesão hepatocelular, inflamação, fibrose e progressão para doença hepática avançada. (25–27)

Atualmente, são descritos pelo menos 13 subtipos genéticos de PFIC, e novos genes continuam sendo identificados, refletindo a complexidade molecular da doença. Todos estão associados a mutações em diversos genes que codificam proteínas com funções distintas no transporte e na regulação dos ácidos biliares, incluindo, entre outros, *ATP8B1*, *ABCB11* e *ABCB4*, que representam os subtipos historicamente mais bem caracterizados, resultando em deficiências nas proteínas FIC1, Bomba de Exportação de Sais Biliares (BSEP) e MDR3. (1,11,14,28) Dependendo do gene afetado, podem ocorrer diferenças na idade de início, na velocidade de progressão da doença hepática e na gravidade clínica. Além disso, alguns genes estão associados a manifestações extra-hepáticas específicas, refletindo a expressão sistêmica das proteínas envolvidas. (1,11,14,28) Por exemplo, mutações de *ATP8B1* pode estar associada a diarreia e perda auditiva; deficiências de *ABCB11* e *ABCB4* podem estar relacionadas à formação de cálculos biliares; mutações em MYO5B podem cursar com diarreia e perda de função de TJP2 pode estar associada a manifestações respiratórias ou neurológicas. (1,11)

Apesar da diversidade genética, a PFIC converge para um eixo fisiopatológico comum caracterizado pela retenção de ácidos biliares e colestase intra-hepática. Todas as mutações levam, em graus variáveis, ao comprometimento do transporte de ácidos biliares. Esse mecanismo central explica a presença de manifestações hepáticas semelhantes entre os pacientes, como elevação persistente dos níveis séricos de ácidos biliares, progressão da doença hepática e prurido intenso. (14,28)

O acúmulo intra-hepático de ácidos biliares exerce efeito citotóxico direto sobre os hepatócitos. Níveis elevados de ácidos biliares intra-hepáticos desencadeiam respostas inflamatórias, levando à ativação de vias de apoptose e necrose celular. Esse processo resulta em lesão hepatocelular progressiva, podendo estabelecer um ciclo de retroalimentação no qual a lesão hepática adicional compromete ainda mais a excreção biliar, promovendo maior retenção de ácidos biliares e perpetuando o dano. (29–31) Além disso, o acúmulo intra-hepático e a toxicidade dos ácidos biliares podem levar à disfunção das junções celulares e à perda da integridade dos canalículos biliares, permitindo o extravasamento de ácidos biliares para a circulação sinusoidal hepática. Esse processo contribui para inflamação adicional e amplificação da lesão hepatobiliar. A inflamação recorrente, associada à apoptose e necrose de hepatócitos, leva à progressão da doença, com desenvolvimento de fibrose, cirrose, hipertensão portal e suas

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

complicações, como ascite, esplenomegalia e varizes esofágicas, além de aumento do risco de carcinoma hepatocelular e eventual insuficiência hepática à medida que a doença evolui. Nesse estágio, frequentemente faz-se necessário a adoção de intervenções cirúrgicas ou transplante hepático para restaurar a função hepática e melhorar a sobrevida dos pacientes. (32,33)

O prurido, um dos sintomas mais marcantes e clinicamente determinantes da PFIC, apresenta fisiopatologia complexa e multifatorial. Evidências sugerem que diferentes mediadores pruritogênicos podem estar envolvidos, incluindo ácidos biliares, lisofosfatídico (LPA), peptídeos opioides e bilirrubina. Os ácidos biliares, em particular, podem atuar diretamente na estimulação de terminações nervosas cutâneas, contribuindo para a geração do prurido. (34,35)

Os níveis séricos de ácidos biliares refletem diretamente a disfunção do transporte biliar e constituem o principal biomarcador da atividade da doença em PFIC. Elevações persistentes de ácidos biliares estão associadas à gravidade clínica e a piores desfechos hepáticos, incluindo menor sobrevida com fígado nativo, enquanto sua redução após intervenção está associada a melhores desfechos de longo prazo. Dados do consórcio *NAtural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion* (NAPPED) demonstraram que níveis séricos de ácidos biliares inferiores a 65 µmol/L em deficiência de FIC1 e inferiores a 102 µmol/L em deficiência de BSEP, atingidos após intervenção de derivação biliar cirúrgica, estão associados a sobrevida com fígado nativo superior a 15 anos. Essa evidência sustenta os ácidos biliares séricos não apenas como marcador de monitoramento, mas como alvo terapêutico primário cujo controle sustentado é condição necessária para a preservação da função hepática e a modificação do curso natural da doença. (36–38)

2.4 Diagnóstico

O diagnóstico da doença deve ser realizado no contexto da investigação de colestase neonatal ou infantil, sendo também baseado na avaliação clínica, acompanhado de investigação laboratorial, histórico familiar, histórico do pré-natal, exames de imagem e patológicos. Testes genéticos são aceitos para confirmação da hipótese diagnóstica, uma vez que apesar dos avanços nessa área, há dificuldades de prever as variantes patológicas, sendo as correlações entre fenótipo e genótipo nem sempre consistentes. (1,5,39)

A colestase é a manifestação mais comum de doença hepatobiliar na infância, geralmente identificada através da avaliação de exames séricos, elevação da bilirrubina conjugada (ou

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

direta) e dos ácidos biliares, sendo definida bioquimicamente como níveis séricos de bilirrubina direta/conjugada >1,0 mg/dL (17 µmol/L) na presença de bilirrubina total elevada. Além disso, pacientes com colestase podem apresentar icterícia no início da infância, manifestação de hepatomegalia, fezes acólicas, esteatorreia, urina escura, baixo ganho de peso, coagulopatia ou sinais de hipertensão portal. Para a icterícia, níveis de bilirrubina sérica total maiores que 2,5 a 3,0 mg/dL (42 a 51 µmol/L) a tornam clinicamente evidentes. (5,39)

Entre outros achados sugestivos da PFIC, destacam-se níveis reduzidos ou dentro da normalidade de gama-glutamil transpeptidase (GGT; (exceto alguns casos específicos de PFIC que apresentaram os níveis de GGT aumentados), diarréia, antecedentes familiares de colestase, no histórico pré-natal a identificação de colestase intra-hepática da gravidez. A abordagem diagnóstica inclui, ainda, a análise detalhada dos sinais e sintomas apresentados pelo paciente, a investigação do histórico familiar de doença hepática, a realização de exames laboratoriais complementares e métodos de imagem, como a ultrassonografia hepática. (39,40)

A biópsia hepática percutânea, quando realizada, fornece informações diagnósticas e prognósticas relevantes, auxiliando na diferenciação de colestases intra e extra-hepáticas, sendo, muitas vezes, a base do diagnóstico de lactentes com icterícia colestática. (5,39) Em alguns casos, a PFIC pode mimetizar características da atresia biliar, especialmente em amostras de tecido limitadas, devendo-se avaliar com cautela. Em casos de colestase geneticamente confirmada, a realização da biópsia não é obrigatória e deve considerar disponibilidade, riscos e preferências familiares. (39)

1.4 Manifestações clínicas e Impacto da doença

Pacientes com PFIC geralmente se apresentam na infância, frequentemente nos primeiros meses de vida, com quadro de colestase intra-hepática persistente. (39) O início precoce da doença, frequentemente nos primeiros meses de vida, é clinicamente significativo: as manifestações se desenvolvem durante fases críticas do crescimento e do desenvolvimento da criança, com morbidade precoce documentada incluindo comprometimento do crescimento físico, privação de sono e impacto sobre a qualidade de vida do paciente e dos cuidadores, que se instalam antes mesmo que o diagnóstico seja estabelecido em muitos casos. (6,9,11)

A história natural da PFIC é marcada por progressão rápida da doença hepática, com evolução para fibrose, cirrose e doença hepática terminal ainda na infância em uma proporção

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

significativa dos pacientes. Na ausência de estratégias terapêuticas efetivas, incluindo intervenções cirúrgicas de desvio biliar, terapia medicamentosa ou transplante hepático, a evolução é frequentemente desfavorável, podendo resultar em taxas de mortalidade que se aproximam de 87%, muitas vezes em idade precoce. Ainda que existam tratamentos atualmente disponíveis, como o transplante, observa-se mortalidade considerável no período pré-transplante, com taxas que variam de 2% a 9% conforme o subtipo da PFIC. (6–9) A literatura indica que menos de 50% dos pacientes com deficiência de PFIC1 ou BSEP atingem a idade adulta com o fígado nativo, e estima-se que entre 20% e 83% dos pacientes com PFIC necessitem de transplante hepático, frequentemente ainda na infância. (6,10)

O prurido colestático grave é a manifestação mais debilitante da PFIC e determinante relevante da trajetória clínica e cirúrgica desses pacientes. Praticamente todos os pacientes com deficiência de FIC1 e BSEP apresentam prurido intenso, reportado como sintoma primário em 76% a 80% dos casos. (9,11,19–21) O prurido grave leva a automutilação cutânea com sangramento, privação de sono, irritabilidade, dificuldades de concentração e prejuízos no desempenho escolar. (9,11) A gravidade do prurido está diretamente associada à piora da qualidade de vida tanto dos pacientes quanto de seus familiares, com evidências de impacto negativo na saúde geral, nas relações sociais e familiares, e no desempenho profissional dos cuidadores. (9,12,13) O prurido refratário ao tratamento clínico constitui indicação de transplante hepático em até 50% dos pacientes com deficiência de FIC1, sendo a única indicação de transplante em até 80% dos pacientes com deficiência de BSEP em alguns estudos. (19,20,38) Estas evidências posicionam o controle do prurido como desfecho clínico de relevância crítica para a sobrevida com fígado nativo.

A falha de crescimento é uma manifestação frequente e clinicamente expressiva da PFIC, com 90% dos pacientes com deficiência de FIC1 e 59% com deficiência de BSEP apresentando comprometimento do crescimento. (41) A má absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis, decorrente da redução do fluxo biliar para o intestino, contribui para atraso no crescimento, osteopenia, coagulopatias, pele seca e cegueira noturna. (9,16)

Com a progressão da doença hepática, os pacientes desenvolvem fibrose e cirrose hepática, frequentemente ainda na infância, com evolução para hipertensão portal e suas complicações (ascite, esplenomegalia e hemorragia por varizes esofágicas). (6,42) O risco de carcinoma hepatocelular está aumentado, ocorrendo em aproximadamente 10% dos pacientes com deficiência de BSEP, especialmente naqueles com mutações truncadas e mais graves. (9)

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

Adicionalmente, os pacientes podem apresentar icterícia, hepatoesplenomegalia, diarreia e vômitos como manifestações associadas à colestase e à disfunção hepática progressiva. (2,6)

A PFIC pode evoluir para insuficiência hepática, tornando o transplante hepático uma intervenção frequentemente necessária ainda na primeira década de vida. Dados do consórcio NAPPED documentam que antes dos 10 anos de idade, aproximadamente metade dos pacientes com PFIC já necessitaram de transplante hepático. (10,38) O transplante, embora potencialmente restaurador da função hepática, não é isento de riscos e inclui mortalidade perioperatória, necessidade de imunossupressão contínua e complicações específicas associadas à PFIC, como recorrência da doença no enxerto e esteatose hepática, com impacto persistente sobre a qualidade de vida de longo prazo. (43,44)

A PFIC é uma doença ultrarrara cujo estudo, compreensão e epidemiologia ainda não estão bem estabelecidos no contexto brasileiro e global, o que dificulta a estimativa do número de pacientes e compromete o planejamento em saúde, o diagnóstico precoce e o acesso oportuno a terapias. (4,24) Além disso, a mensuração da qualidade de vida nesses pacientes é limitada pela ausência de instrumentos específicos validados e de estudos robustos, o que restringe a compreensão da carga da doença e de seu impacto econômico e social. A qualidade de vida de pacientes com PFIC é significativamente comprometida, com instrumentos de avaliação demonstrando escores inferiores aos observados em outras condições crônicas pediátricas graves. (6,42) De forma complementar, Mighiu *et al*., 2022 (13), em um estudo retrospectivo com cuidadores na Alemanha, no Reino Unido e nos Estados Unidos, demonstraram o significativo ônus em termos de qualidade de vida e produtividade associado ao cuidado de pacientes com PFIC. Nessa análise, a mediana do escore de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) CarerQoL-7D foi de 67,7 para os cuidadores de pacientes com PFIC. Essa mediana foi inferior ao de outro estudo conduzido em cuidadores de pacientes com fibrose cística (mediana de 84,7 para mães e 89,2 para pais). Tais resultados, dadas as devidas limitações de uma comparação indireta conduzida de forma apenas interpretativa, ajudam a ilustrar o impacto da PFIC na qualidade de vida dos cuidadores. Ainda, nesse mesmo estudo, o cuidado foi relacionado a absenteísmo, redução da produtividade e impacto negativo na carreira em 73%, 59% e 50% dos participantes, respectivamente. Uma proporção relevante de cuidadores (36%) relatou impacto em sua atividade profissional, com perda média de 12,9 dias de trabalho nos últimos três meses, além de perda acumulada de anos de emprego ao longo da carreira devido às responsabilidades de cuidado, com média de 2,8 anos. (13) Tais achados mostram que a PFIC também impacta na produtividade dos cuidadores.

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

Ainda, a PFIC também se encontra associada a impactos econômicos relevantes. Um estudo conduzido nos Estados Unidos entre 2022 e 2023, demonstrou que o cuidado de crianças com PFIC pode gerar importante sobrecarga financeira para os responsáveis. Nesse estudo, 13,3% das famílias relataram despesas médicas custeadas do próprio bolso superiores a 5.000 USD por ano, em comparação com 2,9% na população geral norte-americana. De forma semelhante, 28,9% das famílias relataram dificuldades para o pagamento de contas, enquanto esse percentual foi de 9,2% nos dados do *National Survey of Children's Health* (NSCH). Adicionalmente, aproximadamente 45,6% dos responsáveis informaram a necessidade de realizar ajustes na trajetória profissional, incluindo a redução da carga horária ou o abandono do trabalho, a fim de dedicar mais tempo ao cuidado da criança. Em termos comparativos, o impacto econômico observado em famílias com crianças diagnosticadas com PFIC é semelhante ao relatado por famílias que convivem com condições crônicas pediátricas, como cardiopatias congênitas ou transtorno do espectro autista. (12)

2.5 Tratamento

O tratamento da PFIC possui como principais objetivos o controle das manifestações clínicas, a redução da carga de ácidos biliares e o retardo da progressão da doença hepática. (3,15) No entanto, as opções terapêuticas historicamente disponíveis apresentam eficácia limitada e não atuam sobre a colestase.(45) Ainda, no cenário do SUS, não há um PCDT ou alternativas terapêuticas específicas para a doença. (15)

Atualmente, não há tratamento farmacológico específico aprovado para PFIC, no entanto, são utilizadas terapias sem registro formal, como o ácido ursodesoxicólico (UDCA), resinas sequestrantes de ácidos biliares (como a colestiramina), rifampicina, anti-histamínicos, fenobarbital e outros agentes utilizados de forma *off-label*. (1) Esses medicamentos atuam predominantemente no controle de sintomas da PFIC, com foco no alívio do prurido, sem evidência de efeito direto sobre o mecanismo fisiopatológico subjacente da doença. (15,46–48) O documento de Monitoramento do Horizonte Tecnológico publicado pelo Ministério da Saúde em 2022. Reconhece que esses tratamentos apresentam eficácia limitada, com baixo impacto no controle do prurido. (15) A resistência da PFIC ao tratamento clínico é frequente e torna necessário a intervenção cirúrgica, motivada pelo prurido e pela progressão da doença hepática. (1,3)

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

Os procedimentos de derivação biliar desviam os ácidos biliares do fígado, reduzindo seus níveis séricos e podendo proporcionar alívio do prurido em alguns pacientes com PFIC; entretanto, não corrigem o defeito fisiopatológico da doença, não interrompem sua progressão e não resolvem a deficiência de vitaminas lipossolúveis, podendo inclusive agravá-la. Além disso, estão associados a complicações cirúrgicas, aumento do risco de infecções, recorrência do prurido, impacto nutricional e progressão da doença hepática, frequentemente culminando em transplante hepático. O impacto psicossocial também é relevante, especialmente em crianças e adolescentes, havendo relatos de piora da qualidade de vida e aumento do risco de desfechos psiquiátricos graves, incluindo suicídio. Diante desse perfil desfavorável de benefício e risco, a derivação biliar não é atualmente uma prática adotada de rotina nos serviços, sendo restrita a casos muito selecionados. (10,21,38,43)

O transplante hepático deve ser considerado para pacientes com prurido intratável, carcinoma hepatocelular ou doença hepática terminal. Trata-se de procedimento de alta complexidade, que requer hospitalização prolongada, necessidade de imunossupressão crônica e que pode resultar em complicações, incluindo rejeição, necessidade de retransplante e óbito. (21,49–51) Ademais, podem ocorrer complicações pós-transplante específicas da PFIC, incluindo recorrência da doença e manifestações extra-hepáticas persistentes, como diarreia pós-transplante, esteatose do enxerto e deficiência da BSEP induzida por anticorpos, resultando em prurido, icterícia e colestase. (1,21)

Embora o transplante hepático represente uma alternativa terapêutica para casos avançados de PFIC, ele não constitui uma cura definitiva e está associado a riscos significativos. Entre as complicações pós-operatórias destacam-se a exacerbação da diarreia, que pode afetar a qualidade de vida e interferir no crescimento dos pacientes, além de um risco elevado de infecções decorrente da necessidade de imunossupressão permanente e da possibilidade de rejeição do enxerto. De fato, a literatura aponta que em pacientes com PFIC submetidos ao transplante hepático, 41,4% apresentaram infecções, 16,6% apresentaram complicações cirúrgicas e 33,3% apresentaram diarreia osmótica associada a acidose metabólica, indicando a morbidade relacionada ao procedimento. Em uma revisão sistemática e meta-análise, observou-se que pacientes com PFIC submetidos ao transplante hepático apresentaram sobrevida global estimada em 85,2% e sobrevida do enxerto de 76,6%, com base em dados agregados de múltiplas coortes e com seguimento variável.(21,51,52)

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

2.6 Necessidades médicas não atendidas

A PFIC é uma doença de início precoce, curso progressivo e desfechos graves, incluindo cirrose, insuficiência hepática, carcinoma hepatocelular e necessidade de transplante hepático ainda na infância, para a qual não há, no SUS, nenhuma opção terapêutica com aprovação regulatória específica e eficácia demonstrada sobre o mecanismo fisiopatológico central da doença. (2,11,15) As terapias farmacológicas disponíveis são utilizadas *off-label*, com eficácia limitada e sem impacto sustentado sobre a colestase. (9,15,45) As intervenções cirúrgicas (derivação biliar e transplante hepático) são invasivas, associadas a complicações graves e não constituem cura definitiva. (1,9,10,15,21,21,33,38,43,49–51,51,52,52) Esse conjunto de limitações configura uma necessidade médica não atendida de alta relevância clínica e social, que demanda intervenção terapêutica direcionada ao mecanismo fisiopatológico da doença. Odevixibate responde diretamente a essa lacuna por meio de um mecanismo de ação racionalmente direcionado ao eixo fisiopatológico comum da PFIC: a inibição seletiva e potente do IBAT no íleo distal, interrompendo a reabsorção de ácidos biliares e reduzindo sua recirculação ao fígado. (53) Esse mecanismo desvia os ácidos biliares do fígado de forma não invasiva e de administração domiciliar em dose única diária, sem as complicações cirúrgicas, necessidade de hospitalização ou os riscos associados aos procedimentos invasivos. Diferentemente das terapias sintomáticas utilizado no cenário *off-label*, o odevixibate atua sobre a principal causa da colestase, com potencial de reduzir de forma sustentada os níveis séricos de ácidos biliares até os limiares associados à preservação do fígado nativo, à melhora da absorção de nutrientes e ao controle dos sintomas, modificando assim o curso natural da doença. (18,47,54) De fato, o *guideline* da *European Association for the Study of the Liver* (EASL), de 2024, recomenda o uso de inibidores da IBAT de forma precoce, em linha inicial do tratamento, relatando também que há evidências sugerem que essa classe promova melhora da sobrevida hepática. (16)

Dessa forma, Bylvay® (odevixibate) apresenta-se como tratamento para pacientes com seis meses ou mais de idade com PFIC no contexto do SUS.

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 com registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2023 e indicação para o tratamento da PFIC em pacientes com ≥6 meses e para o tratamento de prurido colestático da ALGS em pacientes com ≥12 meses. (53,55) A Tabela 1 apresenta a ficha técnica do produto.

No cenário internacional, Bylvay® (odevixibate) possui registro no *Food and Drug Administration* (FDA) desde 2021, e na *European Medicines Agency* (EMA) desde 2021. (56,57)

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 da PFIC em pacientes com seis meses ou mais.
Indicação proposta:	Tratamento da PFIC em pacientes com seis meses ou mais.
Posologia e forma de administração:	40 mcg/kg administrada oralmente uma vez por dia pela manhã. A melhora do prurido e a redução dos níveis de ácidos biliares séricos podem ocorrer de forma gradual após o início do tratamento com odevixibate, e, na ausência de resposta clínica adequada após três

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

	meses, a dose pode ser aumentada para 120 mcg/kg/dia, até o máximo de 7.200 mcg/dia.
Patente:	BR 112013010157-1 B1 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. (53,55) EA: evento adverso; ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; PFIC: colestase intra-hepática familiar progressiva.

3.2 Mecanismo de ação

Bylvay® (odevixibate) é 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. Com isso, há redução da concentração de ácidos biliares no plasma. (53)

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

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

Bylvay® (odevixibate) é recomendado pelas agências internacionais de ATS do Canadá, Reino Unido, Escócia, França, Alemanha, Holanda e Itália para o tratamento de PFIC em pessoas com seis meses de idade ou mais. A tabela abaixo descreve as populações para cada avaliação.

Tabela 2. Avaliações de agências de ATS.

Agências	País	Ano	*Status* incorporação	Indicação
PBAC (58)	**Austrália**	2025	Não incorporado	Tratamento da PFIC em pessoas com seis meses de idade ou mais
CDA-AMC (59)	**Canadá**	2024	Incorporado	Tratamento do prurido em pessoas com PFIC com seis meses de idade ou mais
SMC (60)	**Escócia**	2022	Incorporado	Tratamento da PFIC em pessoas com seis meses de idade ou mais
NICE (61)	**Reino Unido**	2022	Incorporado	Tratamento da PFIC em pessoas com seis meses de idade ou mais
HAS (62)	**França**	2021	Incorporado	Tratamento da PFIC1 ou PFICC2 em pessoas com seis meses de idade ou mais
G-BA (63)	**Alemanha**	2022	Incorporado	Tratamento da PFIC em pessoas com seis meses de idade ou mais
GVS (64)	**Holanda**	2023	Incorporado	Tratamento da PFIC em pessoas com seis meses de idade ou mais
AIFA (65)	**Itália**	2025	Incorporado	Tratamento da PFIC em pessoas com seis meses de idade ou mais

Fonte: elaboração própria. ATS: avaliação de tecnologia em saúde. CDA-AMC: *Canada´s Drug Agency - L´Agence des médicaments du Canada*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; PBAC*: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;* SMC*: Scottish Medicines Consortium*; PFIC: colestase intra-hepática familiar progressiva; HAS: Haute Autorité de Santé; G-BA: *Gemeinsamer Bundesausschuss*; GVS: *Geneesmiddelenvergoedingssysteem*; AIFA: *Agenzia Italiana del Farmaco*.

3.4 Posicionamento no mercado atual

Bylvay® (odevixibate) é recomendado para o tratamento do prurido colestático em pacientes com PFIC, com base no relatório conjunto da *Asociación Española para el Estudio del Hígado*

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

(AEEH) e *Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica* (SEGHNP), publicado em 2025, e pelo *guideline* da EASL, publicado em 2024, sendo este último com recomendação de início o tratamento com inibidor de IBAT o mais precocemente possível na linha de tratamento. (16,40)

Em 2022, o Ministério da Saúde, por meio do Monitoramento do Horizonte Tecnológico, identificou o odevixibate como uma tecnologia inovadora voltada ao tratamento da PFIC, destacando-o como uma alternativa para uma necessidade terapêutica ainda não atendida. De acordo com essa avaliação, o medicamento apresenta potencial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, sobretudo pela possibilidade de reduzir a necessidade de intervenções cirúrgicas invasivas, como a derivação biliar e o transplante hepático. Esses procedimentos estão associados a importantes implicações clínicas, incluindo a necessidade de imunossupressão prolongada, além do risco de infecções, rejeição do órgão transplantado e outras complicações. (15)

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 de pacientes com PFIC com idade igual ou superior a seis meses, 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 3).

Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO.

P – População	Pacientes com idade igual ou superior a seis meses com PFIC.
I - Intervenção	Bylvay® (odevixibate).
C - Comparação	Sem restrição de comparador.
O – Desfechos	Níveis séricos de ácidos biliares, sintomas da PFIC (incluindo prurido), medidas de crescimento, progressão da doença, transplante hepático, sobrevida, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados.

Fonte: elaboração própria. PFIC: colestase intra-hepática familiar progressiva.

Pergunta: Bylvay® (odevixibate) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com idade igual ou superior a seis meses com PFIC?

5.1.1 Intervenção

Bylvay® (odevixibate).

5.1.2 População

Pacientes com seis meses ou mais de idade com PFIC.

5.1.3 Comparação

Sem restrição de comparador.

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

Como mencionado anteriormente, não há terapias específicas no SUS para o tratamento de pacientes com seis meses ou mais de idade com PFIC.

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 seis meses ou mais de idade) com PFIC. As buscas eletrônicas foram realizadas até março de 2026 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 4). 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 5.

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

Tabela 4. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Intervenção
PUBMED	("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	("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	"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"
EMBASE	'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 ORIGIN Health Company.

Tabela 5. Estratégias de busca.

PUBMED

- **BUSCA SIMPLES**

("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: 69 títulos.

LILACS

- **BUSCA SIMPLES**

("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: 0 títulos.

COCHRANE

- **BUSCA SIMPLES**

#1 "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: 0 títulos (revisão completa).

EMBASE

- **BUSCA SIMPLES**

'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')

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

Resultados: 318 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 seis meses ou mais de idade com PFIC em uso de 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), estudos sem comparador, estudos de comparador não disponíveis no Brasil e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

5.4 Seleção e extração

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

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

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

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

5.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (66), 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 6).

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 6. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2 (67)
ECRs	*Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0) (68)
Estudos observacionais – coorte com grupo comparador	Newcastle-Ottawa para coorte (69) *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I) (70)
Estudos quasi-experimentais	*Joanna Briggs Institute* (JBI) *Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies* (71) *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I) (70)
Estudos observacionais – coorte sem comparador	*Joanna Briggs Institute* (JBI) *Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies* (72) *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I) (70)

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 (66), 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

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

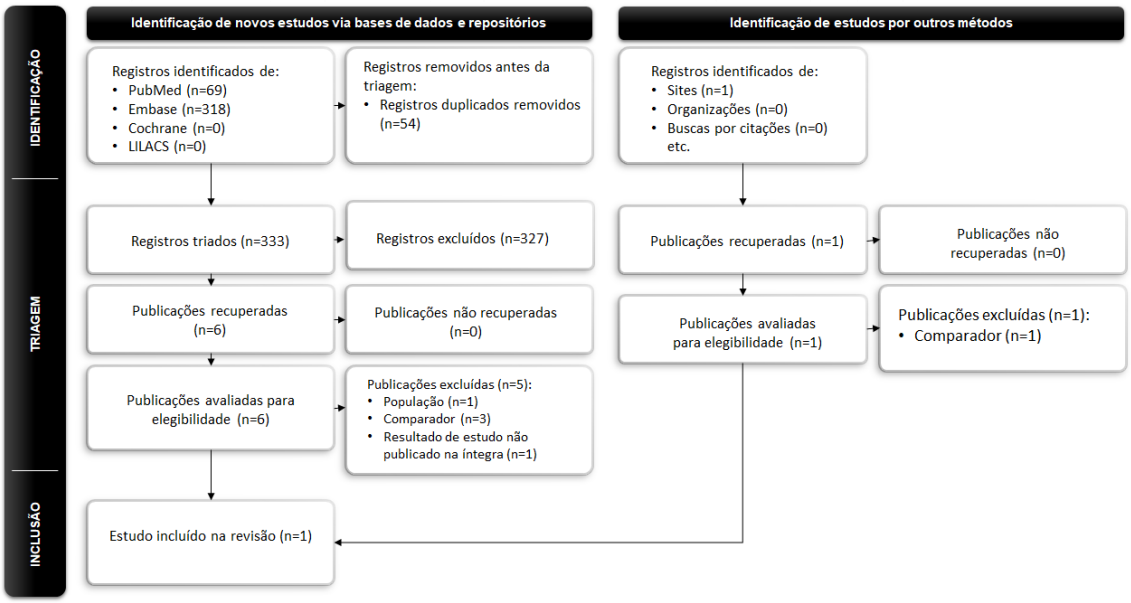
tal, foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação da qualidade ou "força" da evidência foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

5.5 Resultados da busca realizada

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 388 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram quatro citações para leitura na íntegra. Dessas, uma citação foi selecionada e incluída nesta revisão (Figura 1 e Tabela 7).

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

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.



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

Tabela 7. Estudo incluído para análise.

Autores	Publicação	Ano	Referência
1. **Thompson *et al.***	*The Lancet Gastroenterol Hepatol*	2022	(73)

Fonte: elaboração própria.

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

5.5.1 Descrição do estudo selecionado

Foi incluído um ECR de fase III, duplo-cego e controlado por placebo, que reportou a análise primária do estudo PEDFIC 1 (73). O estudo incluiu pacientes com idade entre 0,5 e 18 anos e diagnóstico confirmado de PFIC. Os principais desfechos foram aqueles relacionados aos níveis dos ácidos biliares séricos, ao prurido, e mudança nos parâmetros de sono.

Os principais achados desse estudo estão descritos na Tabela 8**Erro! Fonte de referência não encontrada.**.

Tabela 8. Resumo dos artigos incluídos.

Autor, data	Thompson, 2022 (73)
Locais de condução do estudo	Austrália, Bélgica, Canadá, França, Alemanha, Israel, Itália, Holanda, Polônia, Arábia Saudita, Espanha, Suécia, Turquia, Reino Unido e Estados Unidos
Desenho	ECR de fase III, duplo-cego e controlado por placebo (PEDFIC 1)
População	Pacientes com PFIC[1], com idade entre 0,5 e 18 anos e histórico de prurido importante
Intervenção e comparadores (n)	Odevixibate 40 µg/kg (23) Odevixibate 120 µg/kg (19) Odevixibate todas as doses (42) Placebo (20)
Desfechos principais	
Redução na concentração de ácidos biliares	**<u>Proporção de pacientes com resposta de ácido biliar sérico em 24 semanas</u>** • Odevixibate todas as doses: 33% (IC 95%: 20 a 50; p-valor = 0,0030) • Odevixibate 40 µg/kg/dia: 43% (IC 95%: 23 a 66; p-valor = 0,0006) • Odevixibate 120 µg/kg/dia: 21% (IC 95%: 6 a 46; p-valor = 0,035) • Placebo: 0% (IC 95%: 0 a 17) Diferença média ajustada pelo modelo para o grupo tratado exclusivamente com odevixibate *versus* placebo: 33,3% (IC 95%: 8,6 a 49,6)
Melhora do prurido	**<u>Proporção avaliações positivas de prurido em 24 semanas</u>** Odevixibate ambas as doses: 55% (EP: 8; p-valor = 0,0038) • Odevixibate 40 µg/kg/dia: 58% (EP: 9; p-valor = 0,0032) • Odevixibate 120 µg/kg/dia: 52% (EP: 9; p-valor = 0,033) • Placebo: 30% (EP: 9) Diferença média ajustada pelo modelo para o grupo tratado exclusivamente com odevixibate *versus* placebo: 25,0% (IC 95%: 8,5 a 41,5)

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

Intervenções cirúrgicas	• Odevixibate todas as doses: 0% • Odevixibate 40 µg/kg/dia: 0% • Odevixibate 120 µg/kg/dia: 0% • Placebo: 0%
Análise de crescimento	**Variação da média a partir do *baseline* até a semana 24 – escore Z de altura** • Odevixibate todas as doses: 0,03 (DP: 0,53) • Placebo: -0,16 (DP: 0,36) • Diferenças médias ajustadas pelo modelo: 0,24 (IC 95%: −0,05 a 0,53); p-valor = 0,10 **Variação da média a partir do *baseline* até a semana 24 – escore Z peso** • Odevixibate todas as doses: média 0,22 (DP: 0,46) • Placebo: média ,10 (DP: 0,35) • Diferenças médias ajustadas pelo modelo: 0,18 (IC 95%: −0,08 a 0,44); p-valor = 0,17
Análise de sono	**Variação da média a partir do *baseline* até semanas 21 a 24 da proporção de dias que precisam de ajuda para adormecer:** • Odevixibate todas as doses: -43% (DP: 51) • Placebo: -3% (DP: 11) **Variação da média a partir do *baseline* até semanas 21 a 24 da proporção de dias em que os pacientes precisaram ser acalmados:** • Odevixibate todas as doses: -44% (DP: 49) • Placebo: -8% (DP: 23) **Variação da média a partir do *baseline* até semanas 21 a 24 da proporção de dias dormindo com o cuidador:** • Odevixibate todas as doses: -42% (DP: 46) • Placebo: -5% (DP: 18)
Análise hepática	**ALT sérica U/L – variação da média a partir do *baseline* até semana 24** • Odevixibate todas as doses: −26,7 (DP: 79,1) • Placebo: 3,7 (DP: 16,4) • Diferenças médias ajustadas pelo modelo: −14,8 (IC 95%: −45,1 a 15,4; p-valor = 0,33)
Segurança	**Qualquer EAETs:** • Odevixibate todas as doses: 83% • Odevixibate 40 µg/kg/dia: 83% • Odevixibate 120 µg/kg/dia: 84% • Placebo: 85% **EAETs graves:** • Odevixibate todas as doses: 7% • Odevixibate 40 µg/kg/dia: 0% • Odevixibate 120 µg/kg/dia: 16% • Placebo: 25% **Óbitos:** • Odevixibate todas as doses: 0% • Placebo: 0%

Fonte: elaboração própria. EP: erro padrão; DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; EAET: evento adverso emergente do tratamento; PFIC: colestase intra-hepática familiar progressiva.

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

ECR PEDFIC 1

Thompson, 2022

Thompson *et al.*, 2022 (73) conduziram um ECR duplo-cego e de fase III com objetivo de comparar a eficácia e segurança do odevixibate com placebo no tratamento de crianças com PFIC1 ou PFIC2.

Os pacientes elegíveis tinham entre 0,5 e 18 anos de idade, com diagnóstico clínico de PFIC e confirmação genética de mutações patogênicas bialélicas nos genes *ATP8B1* ou *ABCB11*, além de níveis elevados de ácidos biliares séricos (≥100 µmol/L), histórico de prurido significativo e pontuação média de coceira observada pelo cuidador ≥2 no instrumento *observer-reported outcome* (ObsRO) PRUCISION[8] nos 14 dias anteriores à randomização. Foram excluídos pacientes com duas mutações no gene *ABCB11* associadas à ausência completa da proteína funcional da BSEP. O mecanismo de ação do odevixibate requer que o transporte canalicular de sais biliares esteja ao menos parcialmente preservado: ao interromper a reabsorção ileal de ácidos biliares, o odevixibate reduz a carga de ácidos biliares que retorna ao fígado via circulação êntero-hepática, um benefício que pressupõe a capacidade residual de transporte biliar para os canalículos. Pacientes com subtipo BSEP3, caracterizados por variantes truncantes que resultam em ausência completa ou não funcionalidade da proteína BSEP, não preenchem essa condição. Também foram excluídos indivíduos com histórico ou presença de outras doenças hepáticas, condições que interferissem no metabolismo dos ácidos biliares, infecção ativa clinicamente significativa (aguda ou crônica), infecção que exigisse hospitalização ou tratamento anti-infeccioso parenteral nas quatro semanas anteriores ao início do tratamento, ou doença renal crônica. Adicionalmente, foram excluídos pacientes submetidos à cirurgia de derivação biliar nos seis meses anteriores à triagem, com transplante hepático prévio ou planejado para os seis

[8] O instrumento PRUCISION é um conjunto de ferramentas de avaliação de prurido e distúrbios do sono desenvolvido especificamente para crianças com doenças hepáticas colestáticas. 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.

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

meses seguintes à randomização, ou que apresentassem sinais de doença hepática descompensada. Por fim, foram excluídos pacientes com *international normalized ratio* (INR) >1,4, ALT >10 vezes o limite superior da normalidade no momento da triagem, ALT >15 vezes o limite superior da normalidade nos seis meses anteriores, ou bilirrubina total >10 vezes o limite superior da normalidade. Estes critérios delimitam o perfil da população estudada como portadora de colestase significativa, porém sem comprometimento hepático extremo.

Os pacientes elegíveis foram randomizados na proporção de 1:1:1 e alocados nos grupos odevixibate 40 µg/kg por dia, odevixibate 120 µg/kg por dia ou placebo. A randomização foi estratificada por tipo de PFIC (1 ou 2), e idade (seis meses a cinco anos, seis a 12 anos e 13 a ≤18 anos). Para assegurar o mascaramento, o medicamento em estudo e o placebo apresentavam forma, tamanho e cor idênticos, e os rótulos não permitiam a identificação da alocação do tratamento. A dispensação foi realizada por meio do *interactive web response system* (IWRS), que atribuiu a cada paciente elegível um número único de randomização de quatro dígitos, responsável por definir o tratamento correspondente. O cegamento foi mantido para os pacientes, os médicos e a equipe do estudo (exceto o estatístico que gerou os códigos de randomização), no qual desconheciam a alocação do tratamento.

Os desfechos do estudo foram avaliados ao longo de 24 semanas. Os desfechos coprimários de eficácia incluíram a proporção de avaliações positivas de prurido, definida como pontuação de coceira ≤1 ou redução de pelo menos um ponto em relação a proporção de pacientes com resposta nos ácidos biliares séricos, caracterizada por redução ≥70% nos níveis de ácidos biliares séricos em jejum em relação ao *baseline* ou níveis de ácidos biliares séricos ≤70 µmol/L na semana 24, e ao *baseline* no instrumento ObsRO PRUCISION ao longo de 24 semanas. Os desfechos secundários abrangeram a variação a partir do *baseline*, nas semanas 12 e 24 dos níveis de ácidos biliares séricos em jejum, de alanina aminotransferase (ALT) e de parâmetros de crescimento; a proporção de pacientes com resposta de prurido nas semanas 12 e 24 (redução ≥1 ponto na escala de prurido do ObsRO); o número de pacientes submetidos à interrupção cirúrgica da circulação entero-hepática ou a transplante hepático*baseline*. A segurança também foi um desfecho avaliado.

Adicionalmente, foram avaliadas as variações a partir do *baseline* nos parâmetros de sono ao longo de 24 semanas, em intervalos de quatro semanas, incluindo a porcentagem de dias em que houve necessidade de ajuda para iniciar o sono, necessidade de acalmar o paciente, dormir com o cuidador, ocorrência de sangramento devido ao ato de coçar e uso de medicamento para indução do sono, com base em avaliações ObsRO, bem como dificuldade para iniciar e manter

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

o sono, com base em desfechos relatados pelos pacientes (PRO). Também foram analisadas a proporção de avaliações positivas de prurido ao longo de 24 semanas em nível do paciente, definidas como escore de prurido ≤1 ou redução de pelo menos um ponto em relação ao *baseline*, com base em avaliações PRO, bem como a proporção de avaliações positivas segundo escores ObsRO obtidos nos períodos da manhã, noite e combinação de ambos, em diferentes intervalos de tempo (zero a quatro, zero a oito, zero a 12, zero a 18 e zero a 24 semanas, além de intervalos de quatro semanas). Ademais, foi avaliado o número e a porcentagem de pacientes que apresentaram resposta positiva de prurido em mais de 50% do tempo durante o período de tratamento de 24 semanas.

Embora o desfecho secundário referente à proporção de pacientes com resposta de prurido nas semanas 12 e 24, com base em instrumento PRO, estivesse previsto no protocolo, o número reduzido de avaliações disponíveis impossibilitou a definição de um limiar de mudança clinicamente relevante, de modo que esse desfecho não pôde ser adequadamente avaliado.

Foram incluídos, 62 pacientes, sendo 42 no grupo odevixibate (23 no grupo odevixibate 40 µg/kg por dia, 19 no grupo odevixibate 120 µg/kg por dia) e 20 no grupo placebo. A população estudada apresentava perfil de alta carga de doença: ao *baseline*, o nível mediano de ácidos biliares séricos era de 221 µmol/L no grupo odevixibate combinado e de 255 µmol/L no grupo placebo (correspondendo a aproximadamente 22 e 25 vezes o limite superior da normalidade, respectivamente) e o escore mediano de prurido era de 3,0 em uma escala de zero a quatro em ambos os grupos, indicando prurido grave. Os escores Z medianos de altura e peso ao *baseline* eram de −1,7 e −1,0, respectivamente, refletindo o comprometimento do crescimento característico da doença e confirmando que a população recrutada era representativa do espectro clínico da PFIC. Foram observadas diferenças em algumas características de *baseline* entre os grupos, embora não tenham sido fatores de estratificação utilizados na randomização. As diferenças mais relevantes dizem respeito ao uso de medicamentos de suporte e aos níveis de ALT. Em relação ao uso concomitante de terapias de suporte, o grupo placebo apresentou maior proporção de pacientes em uso de UDCA: 90% versus 83% no grupo odevixibate 40 µg/kg/dia e 68% no grupo odevixibate 120 µg/kg/dia; e de rifampicina: 85% versus 57% e 58% nos grupos odevixibate 40 e 120 µg/kg/dia, respectivamente. Em relação aos níveis de ALT, a mediana foi de 83 U/L no grupo odevixibate 40 µg/kg/dia, comparada a 56 U/L no placebo e 59 U/L no grupo odevixibate 120 µg/kg/dia.

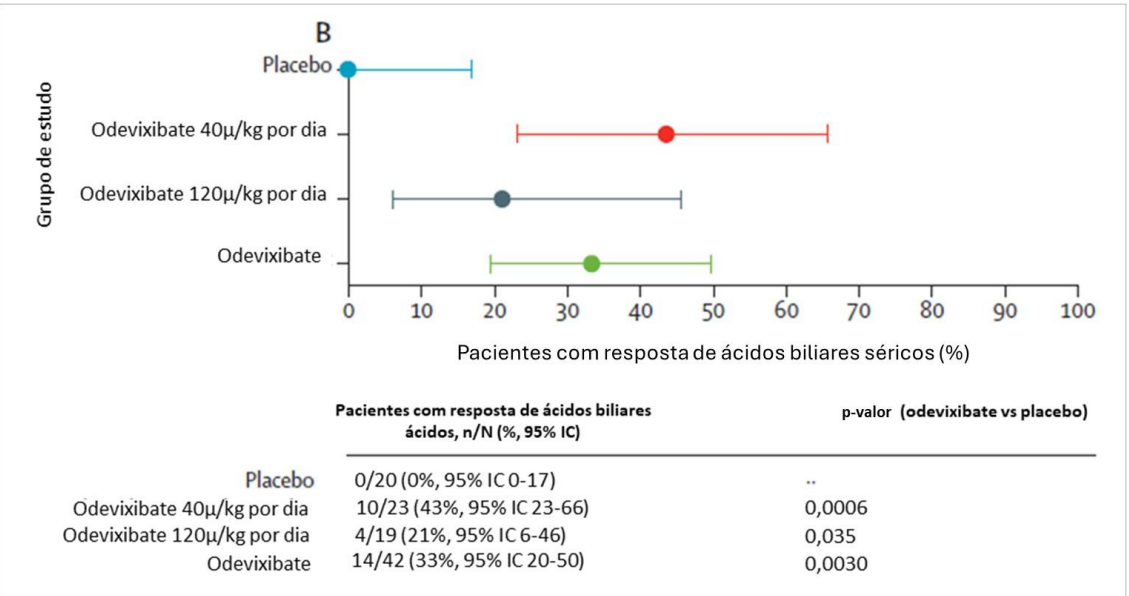
CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

Em 24 semanas, o estudo alcançou ambos os desfechos primários, sendo observado que o tratamento com odevixibate demonstrou benefício clínico consistente na redução dos níveis de ácidos biliares séricos e do prurido, quando comparado ao placebo.

Odevixibate levou a redução significativa dos níveis de ácidos biliares séricos. A resposta foi observada em 33% dos pacientes tratados com odevixibate (43% no grupo odevixibate 40 µg/kg/dia e 21% no grupo odevixibate 120 µg/kg/dia), enquanto nenhum paciente do grupo placebo atingiu esse critério de resposta. A diferença absoluta não ajustada entre os grupos odevixibate todas as doses e placebo foi de 33,3% (IC 95% exato: 8,6 a 49,6; ajustando para o fator de estratificação [subtipo de PFIC], essa diferença foi de 30,7% [IC 95%: 12,6 a 48,8; p-valor=0,0030], reforçando o impacto do tratamento no mecanismo fisiopatológico da doença (Figura 2). Os limiares de resposta utilizados no estudo (redução ≥70% nos níveis de ácidos biliares séricos em relação ao *baseline* ou concentração ≤70 µmol/L) foram definidos com base em evidências do consórcio NAPPED (10,38), que demonstrou que pacientes que atingem níveis de ácidos biliares séricos inferiores a 102 µmol/L ou 65 µmol/L apresentaram prolongamento significativo da sobrevida com fígado nativo. Reduções nos níveis de ácidos biliares foram detectadas a partir da quarta semana (desfecho exploratório) e permaneceram significativas nas semanas 12 e semanas 22 a 24 (desfechos secundários pré-especificados). Partindo de um nível mediano de ácidos biliares séricos de aproximadamente 221 µmol/L no *baseline*, o grupo odevixibate apresentou redução proporcional de aproximadamente 50% ao longo de 24 semanas, enquanto o grupo placebo registrou elevação progressiva dos níveis séricos no mesmo período, sugerindo a progressão natural da doença na ausência de intervenção efetiva. A variação da média a partir do *baseline* até a semana 12 nos níveis de ácidos biliares séricos foi de -110,5 µmol/L (desvio padrão [DP]: 165,3) para o grupo odevixibate combinado e de +7,4 µmol/L (DP: 101,4) para o grupo placebo. Já para o intervalo entre 22 e 24 semanas, essa variação foi de -114,3 (DP: 173,9) para o grupo odevixibate combinados e de +13,1 µmol/L (DP: 96,4) para o grupo placebo. Assim, a diferença média ajustada entre os grupos na semana 12 foi de −106,7 µmol/L (IC 95%: −177,7 a −35,6; p-valor=0,0040) e de −120,0 µmol/L (IC 95%: −194,3 a −45,7; p-valor=0,0022) e nas semanas 22 a 24. O padrão de resposta crescente sugere que a proporção de pacientes atingindo os limiares de proteção hepática tende a aumentar com a continuidade do tratamento, hipótese que encontra suporte nos dados de longo prazo do estudo PEDFIC 2 descritos a seguir.

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

Figura 2. Percentual de pacientes com resposta as concentrações séricas de ácidos biliares na semana 24.



	Pacientes com resposta de ácidos biliares ácidos, n/N (%, 95% IC)	p-valor (odevixibate vs placebo)
Placebo	0/20 (0%, 95% IC 0-17)	..
Odevixibate 40µ/kg por dia	10/23 (43%, 95% IC 23-66)	0,0006
Odevixibate 120µ/kg por dia	4/19 (21%, 95% IC 6-46)	0,035
Odevixibate	14/42 (33%, 95% IC 20-50)	0,0030

Fonte: Thompson, 2022. (73) IC: intervalo de confiança. Resposta as concentrações séricas de ácidos biliares: definido como diminuição de 70% ou mais a partir do *baseline* nos ácidos biliares em jejum ou ácido biliar sérico ≤70 µmol/L). Os p-valores foram calculados usando diferenças de proporção ajustadas para fator de estratificação (tipo PFIC). Exatos IC 95% de Clopper-Pearson.

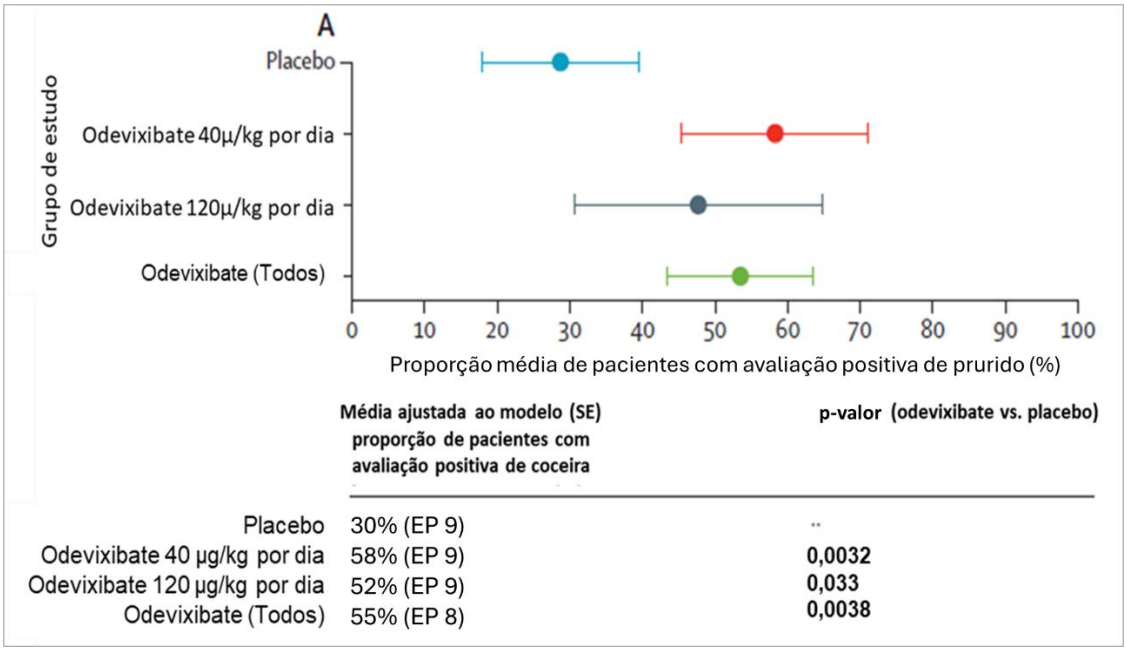
Em relação ao prurido, a proporção média ajustada de avaliações positivas foi significativamente maior nos grupos odevixibate (55% nos grupos odevixibate combinados; 58% no grupo odevixibate 40 µg/kg/dia e 52% no grupo odevixibate 120 µg/kg/dia) em relação ao placebo (30%), com uma diferença média ajustada de 25,0% (IC 95%: 8,5 a 41,5; p-valor=0,0038) para a comparação entre placebo e todos os grupos de odevixibate (Figura 3). A melhora no escore de prurido foi observada já a partir da semana 4 de tratamento e mantida até a semana 24, com variação média no escore ObsRO de −1,11 no grupo odevixibate versus −0,25 no placebo nas semanas 21 a 24 (diferença média ajustada: −0,68; IC 95%: −1,25 a −0,11; p-valor=0,020). Adicionalmente, uma proporção maior de pacientes tratados com odevixibate alcançou variação clinicamente importante no escore ObsRO em comparação aos tratados com placebo na semana 24 (43% versus 11%, respectivamente).

Em análises adicionais de prurido, a proporção de avaliações positivas foi consistentemente maior no grupo odevixibate em comparação ao placebo quando consideradas separadamente as avaliações realizadas nos períodos da manhã, da noite e na análise combinada. De forma

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

complementar, avaliações baseadas em PRO também demonstraram maior proporção de respostas positivas no grupo tratado. Observou-se ainda que uma maior proporção de pacientes no grupo odevixibate apresentou resposta ao prurido em mais de 50% do tempo ao longo das 24 semanas, em comparação ao grupo placebo.

Figura 3. Proporção de avaliações positivas de prurido ao longo de 24 semanas.



Fonte: Thompson, 2022. (73) EP: erro padrão. Os p-valores foram estimados a partir das diferenças médias ajustadas pelo modelo, considerando as pontuações de *baseline* (manhã e noite, arredondadas) como covariáveis, e o grupo de tratamento e os fatores de estratificação (tipo de PFIC e faixa etária) como efeitos fixos. As barras de erro representam IC 95%.

O tratamento com odevixibate promoveu reduções numéricas nos níveis de ALT a partir do *baseline*, mas sem diferenças estatisticamente significativas quando comparadas ao placebo. Na semana 12, a variação da média foi de -20,5 U/L (DP:97,3) e 1,7 U/L (DP: 44,5) para os grupos odevixibate todas as doses e placebo, respectivamente, com diferença média ajustada entre os grupos de −2,1 U/L (IC 95%: −38,7 a 34,6; p-valor=0,91). Na semana 24, a variação da média foi de -26,7 U/L (DP: 79,1) no grupo odevixibate todas as doses e de 3,7 U/L (DP: 16,4) no grupo placebo, com uma diferença média de −14,8 U/L (IC 95%: −45,1 a 15,4; p-valor=0,33). Adicionalmente, nenhum paciente necessitou de intervenções mais invasivas, como interrupção cirúrgica da circulação entero-hepática ou transplante hepático durante o período do estudo. Embora o período de seguimento de 24 semanas seja insuficiente para avaliar esse desfecho de

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

forma definitiva em uma doença de curso progressivo, sua ausência em todos os grupos durante o estudo é consistente com o perfil de uma população com doença crônica, porém ainda em fase pré-terminal. A trajetória dos escores Z de altura e peso foi numericamente favorável ao grupo odevixibate em ambos os parâmetros avaliados em 24 semanas. Para o escore Z de altura, a variação a média a partir do *baseline* até a semana 24 foi de +0,03 (DP: 0,53) para o grupo odevixibate combinado e de -0,16 (DP: 0,36) para o grupo placebo, com diferença média ajustada pelo modelo de 0,24 (IC 95%: -0,05 a 0,53; p-valor=0,10). Já para o escore Z de peso, a variação a média a partir do *baseline* até a semana 24 foi de +0,22 (DP: 0,46) para o grupo odevixibate combinado e de +0,10 (DP: 0,35) para o grupo placebo, com diferença média ajustada pelo modelo de 0,18 (IC 95%: -0,08 a 0,44; p-valor=0,17).

O tratamento com odevixibate esteve associado a melhoras clinicamente relevantes em desfechos relacionados ao sono avaliados nas semanas 21 a 24. No início do estudo, o comprometimento do sono era expressivo em ambos os grupos: 82% dos pacientes do grupo odevixibate e 74% do grupo placebo precisavam de auxílio para dormir na maioria dos dias, 84% e 73% precisavam ser acalmados, e 73% e 58% dormiam com o cuidador. Ao final do período de tratamento, os pacientes do grupo odevixibate combinado apresentaram reduções nas três dimensões em comparação ao placebo: necessidade de auxílio para dormir (odevixibate todas as doses:-43% [DP: 51]; placebo: -3% [DP: 11]), no número de dias em que os pacientes precisaram ser acalmados (odevixibate todas as doses:-44% [DP: 49]; placebo: -8% [DP: 23]) e na frequência que dormiam com o cuidador (odevixibate todas as doses:-42% [DP: 46]; placebo: -5% [DP: 18]). Adicionalmente, o cansaço diurno (desfecho exploratório avaliado em escala de 0 a 4) também apresentou melhora numericamente superior no grupo odevixibate em relação ao placebo nas semanas 21 a 24 (variação média: −0,99 versus −0,49, respectivamente). No mais, não foram observadas diferenças consistentes entre os grupos quanto ao número de despertares noturnos, à ocorrência de sangramento associado ao ato de coçar ou ao uso de medicações para indução do sono, havendo ampla variabilidade nos valores observados. Dados provenientes de avaliações do PRO, embora limitados, sugeriram melhora na dificuldade para iniciar e manter o sono no grupo tratado com odevixibate.

O perfil de segurança do odevixibate no PEDFIC 1 foi globalmente favorável e consistente entre os grupos de dose. A frequência de evento adverso emergente do tratamento (EAET) foi similar entre os grupos (83% para odevixibate combinado, 83% para odevixibate 40 µg/kg por dia, 84% para odevixibate 120 µg/kg por dia e 85% para placebo), sendo a grande parte de intensidade leve ou moderada. A taxa de EAETs graves foi substancialmente inferior no grupo odevixibate

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

combinado (7%) em comparação ao grupo placebo (25%) (Tabela 9). Embora não testada formalmente como desfecho do estudo, essa diferença sugere que a ausência de tratamento efetivo está associada a maior carga de eventos adversos graves, provavelmente relacionados à história natural da própria doença colestática na ausência de controle terapêutico adequado. Na análise por dose, EAETs graves foram reportados em 16% dos pacientes do grupo odevixibate 120 µg/kg/dia e em 0% dos pacientes do grupo odevixibate 40 µg/kg/dia.

Os EAETs mais comuns foram diarreia ou evacuações frequentes (odevixibate: 31%; placebo: 10%), febre (odevixibate: 29%; placebo: 25%), infecção do trato respiratório superior (odevixibate: 19%; placebo: 15%), vômito (odevixibate: 17%; placebo: 0%), aumento de ALT (odevixibate: 14%; placebo: 5%) e aumento de bilirrubina sérica (odevixibate: 12%; placebo: 10%). A diarreia ou evacuações frequentes foi o EAET com maior assimetria entre os grupos e é consistente com o mecanismo de ação do odevixibate, pois o aumento da carga de ácidos biliares no cólon, podendo causar efeito secretagogo. Os eventos foram predominantemente de intensidade leve ou moderada, e apenas um paciente que recebeu a dose de 120 µg/kg/dia interrompeu o tratamento em decorrência de diarreia. Nenhum outro paciente necessitou de interrupção de tratamento por questões de tolerabilidade e nenhum paciente em nenhum dos grupos necessitou de redução de dose durante as 24 semanas do estudo. Vômito foi o segundo dado com maior assimetria entre os grupos, mas não foi identificado como EAET relacionado ao medicamento na análise de causalidade pelo investigador.

EAETs considerados relacionados ao medicamento pelo investigador ocorreram em 33% dos pacientes do grupo odevixibate combinado versus 15% no grupo placebo. Os EAETs relacionados ao medicamento mais frequentes foram aumento de ALT (10%), aumento de aspartato aminotransferase (AST) (7%), aumento de bilirrubina total (10%) e diarreia ou evacuações frequentes (10%), todos com frequências semelhantes entre os dois grupos de dose e sem padrão de agravamento dose-dependente. É relevante destacar que os aumentos de ALT, AST e bilirrubina relacionados ao medicamento foram manejados com interrupção temporária do tratamento nos casos indicados, sem que nenhum desses eventos resultasse em descontinuação permanente por razão hepática.

Nenhum paciente apresentou descompensação hepática como EAET e nenhuma morte ocorreu em nenhum dos grupos durante o período de 24 semanas. Nenhum paciente desenvolveu deficiência nova ou agravada de vitaminas lipossolúveis refratária à suplementação clínica recomendada. As alterações nos parâmetros bioquímicos, hematológicos e laboratoriais foram

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

geralmente pequenas e não consideradas clinicamente significativas, sem padrão de toxicidade sistêmica identificável ao longo das 24 semanas de tratamento.

Tabela 9. Desfechos de segurança.

n (%)	Placebo (N=20)	Odevixibate 40 µg/kg/dia (N=23)	Odevixibate 120 µg/kg/dia (N=19)	Odevixibate Todas as doses (N=42)
Qualquer EAET	17 (85)	19 (83)	16 (84)	35 (83)
Leve	6 (30)	11 (48)	8 (42)	19 (45)
Moderado	9 (45)	7 (30)	6 (32)	13 (31)
Severo	2 (10)	1 (4)	2 (11)	3 (7)
EAETsg raves	5 (25)	0	3 (16)	3 (7)
EAET que levaram à descontinuação do tratamento	0	0	1 (5)	1 (2)
EAETs relacionado ao fígado*	4 (20)	5 (22)	6 (32)	11 (26)
EAETs que ocorreram em ≥5% dos pacientes no geral, por termo preferencial				
Diarreia ou evacuações frequentes	2 (10)	9 (39)	4 (21)	13 (31)
Pirexia	5 (25)	7 (30)	5 (26)	12 (29)
Infecção do trato respiratório superior	3 (15)	3 (13)	5 (26)	8 (19)
Vômito	0	4 (17)	3 (16)	7 (17)
Aumento da ALT	1 (5)	3 (13)	3 (16)	6 (14)
Bilirrubina total aumentou	2 (10)	3 (13)	2 (11)	5 (12)
Dor abdominal	0	2 (9)	1 (5)	3 (7)
Aumento da AST	1 (5)	2 (9)	1 (5)	3 (7)
Aumento da fosfatase alcalina sanguínea	1 (5)	1 (4)	2 (11)	3 (7)
Nasofaringite	1 (5)	1 (4)	2 (11)	3 (7)
Prurido	1 (5)	2 (9)	1 (5)	3 (7)

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

Tosse	3 (15)	0	2 (11)	2 (5)
Infecção do trato urinário	3 (15)	1 (4)	1 (5)	2 (5)
Epistaxe	1 (5)	1 (4)	1 (5)	2 (5)
Infecção viral do trato respiratório superior	1 (5)	2 (9)	0	2 (5)
Deficiência de vitamina D	1 (5)	0	2 (11)	2 (5)
Aumento da creatina fosfoquinase no sangue	2 (10)	0	1 (5)	1 (2)
Gripe	2 (10)	0	1 (5)	1 (2)
Arranhar	2 (10)	1 (4)	0	1 (2)
Constipação	4 (20)	0	0	0
Irritação na pele	3 (15)	0	0	0
EAET relacionados a medicamentos	3 (15)	7 (30)	7 (37)	14 (33)
EAETs relacionados aos medicamentos que ocorreram em ≥5% dos pacientes no geral, por termo preferencial				
Aumento de ALT	1 (5)	2 (9)	2 (11)	4 (10)
Aumento de AST	1 (5)	2 (9)	1 (5)	3 (7)
Aumento da bilirrubina total	1 (5)	2 (9)	2 (11)	4 (10)
Diarreia ou movimentos intestinais frequentes	1 (5)	2 (9)	2 (11)	4 (10)

Fonte: Thompson, 2022. (73) n: número; EAET: evento adverso emergente do tratamento; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; ALP: fosfatase alcalina. *Os EAETs relacionados ao fígado mais comumente relatados foram aumento de ALT (7% [n=3/42] com odevixibate *versus* 0% [n=0/20] com placebo) e aumento da bilirrubina no sangue (5% [n=2/42] com odevixibate *versus* 5% [n=1/20] com placebo).

O conjunto desses dados caracteriza odevixibate como um medicamento com perfil de segurança adequado para uso em população pediátrica com doença hepática colestática grave. A ausência de eventos fatais, de descompensação ou toxicidade hepática relacionada ao tratamento, deficiência de vitaminas lipossolúveis e de necessidade de redução de dose, em combinação com uma taxa de EAETs graves inferior à observada no grupo placebo, configura

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

um balanço favorável que sustenta o uso do odevixibate como opção terapêutica de primeira linha em crianças com PFIC.

5.5.2 Análise 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 já que foram observadas algumas diferenças entre os grupos, o que leva à incerteza. Entretanto, essas características não foram utilizadas na estratificação da randomização, e por isso tal incerteza não foi suficiente para rebaixar a qualidade por risco de viés.

A qualidade da evidência não foi rebaixada por imprecisão por apresentar um tamanho amostral reduzido. Isso justificou-se por ser um estudo de doença ultrarrara, o que implica em uma dificuldade maior de se conduzir ECRs e inclusão de pacientes no estudo. Destaca-se que o tamanho amostral foi suficiente para que fossem detectadas diferenças entre os grupos.

Tabela 10. Classificação da qualidade das evidências.

Desfecho	Classificação
Resposta dos níveis ácidos biliares séricos	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Avaliações positivas de prurido	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Níveis de ALT	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Peso	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Altura	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Sono	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Segurança	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

Fonte: elaboração própria. ALT: alanina aminotransferase.

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

5.6 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 e estudos sem comparador ou que utilizou apenas a dose pós escalonamento). Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação adicional.

Estudo PEDFIC 2

Thompson, 2023 – análise *interina* do estudo PEDFIC 2

Thompson *et al.*, 2023 (74) publicaram resultados interinos do estudo PEDFIC 2 (data de corte em 15 de julho de 2020), um estudo de extensão aberto em andamento que avalia a eficácia e a segurança em longo prazo do odevixibate em pacientes com PFIC.

O estudo incluiu duas coortes com perfis distintos. Na coorte 1 incluiu-se pacientes com PFIC com mutações de *FIC1* e *BSEP*, idades entre 0,5 e 18 anos e com período completo do tratamento de 24 semanas no estudo PEDFIC 1 ou que iniciaram o tratamento precocemente por percepção de ausência de melhora ou sintomas intoleráveis. Essa coorte foi subdividida em duas subcoortes com perfis de exposição distintos: a subcoorte 1A, composta por pacientes que receberam odevixibate no PEDFIC 1 e que portanto, acumularam até 48 semanas de exposição cumulativa ao medicamento até a data de corte; e a subcoorte 1B, composta por pacientes que receberam placebo no PEDFIC 1 e iniciaram odevixibate apenas no PEDFIC 2, representando até 24 semanas de exposição ao medicamento e permitindo a avaliação de início de resposta em pacientes virgens de tratamento ativo. A coorte 2, por sua vez, foi composta por novos pacientes recém-incluídos, de qualquer faixa etária e com qualquer mutação relacionada a PFIC, expandindo o corpo de evidências para além dos subtipos genéticos estudados no ensaio pivotal e permitindo a avaliação exploratória do efeito do odevixibate em outros subtipos geneticamente confirmados.

O PEDFIC 2 foi estruturado por um período de triagem e por um período de tratamento de 72 semanas. O período de triagem aplicou-se exclusivamente à coorte 2, com duas visitas presenciais antes da primeira dose, totalizando um período de triagem de até oito semanas. Para os pacientes da coorte 1, não houve período de triagem formal: a primeira visita do PEDFIC 2 coincidiu diretamente com a visita de fim de tratamento do PEDFIC 1, assegurando

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

continuidade terapêutica e permitindo a avaliação de exposição cumulativa de até 48 semanas para os pacientes da subcoorte 1A.

Durante o período de tratamento de 72 semanas, todos os pacientes receberam odevixibate 120 µg/kg/dia como dose padrão. Essa escolha reflete o resultado do PEDFIC 1, onde os dois grupos de dose (40 e 120 µg/kg/dia) demonstraram eficácia comparável nos desfechos primários, sem diferença estatisticamente significativa entre eles, e a decisão clínica e regulatória de maximizar a probabilidade de resposta sustentada no contexto de um estudo de extensão de longo prazo. A dose poderia ser reduzida para 40 µg/kg/dia após pelo menos uma semana de tratamento por questões de tolerabilidade, com retorno à dose de 120 µg/kg/dia tão logo fosse considerado clinicamente adequado. Ao término do período de 72 semanas, os pacientes podiam optar por continuar em uma extensão opcional de tratamento ou retornar para uma visita de seguimento quatro semanas após o encerramento do medicamento do estudo.

Considerou-se elegíveis pacientes com PFIC geneticamente confirmada, níveis elevados de ácidos biliares séricos (≥100 µmol/L) e prurido significativo, definido como escore ≥2 no instrumento PRUCISION, avaliado pelo cuidador via ObsRO ou pelo próprio paciente via PRO. A expansão dos critérios de elegibilidade para qualquer subtipo de PFIC geneticamente confirmado representa uma diferença fundamental em relação ao PEDFIC 1. Essa ampliação permite avaliar o efeito do odevixibate em subtipos além dos estudados no ensaio pivotal, reforçando que o mecanismo de ação do odevixibate, centrado na interrupção da reabsorção ileal de ácidos biliares, opera sobre o eixo fisiopatológico comum da colestase pediátrica de origem genética com transporte biliar residual preservado. Foram excluídos pacientes com variações patológicas conhecidas do gene *ABCB11* que resultaram na ausência completa da proteína BSEP funcional, critério de exclusão mantido em relação ao PEDFIC 1. Para os pacientes da coorte 2 (novos pacientes recrutados diretamente no PEDFIC 2), o critério de ácidos biliares séricos ≥100 µmol/L foi verificado ativamente durante o período de triagem, assegurando que a população do PEDFIC 2 manteve o nível de rigor de seleção do ensaio pivotal e é comparável em termos de carga de doença ao *baseline*.

Os desfechos primários do estudo completo foram variação da média a partir do *baseline* até a média dos valores das semanas 70 e 72 nos níveis de ácidos biliares séricos e a proporção de avaliações positivas de prurido em nível individual (escore de coceira ≤1 ou redução ≥1 ponto em relação ao *baseline* do estudo PEDFIC 2) ao longo do período de 72 semanas. Nessa análise interina, os desfechos foram avaliados em janelas temporais correspondentes às primeiras 24

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

semanas do PEDFIC 2: os níveis de ácidos biliares séricos foram avaliados nas semanas 22 a 24, e a proporção de avaliações positivas de prurido foi avaliada ao longo do primeiro período de 24 semanas do estudo.

Os desfechos secundários e exploratórios avaliados incluíram as variações das médias dos níveis de ácidos biliares séricos em intervalos adicionais às semanas 22 a 24; variações das médias dos escores de prurido ao longo do tempo. Para o desfecho de resposta de ácidos biliares séricos, foram utilizados dois conjuntos de critérios: o critério pré-especificado do PEDFIC 1 (redução ≥70% em relação ao *baseline* ou nível ≤70 µmol/L) e os limiares baseados nos dados do consórcio NAPPED (10,38), que predizem sobrevida com fígado nativo de longo prazo (níveis inferiores a 65 µmol/L para pacientes com PFIC1 e inferiores a 102 µmol/L para pacientes com PFIC2). Os efeitos do odevixibate sobre marcadores de colestase e doença hepática (ALT, AST e bilirrubina total) e sobre parâmetros de crescimento (escores Z de altura e peso) foram avaliados como desfechos exploratórios, complementando a avaliação iniciada no PEDFIC 1. Os efeitos sobre parâmetros de sono, necessidade de derivação biliar cirúrgica e transplante hepático também foram avaliados como desfechos exploratórios pré-especificados. Um total de 69 pacientes foram incluídos no estudo, com 53 oriundos do estudo PEDFIC 1 (34 na subcoorte 1A, que havia recebido odevixibate no PEDFIC 1, e 19 na subcoorte 1B, que havia recebido placebo) e 16 pacientes recém-inscritos (coorte 2). A taxa de continuidade no tratamento foi elevada: 64 de 69 pacientes (93%) estavam em tratamento ativo na data de corte, refletindo a aceitabilidade e a tolerabilidade do odevixibate em um estudo de extensão de longo prazo. A mediana de exposição ao odevixibate foi de 43,1 semanas na subcoorte 1A (qualquer dose de odevixibate no PEDFIC 1), 36,1 semanas na subcoorte 1B (receberam placebo no PEDFIC 1) e 19,4 semanas na coorte 2, iniciada posteriormente. Para os pacientes da subcoorte 1A, a exposição cumulativa ao odevixibate desde o início do PEDFIC 1 atingiu até 48 semanas na data de corte, representando o maior período de tratamento acumulado à época da análise interina. Na análise interina, 25 pacientes da coorte 1A, 11 da coorte 1B e cinco da coorte 2 apresentavam ≥24 semanas de exposição ao tratamento.

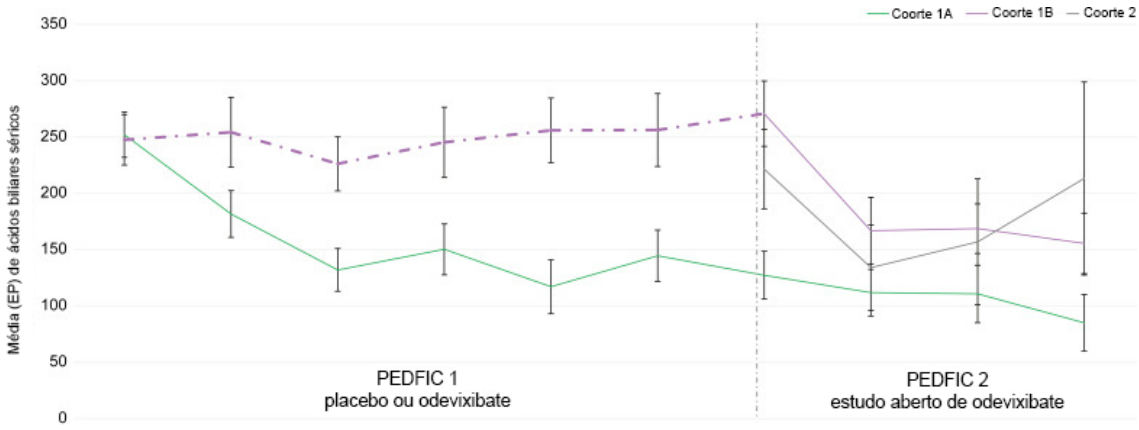
Quatro pacientes descontinuaram o tratamento até a data de corte. Na coorte 1, três pacientes interromperam o estudo: um por retirada de consentimento, um por evento adverso de colestase com subsequente necessidade de derivação biliar cirúrgica, e um por transplante hepático eletivo. Na coorte 2, um paciente descontinuou por retirada de consentimento associada a pancreatite aguda com histórico prévio de pancreatite crônica, não atribuída ao tratamento. Nenhuma descontinuação foi considerada relacionada ao odevixibate.

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

Na subcoorte 1A, observou-se redução significativa e clinicamente relevante dos níveis de ácidos biliares séricos entre o *baseline* do PEDFIC 1 e as semanas 22 a 24 do PEDFIC 2, com variação da média de −201 µmol/L (EP: 38; IC 95%: −281 a −121; p<0,0001), representando o efeito cumulativo de até 48 semanas de tratamento contínuo com odevixibate. Essa redução é particularmente relevante quando interpretada à luz dos limiares estabelecidos pelo consórcio NAPPED como preditores de sobrevida com fígado nativo de longo prazo (>65 µmol/L para PFIC1 e inferiores a 102 µmol/L para PFIC2). Nesse contexto, 55% dos pacientes da subcoorte 1A atingiram esses limiares entre o *baseline* do PEDFIC 1 e a semana 24 do PEDFIC 2. Adicionalmente, 53% dos pacientes da mesma subcoorte atingiram o critério de resposta pré-especificado do PEDFIC 1 (redução ≥70% ou nível ≤70 µmol/L) no mesmo período. Ao final do PEDFIC 1, a redução média de ácidos biliares séricos no grupo odevixibate combinado era de −114,3 µmol/L, demonstrando que o efeito terapêutico não apenas se sustentou, mas se aprofundou progressivamente com o tratamento prolongado.

Nas coortes 1B e 2, também foram observadas reduções nos ácidos biliares séricos nas semanas 22 a 24 do PEDFIC 2, com variações médias a partir dos respectivos *baselines* de −144 µmol/L (EP: 49) e −104 µmol/L (EP: 39), respectivamente, sugerindo efeito consistente do tratamento, a partir de análise descritiva (Figura 4).

Figura 4. Alteração nos níveis séricos de ácidos biliares durante o estudo PEDFIC 1 e até a semana 24 do estudo PEDFIC 2.



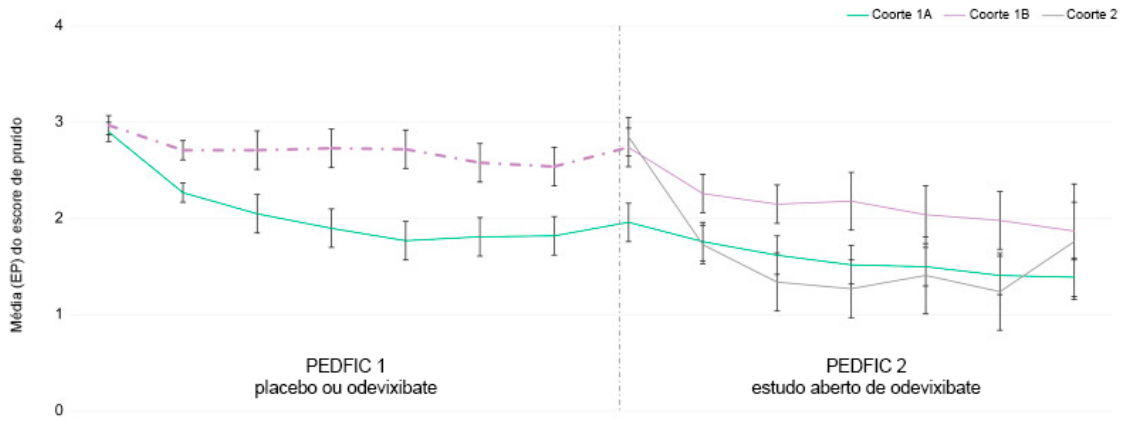
	PEDFIC 1	PEDFIC 1	PEDFIC 1	PEDFIC 1	PEDFIC 1	PEDFIC 1	PEDFIC 2	PEDFIC 2	PEDFIC 2	PEDFIC 2
Paciente na	*Baseline*	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Semana 18	Semanas 22-24	*Baseline*	Semana 4	Semana 12	Semanas 22-24
Coorte 1A	42	40	37	36	26	34	34	31	26	21
Coorte 1B	20	20	18	17	16	15	19	16	15	11
Coorte 2	–	–	–	–	–	–	16	13	12	5

Fonte: Thompson, 2023. (74) EP: erro padrão.

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

O desfecho primário de prurido foi avaliado por meio da proporção de avaliações positivas ao longo das primeiras 24 semanas do PEDFIC 2, com resultados que refletem perfis de resposta distintos entre as coortes em função de seus diferentes pontos de partida. A proporção média de avaliações positivas de prurido foi de 33% (EP: 7) na coorte 1A. Observou-se redução significativa da variação da média do escore de prurido mensal na escala ObsRO a partir do *baseline* do PEDFIC 1 até as semanas 21 a 24 do PEDFIC 2 (−1,6 pontos [EP: 0,2; IC 95%: −2,0 a −1,1]; p-valor<0,0001), demonstrando que o benefício sobre o prurido não apenas se manteve, mas se aprofundou progressivamente com a continuidade do tratamento, em paralelo ao padrão observado para os ácidos biliares séricos (Figura 5). Nas subcoortes 1B e 2 as proporções de avaliações positivas foram de 56% (EP: 11) e 62% (EP: 20), respectivamente, valores consistentes com os observados no PEDFIC 1 para pacientes virgens de tratamento ativo.

Figura 5. Alteração nos escores de prurido durante o estudo PEDFIC 1 e até a semana 24 do estudo PEDFIC 2.



	PEDFIC 1	PEDFIC 1	PEDFIC 1	PEDFIC 1	PEDFIC 1	PEDFIC 1	PEDFIC 1	PEDFIC 2	PEDFIC 2	PEDFIC 2	PEDFIC 2	PEDFIC 2	PEDFIC 2	PEDFIC 2
Paciente na	*Baseline*	Semanas 1-4	Semanas 5-8	Semanas 9-12	Semanas 13-16	Semanas 17-20	Semanas 21-24	*Baseline*	Semanas 1-4	Semanas 5-8	Semanas 9-12	Semanas 13-16	Semanas 17-20	Semanas 21-24
Coorte 1A	42	42	41	41	35	36	35	34	33	33	29	28	26	26
Coorte 1B	20	20	20	20	17	15	14	19	18	17	16	16	13	11
Coorte 2	–	–	–	–	–	–	–	15	15	14	13	11	8	5

Fonte: Thompson, 2023. (74) EP: erro padrão.

Pacientes incluídos na coorte 1A apresentaram aumentos estatisticamente significativos nos escores Z de altura e peso a partir do *baseline* do PEDFIC 1 até a semana 24 do PEDFIC 2, após até 48 semanas de tratamento contínuo com odevixibate. Para o escore Z de altura, essa variação foi de +0,4 (EP: 0,1; IC 95%: 0,1 a 0,7; p-valor=0,02), e para o escore Z de peso também foi de +0,4 (EP: 0,2; IC 95%: 0,0 a 0,7; p-valor=0,03), indicando ganho de crescimento ao longo

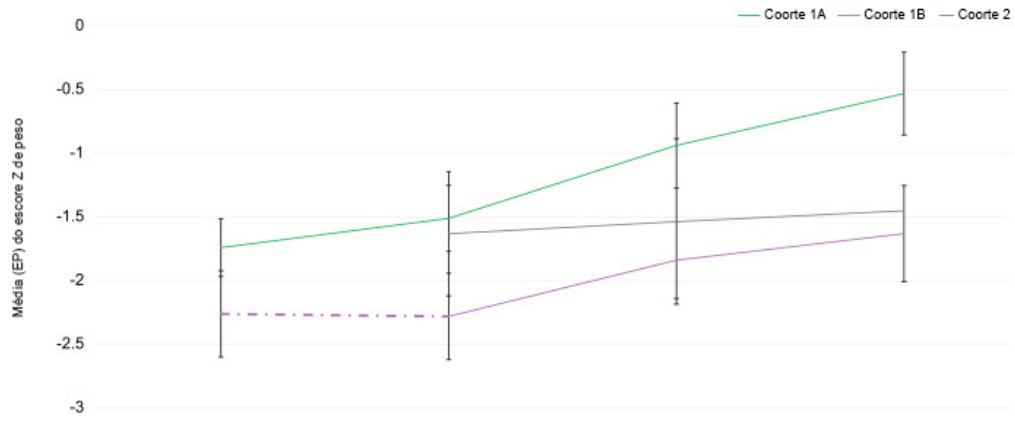
CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

do período avaliado. Esses resultados demonstram que o efeito do odevixibate sobre o crescimento se torna estatisticamente evidente com o tratamento prolongado, um padrão consistente com o impacto esperado da redução progressiva da carga colestática sobre o estado nutricional e o desenvolvimento somático da criança.

Nas coortes 1B e 2, também foram observados aumentos nas variações das médias nos escores Z de altura e peso após o início do tratamento com odevixibate, sugerindo tendência consistente de benefício sobre o crescimento. (Figura 6).

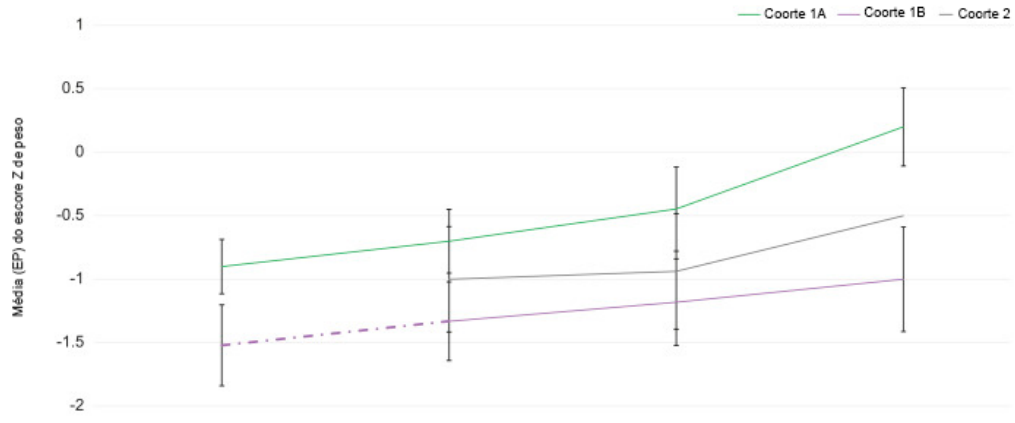
Figura 6. Efeitos do odevixibate na altura (A) e no peso (B) desde o início do estudo PEDFIC 1 até a semana 24 do estudo PEDFIC 2.

A



	PEDFIC 1	PEDFIC 2	PEDFIC 2	PEDFIC 2
Paciente na	*Baseline*	*Baseline*	Semana 12	Semana 24
Coorte 1A	42	34	25	18
Coorte 1B	20	19	15	9
Coorte 2	–	14	10	1

B



	PEDFIC 1	PEDFIC 2	PEDFIC 2	PEDFIC 2
Paciente na	*Baseline*	*Baseline*	Semana 12	Semana 24
Coorte 1A	42	34	25	19
Coorte 1B	20	19	15	9
Coorte 2	–	14	10	1

Fonte: Thompson, 2023. (74) EP: erro padrão.

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

O tratamento com odevixibate foi associado à melhora sustentada dos parâmetros de sono ao longo do PEDFIC 2, com padrão de resposta consistente entre as coortes e magnitude proporcional ao grau de comprometimento do sono ao início do tratamento em cada grupo. Na subcoorte 1A, observou-se continuidade dos benefícios já iniciados no PEDFIC 1, com reduções adicionais na porcentagem de dias em que os pacientes necessitaram de ajuda para adormecer (−12% [EP: 5%]), serem acalmados (−10% [EP: 5%]) ou dormirem com o cuidador (−5% [EP: 5]). Na subcoorte 1B (ajuda para adormecer: −25% [EP: 12%]; serem acalmados: −18% [EP: 14%]; dormir com o cuidador: −10% [EP: 10%]) e na coorte 2 (−53% [EP: 18%], −21% [EP: 23%] e −23% [EP: 19%], respectivamente) também foram observadas melhorias nesses parâmetros, com reduções mais expressivas, particularmente na coorte 2, um padrão compatível com o início de tratamento efetivo em pacientes com doença ativa e carga sintomática sem controle prévio. O conjunto desses dados demonstra que o benefício do odevixibate sobre o sono se mantém com o tratamento prolongado em pacientes com exposição prévia ao medicamento e emerge de forma expressiva em pacientes que iniciam o tratamento.

Durante o PEDFIC 2, todos os pacientes que atingiram critério de resposta de ácidos biliares séricos durante o tratamento permaneceram com fígado nativo no período avaliado. Em análise suplementar, todos os pacientes com redução ≥1 ponto no escore de prurido aos 6 meses também permaneceram livres de transplante no mesmo período. Dois pacientes (3% do total de 69 pacientes tratados no estudo), foram submetidos a intervenções cirúrgicas motivadas pela ausência de melhora do prurido: um à derivação biliar cirúrgica na semana 37 e outro a transplante hepático eletivo na semana 19. Nenhum dos dois havia atingido critério de resposta de ácidos biliares séricos antes da intervenção. Esses achados são consistentes com o racional de que a resposta bioquímica e sintomática precoce ao odevixibate pode ter implicações prognósticas sobre a preservação do fígado nativo.

Os marcadores de colestase e função hepática (desfechos exploratórios do PEDFIC 2) foram avaliados pela variação média a partir do *baseline* até a semana 24 do estudo, com resultados que demonstram padrão geral de melhora ou estabilização dos parâmetros hepáticos com o tratamento prolongado. Na subcoorte 1A foram observadas reduções em todos os marcadores avaliados: ALT sérica: -27 U/L (EP: 23); AST sérica: -15 U/L (EP: 10); bilirrubina total: -0,2 mg/dL (EP: 0,1). Esses resultados complementam os dados do PEDFIC 1, onde a redução média de ALT ao final de 24 semanas era de −20,5 U/L. A trajetória de redução progressiva de ALT da subcoorte 1A (de −20,5 U/L no PEDFIC 1 para −27 U/L na semana 24 do PEDFIC 2), após até 48 semanas de

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

tratamento cumulativo é consistente com um efeito hepatoprotetor que se aprofunda com a continuidade do tratamento.

Na subcoorte 1B, o padrão foi parcialmente distinto: AST sérica e bilirrubina total apresentaram reduções de −1,7 U/L (EP: 6) e −1,6 mg/dL (EP: 1,3), respectivamente, enquanto a ALT sérica apresentou elevação média de +16 U/L (EP: 21). Como os pacientes da subcoorte 1B iniciaram odevixibate no PEDFIC 2 após 24 semanas de placebo, seu padrão replica as condições dos pacientes virgens de tratamento no PEDFIC 1, onde a redução de ALT também não foi demonstrada em 24 semanas. Em conjunto, os dados das subcoortes 1A e 1B evidenciam que é necessário um tratamento mais prolongado para que o benefício sobre os parâmetros hepáticos se torne evidente. Na coorte 2 também foram observadas reduções em todos os marcadores: ALT sérica: -10 U/L (EP: 31); AST sérica: -7,8 U/L (EP: 16)]; bilirrubina total: -0,2 mg/dL (EP: 0,5].

O perfil de segurança do odevixibate no PEDFIC 2 foi consistente com o observado no PEDFIC 1, sem identificação de novos sinais de segurança com o tratamento prolongado. Entre as semanas zero e 24, EAETs foram reportados em 72% dos pacientes no total, com variação entre as coortes: 82% na subcoorte 1A, 74% na subcoorte 1B e 50% na coorte 2. Dos 50 pacientes que apresentaram pelo menos um EAET, 45 tiveram eventos de intensidade leve a moderada. Nenhum EAET grave foi reportado entre os pacientes com maior tempo de exposição cumulativa ao odevixibate (subcoorte 1A), enquanto EAETs graves ocorreram em 16% e 6% dos pacientes na subcoorte 1B e coorte 2, respectivamente. Todos os EAETs graves foram avaliados como não relacionados ao odevixibate pelo investigador.

Os EAETs mais frequentes na análise interina do PEDFIC2 foram consistentes com o observado no PEDFIC 1 e sem novos eventos: infecção do trato respiratório superior (20%), pirexia (19%), tosse (15%), aumento da bilirrubina sérica (13%) e diarreia (12%). Aproximadamente 29% dos pacientes apresentaram EAETs considerados relacionados ao odevixibate, sem ocorrência de eventos graves atribuídos ao tratamento. Reduções de dose (de 120 para 40 µg/kg/dia) foram necessárias em três pacientes, sendo dois casos devido a elevação de transaminases e/ou bilirrubina e, em um caso, constipação (Tabela 11). Nenhuma dessas reduções resultasse em descontinuação permanente por razão relacionada ao medicamento.

A descontinuação do tratamento por EAETs ocorreu em três pacientes (4% do total), todos por eventos não considerados relacionados ao odevixibate, incluindo colestase, pancreatite aguda em paciente com histórico prévio e quadro clínico associado a esplenomegalia, icterícia, hipofagia e perda de peso.

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

Não houve caso de deficiência nova ou agravada de vitaminas lipossolúveis refratária à suplementação clínica recomendada e evento de descompensação hepática relacionado ao medicamento. Nenhuma morte ocorreu durante o período avaliado. O conjunto desses dados confirma que o perfil de segurança do odevixibate permanece favorável com o tratamento prolongado, sem evidência de toxicidade cumulativa ou surgimento de novos sinais de segurança além dos já documentados no ensaio pivotal.

Tabela 11. Desfechos de segurança.

N (%)	Coorte 1		Coorte 2 (n=16)
	Coorte 1A (n=34)	Coorte 1B (n=19)	
Qualquer EAET	28 (82)	14 (74)	8 (50)
Leve	17 (50)	6 (32)	2 (13)
Moderado	10 (29)	7 (37)	3 (19)
Grave	1 (3)	1 (5)	3 (19)
EAETs da diarreia	7 (21)	1 (5)	0
EAETs relacionados ao medicamento	10 (29)	5 (26)	5 (31)
EAETs graves	0	3 (16)	1 (6)
EAETs que levaram à descontinuação	0	1 (5)	2 (13)
EAETs relacionados ao medicamento que ocorreram em ≥5% dos pacientes no geral, por termo preferencial			
Aumento de ALT	1 (3)	1 (5)	2 (13)
Aumento de bilirrubina no sangue	3 (9)	2 (11)	2 (13)

Fonte: Thompson, 2023. (74) EAET: evento adverso emergente do tratamento; ALT: alanina aminotransferase.

Thompson, 2024 – análise adicional do estudo PEDFIC 2

Thompson *et al.,* 2024 (75) publicaram, como resumo de congresso, uma análise adicional do estudo PEDFIC 2 com o objetivo de reportar a eficácia e segurança em longo prazo do uso de odevixibate em pacientes com PFIC em maior tempo de seguimento, com data de corte em 15 de fevereiro de 2024.Todos os pacientes receberam odevixibate em dose de 120 µg/kg/dia por até 72 semanas, com um período e extensão opcional. Os dados de eficácia foram derivados do

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

PEDFIC 2, com os desfechos já descritos previamente na análise interina (74). Foram incluídos 116 pacientes, 37 pacientes na coorte 1A, 19 na coorte 1B e 60 na coorte 2 dos quais 83 (72%) haviam completado 1,4 anos de uso de odevixibate, ou seja, 72 semanas. A mediana da duração do tratamento foi de 98,9 semanas (amplitude: 4,3 a 248,7), cerca de dois anos. Os resultados para a subcoorte 1A foram apresentados para 96 semanas enquanto os para as coortes 1B e 2 para 72 semanas.

Os dados de eficácia demonstram aprofundamento progressivo do efeito terapêutico sobre o eixo fisiopatológico central da doença com a continuidade do tratamento. As variações médias nos níveis de ácidos biliares séricos foram de −166,93 µmol/L na subcoorte 1A após 96 semanas, −104,00 µmol/L na subcoorte 1B e −57,97 µmol/L na coorte 2 após 72 semanas. As taxas de resposta para essas respectivas coortes foram de 58%, 23% e 45%., respeitando-se os diferentes intervalos de análise.

Para o desfecho de prurido, a variação média do escore de gravidade foi de −1,98 na subcoorte 1A após 96 semanas, −1,55 na coorte 2 e −1,04 na subcoorte 1B após 72 semanas. As taxas de resposta de prurido foram de 88% na subcoorte 1A, 61% na coorte 2 e 42% na subcoorte 1B. Os valores são superiores aos observados na análise interina e ao final do PEDFIC 1, confirmando o padrão de benefício cumulativo sobre o prurido com o uso prolongado. Ainda, observou-se melhora nos parâmetros de sono e crescimento (peso e altura) ao longo do tempo com o uso de odevixibate, consistentes com os dados já reportados na análise interina do PEDFIC2.

Na análise de segurança, que inclui pacientes com até 4,2 anos de exposição cumulativa ao odevixibate, as proporções de pacientes com EAETs foram de 100%, 95% e 95% para as coortes 1A, 1B e 2, respectivamente, totalizando 95% do conjunto de pacientes. A maioria dos EAETs foram de gravidade leve a moderada e resolvida ao final do estudo. As frequências de EAETs graves foram de 19%, 26% e 38% para as coortes 1A, 1B e 2, respectivamente, sendo de 30% para o total. Não foram reportados óbitos durante o estudo.

Thompson, 2022 – análise de sobrevida do fígado nativo

Thompson *et al.,* 2022 (76), publicaram como resumo de congresso uma análise agrupada dos estudos PEDIFIC 1 e PEDFIC 2 para a avaliar a sobrevida o fígado nativo em pacientes tratados com odevixibate estratificados por grau de resposta bioquímica aos seis meses de tratamento.

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

A data de corte da análise foi 31 de janeiro de 2022, um horizonte de seguimento de até 156 semanas (em torno de 3 anos) após a primeira dose de odevixibate.

Os 98 pacientes avaliados foram classificados em três grupos com base na variação dos níveis de ácidos biliares séricos aos seis meses de tratamento. Respondedores foram definidos como aqueles com redução ≥70% em relação ao *baseline* ou nível ≤70 µmol/L (n=35; 36%); respondedores parciais tiveram redução ≥30% e <70% (n=14; 14%); e não respondedores foram definidos como pacientes com redução <30%, ou que foram submetidos a transplante hepático, ou que descontinuaram o tratamento antes de completar seis meses de uso (n=49; 50%).

Os resultados de sobrevida com fígado nativo demonstram uma associação direta entre o grau de resposta bioquímica e a preservação do fígado nativo ao longo de até 156 semanas. No grupo de respondedores, 100% dos pacientes permaneceram livres de transplante hepático durante o período de seguimento (p-valor=0,0050 versus não respondedores, teste log-rank). No grupo de respondedores parciais, 13 de 14 pacientes (92,9%) permaneceram livres de transplante, indicando que mesmo reduções parciais de ácidos biliares séricos conferem benefício clínico significativo sobre a preservação do fígado nativo. No grupo de não respondedores, 8 de 49 pacientes foram submetidos a transplante hepático, resultando em uma taxa de sobrevida com fígado nativo de 83,7%. De forma consistente, todos os pacientes com redução ≥1 ponto no escore de prurido aos seis meses também permaneceram livres de transplante ao longo de até três anos de seguimento (p-valor=0,0051 versus não respondedores).

Hansen, 2023 – análise comparativa entre os estudos PEDFIC 1 e PEDFIC 2 e grupo controle de base de dados

Hansen *et al.,* 2023 (77), publicaram como resumo de congresso uma análise comparativa entre os pacientes tratados com odevixibate no estudo PEDFIC 1 e PEDFIC 2 e um grupo controle oriundo da base de dados NAPPED. O objetivo foi comparar entre os grupos os seguintes desfechos clínicos: cirurgia de derivação biliar, transplante hepático e óbito.

Foram usados os dados do estudo PEDFIC 1 completo e os dados do PEDIFIC 2 ainda em andamento, extraídos em 31 de janeiro de 2022. Os dados da base NAPPED foram extraídos em 23 de fevereiro de 2020. Todos os pacientes apresentavam mutações nos genes relacionados a PFIC e não tinham histórico de cirurgias. A seleção da coorte NAPPED utilizou os critérios de elegibilidade dos estudos ensaios clínicos PEDFIC, e a comparação entre os grupos foi ajustada

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

por ponderação por escore de propensão para minimizar diferenças nas características basais. Foram incluídos 69 pacientes no grupo odevixibate e 80 no grupo controle, com mediana de duração de estudo no grupo controle de 22,6 meses (amplitude: 1,9 a 39,2).

O desfecho primário foi sobrevida livre de eventos, definida como tempo até a primeira ocorrência de cirurgia de derivação biliar, transplante hepático ou óbito. Os desfechos secundários foram: sobrevida livre de cirurgia de derivação biliar (tempo até primeira ocorrência de cirurgia ou óbito), sobrevida com fígado nativo (tempo até primeira ocorrência de transplante hepático ou óbito), sobrevida global (tempo até óbito).

A sobrevida livre de eventos foi significativamente maior no grupo odevixibate. A frequência de eventos foi de seis de 69 pacientes (9%) no grupo odevixibate versus 44 de 80 pacientes (55%) no grupo controle, com risco de evento composto 80% menor no grupo intervenção que no grupo comparador em estimativa ponderada por escore de propensão (*hazard ratio* (HR): 0,20 [IC 95%: 0,09 a 0,45]; p-valor=0,0016).

Os desfechos secundários foram consistentes com o desfecho primário. Para a sobrevida livre de cirurgia de derivação biliar a frequência de eventos foi de 2% no grupo odevixibate e de 39% no grupo controle, com risco 87% menor no grupo tratado (HR: 0,13 [IC 95%: 0,04 a 0,39]; p-valor=0,0023). Para a sobrevida com fígado nativo, a frequência de eventos foi de 6% no grupo odevixibate versus 26% no grupo controle, com risco 67% menor no grupo tratado (HR: 0,33 [IC 95%: 0,11 a 1,03]; p-valor=0,0900). Embora esse resultado não tenha atingido significância estatística formal, como provável reflexo do número limitado de eventos de transplante hepático disponíveis para análise, a direção e a magnitude do efeito são consistentes com os demais desfechos. Para a sobrevida global, não foram reportados óbitos entre os pacientes que receberam odevixibate, enquanto 5% dos pacientes do grupo comparador alcançaram o desfecho durante o período avaliado (HR: 0 [IC 95%: 0 a não estimável]; p=0,0845).

No conjunto, os resultados desta análise comparativa, ainda que interpretados com a cautela metodológica adequada (desenho não randomizado e comparação com controles históricos externos) são consistentes com o corpo de evidências do programa clínico PEDFIC e reforçam que o tratamento com odevixibate está associado a benefícios clínicos de longo prazo em pacientes com PFIC, incluindo redução expressiva da necessidade de intervenções cirúrgicas e preservação do fígado nativo em comparação à história natural da doença não tratada farmacologicamente.

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-utilidade de Bylvay® (odevixibate) no tratamento de pacientes com seis meses ou mais de idade com PFIC.

A avaliação econômica foi conduzida conforme as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, de 2025, (78) e com *o Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS*) Task Force Report*, (79) da *The International Society for Health Economics and Outcomes Research* (ISPOR). Para isso, foi elaborada uma análise de custo-utilidade, com modelo de Markov, no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). As principais características da análise desenvolvida estão apresentadas na Tabela 12.

Tabela 12. Características do estudo desenvolvido.

População-alvo	Pacientes com seis meses ou mais de idade com PFIC
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Bylvay® (odevixibate)
Comparadores	Padrão de tratamento
Horizonte temporal	*Life-time*
Medidas de efetividade	QALY
Taxa de desconto	Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos
Estimativa de custos	Foram considerados os custos médicos diretos
Moeda	Real (R$)
Tipo de modelo	Análise de Custo-utilidade
Tipo de modelagem	Modelo de Markov
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e análise de sensibilidade probabilística – Método de Monte Carlo

Fonte: Elaboração própria. PFIC: Colestase intra-hepática familiar progressiva; QALY: Anos de vida ajustados pela qualidade.

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

6.2 Métodos

6.2.1 População de interesse

Pacientes com 6 meses ou mais de idade com PFIC.

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 2025. (78)

6.2.3 Intervenção e comparadores

A intervenção considerada na análise de custo-utilidade foi o Bylvay® (odevixibate).

O comparador adotado na análise corresponde ao melhor suporte clínico disponível, considerando a ausência de terapias farmacológicas com a mesma indicação formalmente incorporadas ao SUS para pacientes com PFIC. No contexto clínico atual, o manejo desses pacientes baseia-se predominantemente em intervenções de suporte, frequentemente utilizadas em condições off-label e/ou sem aprovação regulatória no Brasil para essa indicação específica, além de apresentarem limitações quanto à robustez das evidências de eficácia.

Nesse cenário, e de forma conservadora, não foram incorporados custos farmacológicos associados ao comparador. Essa decisão se fundamenta na elevada heterogeneidade das práticas assistenciais e na incerteza quanto aos custos efetivamente incorridos no contexto do SUS, evitando, assim, a potencial superestimação dos custos do comparador e contribuindo para a robustez das estimativas da análise econômica.

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

6.2.4 Taxa de desconto

Tanto os custos quanto os desfechos foram ajustados para o valor presente, utilizando-se uma taxa de desconto anual de 5%, conforme recomendado pelas diretrizes metodológicas para avaliações econômicas em saúde no Brasil. (78)

6.2.5 Horizonte temporal

O modelo considerou os custos e desfechos clínicos ao longo de um horizonte temporal de toda a vida (*lifetime*), de modo a capturar integralmente as implicações econômicas e clínicas associadas às alternativas avaliadas. (78)

6.2.6 Desfechos considerados no modelo

Como desfecho primário, foram considerados os benefícios clínicos em termos de Anos de Vida Ajustados por Qualidade (QALY) e a Relação de Custo-utilidade Incremental (RCUI) da incorporação de Bylvay® (odevixibate) para o tratamento de pacientes com seis meses ou mais de idade com PFIC.

6.2.7 Modelo econômico

A avaliação econômica foi estruturada por meio de um modelo de Markov composto por sete estados de saúde. Os estados de saúde modelados representam os principais eventos associados à progressão da PFIC. A progressão da resposta aos ácidos biliares séricos (sBA) e dos sintomas de prurido refletem o agravamento da doença hepática e determina tanto a perda de resposta ao tratamento quanto a velocidade de progressão para intervenção cirúrgica e transplante.

De acordo com especialistas clínicos, o acúmulo dos sBA e como consequência o prurido constitui as principais indicações para intervenção cirúrgica e transplante, especialmente em crianças pequenas, sendo frequente a progressão para cirurgia antes do estágio terminal da doença hepática. A derivação biliar externa parcial (PEBD) e o transplante hepático (TH) representam os eventos mais relevantes na trajetória dos pacientes com PFIC, considerando custos, impacto na qualidade de vida e risco de mortalidade.

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

A resposta aos ácidos biliares séricos (sBA) está associada a uma resposta correspondente em prurido, bem como à redução da progressão para PEBD e/ou TH. No entanto, conforme evidenciado no estudo PEDFIC 1 (73), pacientes podem apresentar resposta em prurido na ausência de resposta em sBA. O mecanismo fisiopatológico do prurido colestático permanece incompletamente elucidado, sendo os ácidos biliares elevados considerados os principais mediadores diretos ou indiretos do sintoma. (51) Adicionalmente, níveis elevados de autotaxina, enzima sérica responsável pela conversão de lisofosfatidilcolina em ácido lisofosfatídico, também têm sido correlacionados com o prurido colestático. (80)

Considerando o papel central dos níveis de sBA e prurido tanto na progressão da doença quanto na tomada de decisão clínica, foram definidos como estados de saúde clinicamente relevantes o prurido com ou sem resposta em sBA. No modelo, a progressão da doença é determinada pela resposta em sBA e prurido.

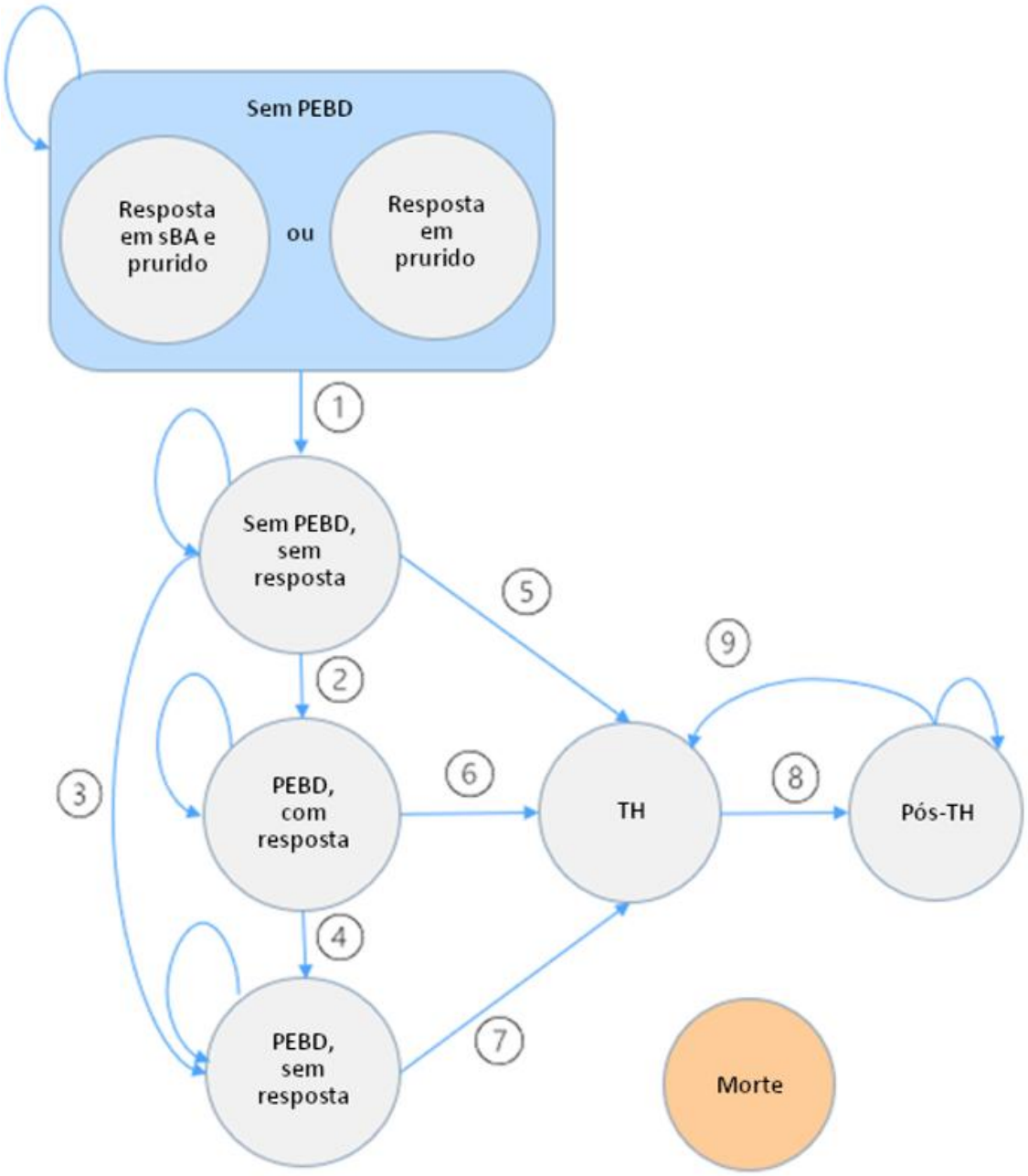
Dessa forma, o modelo foi estruturado com os seguintes estados de saúde:

- Resposta em sBA e prurido;
- Perda de resposta em sBA e/ou prurido;
- Pós-PEBD, com resposta em sBA e prurido;
- Pós-PEBD, com perda de resposta em sBA e/ou prurido;
- Transplante hepático (TH);
- Pós-transplante hepático;
- Óbito.

A resposta em sBA foi definida como uma redução superior a 70% nos níveis de ácidos biliares séricos, em consonância com um dos critérios utilizados nos estudos PEDFIC 1 (73) e NAPPED. A resposta de prurido foi definida como redução de ≥ 1 ponto no escore ObsRO PRUCISION em relação ao baseline, correspondente à diferença minimamente clinicamente importante estabelecida no processo de validação do instrumento. (10) O diagrama do modelo utilizado pode ser visto na Figura 7.

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

Figura 7. Estrutura do modelo econômico desenvolvido.



Fonte: Elaboração própria. TH: Transplante hepático; PEBD: Derivação biliar externa parcial; sBA, Ácidos biliares séricos.

Ao ingressar no modelo, os pacientes são distribuídos entre os estados de resposta a sBA e prurido, e não resposta a sBA e prurido, de acordo com a estratégia terapêutica recebida, Bylvay® (odevixibate) ou tratamento padrão. A progressão para PEBD e TH é impulsionada pela exacerbação do prurido ou complicações da colestase, decorrentes da elevação dos níveis de

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

ácidos biliares. Os pacientes podem progredir para transplante hepático antes ou após a realização de PEBD.

Uma proporção dos pacientes requer retransplante hepático, o qual ocorre no mesmo ano do transplante inicial, conforme descrito na literatura. (43) O principal benefício do Bylvay® (odevixibate) é capturado por meio do atraso no tempo até a realização de PEBD e transplante hepático.

A maior mortalidade associada à PFIC no grupo sob tratamento padrão é representada por meio da mortalidade aguda e de longo prazo relacionada a complicações do transplante hepático, bem como pelo aumento da mortalidade no período pré-transplante. Considera-se que pacientes tratados com Bylvay® (odevixibate) não progridem para PEBD, uma vez que há o controle da doença, portanto, na ausência de resposta ao Bylvay® (odevixibate), presume-se baixa probabilidade de resposta à PEBD.

Foi adotado um comprimento de ciclo anual, 365,25 dias, considerado adequado para capturar a progressão da doença. Aplicou-se a correção de meio ciclo (*half-cycle correction*).

6.2.8 Parâmetros antropométricos

As características iniciais dos pacientes consideradas no modelo refletem os valores do estudo PEDFIC-1 (73) e estão apresentadas na Tabela 13.

Tabela 13. Características dos pacientes consideradas no modelo de custo-utilidade.

Parâmetros	Valores
Idade inicial (anos)	3,20
Proporção de mulheres	55,00%

Fonte: Elaboração própria. PFIC: Colestase intra-hepática familiar progressiva.

O peso médio do paciente, necessário para o cálculo da dose de Bylvay® (odevixibate) utilizada pelo paciente, foi definido por idade e sexo, conforme dados da Pesquisa de Orçamentos Familiar (POF), de 2011 (Tabela 14). (81) O estudo foi selecionado por tratar-se de uma das poucas fontes de dados para o peso de indivíduos na população pediátrica.

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

Tabela 14. 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
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. (81)

6.2.9 Parâmetros clínicos

Os dados clínicos utilizados na avaliação econômica incluem:

- Resposta ao tratamento;
- Probabilidades de transição para derivação biliar externa parcial, PEBD, e/ou transplante hepático, TH;
- Mortalidade associada ao transplante hepático, incluindo mortalidade aguda e de longo prazo.

As probabilidades de ocorrência e os desfechos associados ao transplante hepático e à PEBD são predominantemente baseados em dados públicos provenientes do estudo NAPPED. (10)

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

Resposta ao tratamento

A resposta ao Bylvay® (odevixibate) foi considerada equivalente ao desfecho primário do estudo PEDFIC 1 (73), redução dos níveis de ácidos biliares séricos, sBA, para todas as doses avaliadas. De acordo com consulta a especialistas, assume-se que pacientes com resposta positiva em sBA apresentam melhora concomitante do prurido

Pacientes que não apresentam resposta após 3 meses de tratamento com dose de 40 µg/kg têm a dose ajustada para 120 µg/kg. Após o ajuste posológico, pacientes sem resposta após 6 meses de tratamento descontinuam o uso do medicamento.

Os dados de taxa de resposta em pacientes submetidos ao aumento de dose de 40 µg/kg para 120 µg/kg foram obtidos a partir de pacientes que não responderam à dose de 40 µg/kg no estudo PEDFIC 1 (73) e que migraram para a dose de 120 µg/kg no estudo PEDFIC 2. Os valores de taxa de resposta considerados no modelo econômico estão apresentados na Tabela 15.

Tabela 15. Taxa de resposta considerada no modelo econômico.

Desfechos	40 µg/kg dose	120 µg/kg dose	Doses combinadas	Aumento de dose 40 para 120 µg/kg dose
Resposta sBA†	43,50%	21,10%	33,30%	25,00%

Fonte: Elaboração própria. † Definida como a proporção de pacientes com redução ≥70% na concentração de sBA em relação ao basal ou que atingiram nível ≤70 µmol/L no estudo PEDFIC 1. sBA: Ácidos biliares séricos.

A taxa de descontinuação do Bylvay® (odevixibate) foi estimada com base em pacientes incluídos no estudo PEDFIC 2 após tratamento prévio com Bylvay® (odevixibate) no PEDFIC 1 (73), uma vez que esse conjunto de dados foi considerado mais representativo de pacientes em uso contínuo após o período inicial de 6 meses utilizado para avaliação de resposta.

Foi observado um evento de descontinuação entre 34 pacientes, com tempo médio de exposição de 42,54 semanas, resultando em uma taxa de descontinuação de 0,035935 por paciente-ano, correspondente a uma probabilidade anual de descontinuação de 3,53%.

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

Resposta ao padrão do tratamento

A resposta ao tratamento padrão, excluindo intervenções cirúrgicas, foi considerada igual a 0%. Essa premissa foi corroborada por especialistas clínicos e pela literatura referente ao manejo da PFIC (82), indicando que as terapias sintomáticas orais não são suficientes para controlar o prurido nem para interromper a progressão da doença hepática.

Resposta ao PEBD

A resposta à derivação biliar externa parcial, PEBD, foi informada por dados do estudo NAPPED. Segundo especialistas clínicos, considera-se uma taxa de resposta de 50% à PEBD para pacientes com PFIC. Essa estimativa é consistente com as taxas de resposta observadas no estudo NAPPED. (10,38)

Essas estimativas baseiam-se em definições de resposta distintas, incluindo redução de pelo menos 75% nos níveis de sBA ou níveis inferiores a 65 µmol/L. No entanto, tais definições são compatíveis com as métricas de resposta utilizadas no modelo para avaliar o tempo até o transplante hepático após a realização de PEBD.

A PEBD pode apresentar eficácia de longo prazo na redução do prurido e na melhora da sobrevida com fígado nativo. Contudo, está associada a complicações relacionadas ao estoma e pode demandar reintervenções cirúrgicas. De acordo com especialistas clínicos, parte dos pacientes pode solicitar a reversão do procedimento.

Dados de longo prazo sobre a durabilidade da resposta à PEBD em pacientes respondedores não estão disponíveis. Dessa forma, assumiu-se uma taxa anual de perda de resposta de 5%, o que corresponde a uma duração mediana de resposta de 13,5 anos. (20,82)

Probabilidade de PEBD

Pacientes que apresentam perda de resposta, definida como prurido com ou sem resposta em sBA, podem progredir para PEBD no braço de tratamento padrão. Essa transição foi considerada igual a 0% no braço tratado com Bylvay® (odevixibate).

Considerando o melhor prognóstico associado ao transplante hepático, em pacientes com PFIC e mutação de BSEP, esses indivíduos apresentam maior probabilidade de progressão direta para

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

transplante hepático. (83) Esse padrão é refletido nos dados do estudo NAPPED utilizados no modelo.

A probabilidade anual de realização de PEBD foi estimada a partir do estudo NAPPED para pacientes com PFIC, que reportou que entre 34% e 43% dos pacientes foram submetidos à PEBD até os 10 anos de idade. (84) Dados publicados do NAPPED apresentam a proporção de pacientes submetidos à derivação biliar cirúrgica por idade.

Embora a maior parte das transições no modelo não incorpore dependência temporal, para a taxa de PEBD em PFIC foi ajustado um modelo exponencial segmentado (*piecewise exponential model*) permitindo a estimativa de taxas distintas para pacientes com idade inferior e superior a 3 anos, com o objetivo de evitar a superestimação da taxa de PEBD nessa população.

A Tabela 16 apresentam os resultados dos modelos ajustados considerados no modelo, respectivamente.

Tabela 16. Modelo exponencial para a taxa de PEBD em PFIC tipo 2.

Parâmetro	Valor	Erro padrão	IC 95%
Coeficiente	0,0487	0,0052	0,0395 – 0,0599
Constante	-1,6061	0,1414	-1,8833 a -1,3289
Coeficiente para idade > 3 anos	-1,4167	0,3113	-2,0269 a -0,8065

Fonte: Elaboração própria. IC: Intervalo de confiança.

A probabilidade anual de PEBD foi estimada a partir dessas fontes para PFIC e ponderada pela proporção de pacientes com PFIC com mutação FIC1 observada no estudo PEDFIC 1 (27%) resultando em uma probabilidade anual combinada de 8,43% para pacientes com menos de 3 anos e de 4,75% para pacientes com 3 anos ou mais, conforme apresentado na Tabela 17.

Tabela 17. Probabilidade de PEBD com base nas curvas do NAPPED em PFIC

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

Idade	Combinada
Até 3 anos	8,43%
3 anos ou mais	4,75%

Fonte: Elaboração própria.

Probabilidade de transplante hepático

A probabilidade anual de transplante hepático, com e sem PEBD, foi derivada a partir de dados do estudo NAPPED, considerando a população de PFIC como um todo.

- Probabilidade de transplante hepático sem PEBD prévia:

Estimativas específicas estavam disponíveis para a probabilidade de transplante hepático sem PEBD prévia em PFIC Um resumo das probabilidades utilizadas é apresentado na Tabela 18.

Tabela 18. Probabilidade de transplante hepático pré-PEBD.

Parâmetro	Combinada
Probabilidade	6,85%

Fonte: Elaboração própria.

- Probabilidade de transplante hepático após PEBD:

A probabilidade de transplante hepático em pacientes respondedores à PEBD foi considerada igual a 0%. Um resumo das probabilidades utilizadas no modelo para pacientes não respondedores à PEBD é apresentado na Tabela 19.

Tabela 19. Probabilidade de transplante hepático em pacientes não respondedores à PEBD.

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

Parâmetro	Combinada
Probabilidade	9,90%

Fonte: Elaboração própria.

Mortalidade

A mortalidade basal foi modelada com base em tábuas de vida da população geral do Brasil (85), com a aplicação de um efeito de mortalidade específico por estado de saúde nos estados de não resposta, transplante hepático, e pós-transplante hepático, utilizando dados derivados da literatura.

Dados do estudo NAPPED indicam que a mortalidade prévia à intervenção cirúrgica é superior à observada na população geral, com 4% a 9% dos pacientes com PFIC evoluindo a óbito antes do transplante hepático. (84) Como não estavam disponíveis dados de mortalidade estratificados por estado de saúde, assumiu-se que o aumento de mortalidade ocorre exclusivamente nos estados de não resposta, definidos como ausência de PEBD, ausência de PEBD com não resposta e não resposta.

Para incorporar esse aumento de mortalidade ao modelo, realizou-se calibração por meio da ferramenta "*Goal Seek*" no Microsoft Excel, com o objetivo de estimar a probabilidade anual de óbito que reproduzisse as taxas de mortalidade pré-transplante observadas para PFIC. A Tabela 20 apresenta o resumo das probabilidades estimadas.

Tabela 20. Probabilidade anual de óbito antes de intervenção cirúrgica.

Parâmetro	Combinada
Mortalidade	0,27%

Fonte: Elaboração própria.

A mortalidade após transplante hepático foi dividida em mortalidade aguda, definida como aquela ocorrida no primeiro ano após o transplante, e mortalidade de longo prazo. Uma taxa de mortalidade aumentada foi aplicada no ano do transplante, com o objetivo de refletir o risco adicional associado a complicações e rejeição do enxerto.

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

As taxas de mortalidade aguda observadas na literatura apresentaram ampla variação, entre 0% e 37%. Diante dessa heterogeneidade, foi realizada uma meta-análise com base nas seguintes fontes:

- Aydogdu et al., 2007 (52)
- Valamparampil et al., 2019 (86)
- Wanty et al., 2004 (87)

A taxa resultante dessa meta-análise foi aplicada no modelo econômico. Os dados para mortalidade aguda utilizados no modelo econômico, estão apresentados na Tabela 21.

Tabela 21. Resumo dos dados utilizados para mortalidade associada ao transplante hepático, fase aguda, no ano do transplante.

Fonte	Combinada
Wanty et al., 2004 (87)	1,02%
Valamparambil et al., 2019 (86)	21,32%
Aydogdu et al., 2007 (52)	25,00%
Meta-análise	13,00%

Fonte: Elaboração própria.

A mortalidade de longo prazo após transplante hepático em PFIC foi identificada em número limitado de estudos, o que inviabilizou a realização de meta-análise. Assim, optou-se pela utilização de estimativa combinada (*pooled estimate*) com base nas seguintes fontes:

- Wanty et al., 2004 (87)
- Hori et al., 2011 (88)

As estimativas foram obtidas por meio da digitalização das curvas de Kaplan-Meier dos estudos, seguida da geração de dados pseudo-individuais. Esses dados foram combinados e ajustados por meio de modelo exponencial, considerando a sobrevida condicional à sobrevivência após 12 meses do transplante hepático. Os valores considerados para a mortalidade de longo prazo considerados no modelo econômico estão apresentados na Tabela 22.

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

Tabela 22. Resumo dos dados utilizados para mortalidade pós-transplante hepático, longo prazo.

Fonte	Combinada
Wanty et al., 2004 (87)	1,02%
Hori et al., 2011 (88)	3,57%
Média ponderada	1,45%

Fonte: Elaboração própria.

Probabilidade de retransplante

O retransplante hepático ocorre em uma proporção relevante de crianças com PFIC, conforme relatado por especialistas clínicos. No entanto, a evidência disponível sobre esse desfecho é limitada. As estimativas provenientes de Bull et al., 2019, foram utilizadas no modelo econômico. (43) Assumiu-se que o retransplante ocorre no mesmo ano do transplante hepático inicial. A Tabela 23 apresenta as taxas de retransplante para pacientes com PFIC.

Tabela 23. Taxa de retransplante hepático em PFIC.

População	Taxa de retransplante
População combinada	9,81%

Fonte: Elaboração própria.

Eventos adversos

O modelo considera eventos adversos emergentes ao tratamento, com incidência superior a 5%. Os eventos adversos considerados na análise estão apresentados na Tabela 24.

Tabela 24. Eventos adversos considerados no modelo econômico.

Evento Adverso	Padrão de tratamento	Bylvay® (odevixibate)

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

Diarreia	5%	31%
Vômito	0%	16,7%
Dor abdominal	0%	7,1%
Infecção do trato respiratório superior	15%	19%
Nasofaringite	5%	7,1%
Aumento da alanina aminotransferase	5%	14,3%
Aumento da bilirrubina sérica	10%	11,9%
Aumento de aspartato aminotransferase	5%	7,1%
Aumento da fosfatase alcalina sérica	5%	7,1%
Pirexia	25%	28,5%

Fonte: Elaboração própria.

6.2.10 Dados de utilidade

Os valores de utilidade considerados no modelo econômico estão apresentados na Tabela 25.

Tabela 25. Valores de utilidade utilizados no modelo econômico.

Situação	Estado de saúde	Utilidade	Referência
Sem PEBD	Resposta em sBA e prurido	0,910	(89)
	Perda de resposta	0,830	(89,90)
Após PEBD	Resposta em sBA e prurido	0,659	(89,91)
	Perda de resposta	0,599	(89–91)
Transplante hepático		0,710	(92)
Pós transplante hepático		0,850	(93)

Fonte: Elaboração própria. PFIC: Colestase intra-hepática familiar progressiva.

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

Adicionalmente, os valores de utilidade foram ajustados ao longo do tempo por meio de um multiplicador dependente da idade e sexo, baseado nos valores de utilidade da população geral brasileira reportados por Tura et al., 2024. (94)

6.2.11 Proposta de acordo de compartilhamento de risco

Considerando a incerteza inerente ao tratamento de doenças ultrarraras, especialmente no que se refere à evolução clínica da colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC) à variabilidade da resposta ao tratamento, 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 ajustes posológicos decorrentes de resposta clínica. 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.

A adoção dessa estrutura encontra justificativa técnica no perfil clínico dos pacientes com PFIC. Trata-se de condição ultrarrara, frequentemente associada a colestase crônica, prurido intenso, comprometimento do crescimento e necessidade potencial de intervenções invasivas, como derivação biliar externa parcial ou transplante hepático. Em pacientes elegíveis ao tratamento, a melhora clínica, particularmente a redução do prurido e a melhora do estado nutricional, pode estar associada à recuperação ponderal, o que, na prática, tende a aumentar a dose necessária de Bylvay® (odevixibate) quando o financiamento é realizado por unidade farmacêutica consumida.

Nesse contexto, 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 mitiga esse efeito ao estabelecer um custo anual fixo por paciente, promovendo previsibilidade orçamentária para o SUS e reduzindo a variabilidade do gasto ao longo do acompanhamento.

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

Adicionalmente, o modelo favorece maior alinhamento entre financiamento e sustentabilidade do sistema, sem penalizar o pagador público pelos desfechos clínicos positivos associados ao tratamento. Em termos operacionais, trata-se de mecanismo no qual o risco relacionado à variabilidade individual da resposta terapêutica e ao aumento potencial de consumo é assumido pela empresa proponente.

Valor proposto para PFIC

Para a indicação de Bylvay® (odevixibate) em pacientes com PFIC, a proposta consiste na adoção de **custo fixo anual de R$ 2.381.432,41 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 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 colestase intra-hepática familiar progressiva, PFIC, por três razões principais.

Primeiramente, trata-se de doença ultrarrara, com baixa prevalência e limitada disponibilidade de dados estruturados, especialmente no contexto nacional, o que restringe a precisão das

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

estimativas assistenciais e econômicas. Em cenários dessa natureza, modelos convencionais de pagamento por consumo tendem a ampliar a incerteza orçamentária.

Em segundo lugar, a posologia do Bylvay® (odevixibate) é dependente do peso corporal. Assim, a trajetória clínica esperada de parte dos pacientes, com potencial melhora do estado nutricional e ganho ponderal ao longo do tratamento, pode implicar aumento progressivo da dose e do número de cápsulas utilizadas. Na ausência de mecanismos de proteção contratual, esse aumento de consumo seria integralmente absorvido pelo Sistema Único de Saúde.

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

Aspectos de operacionalização

Com o objetivo de conferir exequibilidade e segurança à implementação do modelo, a proposta será 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, com o objetivo de buscar a redução de custos para o Ministério da Saúde, 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.

6.2.12 Parâmetros de custos

Os dados de custos considerados no modelo incluem exclusivamente custos diretos, não sendo incorporados custos indiretos, em conformidade com as diretrizes metodológicas vigentes. (78)

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

Custo de aquisição de Bylvay® (odevixibate)

Para definição do custo de tratamento recorreu-se a lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), com vigência de março/2026, considerando-se o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com 18% de ICMS, conforme apresentado na Tabela 26. (95)

Tabela 26. Preço proposto para Bylvay® (odevixibate) por apresentação.

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). (95)

De acordo com a bula de Bylvay® (odevixibate) para o tratamento de PFIC, a dose recomendada do medicamento é 40 mcg/kg administrado oralmente uma vez por dia pela manhã. (53) A bula também permite o escalonamento de dose para 120 mcg/kg caso a resposta clínica não tenha sido alcançada após 3 meses de terapia contínua. O modelo econômico considera que 30,15% dos pacientes utilizarão a posologia de 120 mcg/dia. (73)

Custo do padrão de tratamento

Como informado anteriormente o comparador adotado na análise corresponde ao melhor suporte clínico disponível, considerando a ausência de terapias farmacológicas com a mesma indicação formalmente incorporadas ao SUS para pacientes com PFIC. No contexto clínico atual, o manejo desses pacientes baseia-se predominantemente em intervenções de suporte, frequentemente utilizadas em condições off-label e/ou sem aprovação regulatória no Brasil para essa indicação específica, além de apresentarem limitações quanto à robustez das evidências de eficácia.

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

Nesse cenário, e de forma conservadora, não foram incorporados custos associados ao comparador. Essa decisão se fundamenta na elevada heterogeneidade das práticas assistenciais e na incerteza quanto aos custos efetivamente incorridos no contexto do SUS, evitando, assim, a potencial superestimação dos custos do comparador e contribuindo para a robustez das estimativas da análise econômica.

Fator de correção de custos

Todos os custos de manejo considerados no modelo foram ajustados por meio da aplicação de um fator de correção de 2,8, em conformidade com as diretrizes metodológicas vigentes. Esse ajuste tem como objetivo adequar os valores de custo às recomendações para estimativas econômicas no contexto do Sistema Único de Saúde, garantindo maior consistência e comparabilidade dos resultados apresentados. (78)

Custo com transplante hepático

O modelo incorporou custos relacionados ao transplante hepático, incluindo custos no período pré-transplante, custos do procedimento de transplante e custos no período pós-transplante. Os custos referentes às fases pré-transplante e pós-transplante foram estimados por meio de abordagem de microcusteio, baseada na opinião de especialistas, sendo valorados conforme a Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do Sistema Único de Saúde, SIGTAP. (96) O microcusteio pode ser observado na íntegra no ANEXO 7.

O custo do transplante hepático foi estimado a partir de análise dos dados do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS – DATASUS). (96) 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).

Os valores considerados no modelo econômico estão apresentados na Tabela 27.

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

Tabela 27. Custos relacionados ao transplante considerados no modelo.

Parâmetros	Valor
Custos Pré-transplante	R$ 7.493,72
Custos com Transplante	R$ 333.476,92
Custos Pós-transplante (2 anos)	R$ 136.561,04

Fonte: Elaboração própria.

Custo com PEBD

De forma similar, o modelo também incorpora os custos relacionados ao procedimento de PEBD. Seguindo a mesma metodologia, os custos relacionados a PEBD foram estimados a partir de análise dos dados do SIH/SUS – DATASUS. (96) O valor corresponde ao valor médio por AIH, em 2024, do procedimento 04.07.03.001-8 – Anastomose Bileo-Digestiva. A Tabela 28 apresenta o custo considerado no modelo.

Tabela 28. Custo do procedimento PEBD considerado no modelo.

Parâmentros	Valor
Custo do procedimento - PEBD	R$ 9.041,96

Fonte: Elaboração própria. PEBD: Derivação biliar externa parcial.

Custo com Manejo de Eventos Adversos

O modelo econômico também incorpora os custos associados ao manejo dos eventos adversos. Para a estimativa desses custos, foi adotada abordagem baseada na análise dos dados do SIH/SUS – DATASUS. (96)

Para cada evento adverso incluído no modelo, foi considerado o valor médio por AIH, identificado a partir do Código da Classificação Internacional de Doenças (CID) específico correspondente, com base nos registros do ano de 2024.

A Tabela 29 apresenta os valores considerados para o manejo de cada evento adverso, bem como os CIDs considerados como proxy para cada evento.

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

Tabela 29. Custo do manejo de eventos adversos considerados no modelo.

Parâmetros	Valor	CID10
Diarreia	R$ 3.996,50	A09 – Diarreia e gastroenterite de origem infecciosa presumível
Vômito	R$ 2.680,95	R11 – Náusea e vômitos
Dor abdominal	R$ 8.131,39	R10.4 – Outras dores abdominais não especificadas
Infecção do trato respiratório superior	R$ 5.451,91	J06.9 – Infecção aguda das vias aéreas superiores, não especificada
Nasofaringite	R$ 146,22	J00 – Nasofaringite aguda
Aumento da alanina aminotransferase	R$ 2.042,88	R94.5 – Resultados anormais de exames de função hepática
Aumento da bilirrubina sérica	R$ 2.680,95	R17 – Icterícia não especificada
Aumento de aspartato aminotransferase	R$ 2.042,88	R94.5 – Resultados anormais de exames de função hepática
Aumento da fosfatase alcalina sérica	R$ 2.042,88	R94.5 – Resultados anormais de exames de função hepática
Pirexia	R$ 4.952,53	R50.9 – Febre não especificada

Fonte: Elaboração própria.

6.2.13 Avaliação da incerteza

Foram conduzidas a análise de sensibilidade determinísticas e a análise de sensibilidade probabilística com o objetivo de explorar o grau de incerteza associado aos resultados do modelo.

A análise de sensibilidade determinística (OWSA) consistiu na variação individual de cada parâmetro do modelo, avaliando-se o impacto dessa variação sobre os resultados incrementais de custos e de anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs). Para cada parâmetro, foi atribuído um valor mínimo e um valor máximo, correspondentes, respectivamente, aos limites inferior e superior do IC 95%. Na ausência de dados de intervalo de confiança, assumiu-se um erro padrão equivalente a 20% do valor médio do parâmetro. Esse erro padrão foi utilizado para estimar os limites inferior e superior do IC, de acordo com a distribuição estatística assumida para cada parâmetro.

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

Distribuições beta foram atribuídas aos parâmetros limitados ao intervalo entre 0 e 1, como probabilidades, utilidades e desutilidades. Distribuições gama foram utilizadas para parâmetros que representam razões ou valores contínuos positivos, incluindo custos. Os resultados da OWSA foram apresentados por meio de um diagrama de tornado, evidenciando os parâmetros com maior impacto sobre o benefício monetário líquido.

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) foi conduzida por meio da amostragem simultânea de todos os parâmetros a partir de suas respectivas distribuições de probabilidade. Cada conjunto de valores amostrados constituiu uma simulação, e foram realizadas 1.000 simulações (n = 1.000), gerando uma distribuição dos resultados incrementais e permitindo a avaliação da robustez dos resultados de custo-efetividade. Os custos de aquisição dos tratamentos não foram variados nas análises de sensibilidade.

Os resultados da PSA foram apresentados graficamente por meio do plano de custo-efetividade incremental e da curva de aceitabilidade de custo-efetividade, permitindo a visualização da incerteza associada às estimativas do modelo.

6.3 Resultados

6.3.1 Análise de custo-utilidade – cenário base

Os resultados da análise de custo-utilidade para o cenário base estão apresentados na Tabela 30.

Tabela 30. Resultados da análise de custo-utilidade – cenário base.

Parâmentros	Bylvay® (odevixibate)	Tratamento padrão
Custo total	R$ 24.045.022,23	R$ 304.354,47
QALY total	14,93	12,50
RCUI (R$/QALY)		**R$ 9.766.448,84**

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

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

A incorporação de Bylvay® (odevixibate) resultou em aumento do custo total do tratamento em comparação ao tratamento padrão, com custo incremental associado à tecnologia. No entanto, observou-se também ganho em efetividade, expresso em anos de vida ajustados pela qualidade, QALY, com incremento de 2,43 QALYs por paciente tratado.

A razão de custo-utilidade incrementa estimada foi de R$ 9.766.448,84 por QALY ganho.

É importante destacar que, no contexto da colestase intra-hepática familiar progressiva, não existem atualmente terapias farmacológicas específicas disponíveis no Sistema Único de Saúde capazes de modificar o curso da doença. O tratamento padrão consiste predominantemente em manejo sintomático, com controle limitado do prurido e sem impacto significativo na progressão da doença hepática, frequentemente culminando na necessidade de intervenções invasivas, como derivação biliar externa parcial ou transplante hepático.

6.3.2 Análise de custo-utilidade – Acordo de compartilhamento de risco

Os resultados da análise de custo-utilidade considerando o acordo de compartilhamento de risco estão apresentados na Tabela 31.

Tabela 31. Resultados da análise de custo-utilidade considerando o acordo de compartilhamento de risco.

Parâmentros	Bylvay® (odevixibate)	Tratamento padrão
Custo total	R$ 18.056.125,09	R$ 304.354,47
QALY total	14,93	12,50
RCUI (R$/QALY)		**R$ 7.302.733,07**

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

Em comparação ao cenário base, a adoção do acordo de compartilhamento de risco resultou em redução do custo total associado ao Bylvay® (odevixibate), passando de R$ 24.045.022,23 para R$ 18.056.125,09 por paciente tratado. Os custos associados ao tratamento padrão permaneceram inalterados.

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

Os desfechos em saúde, expressos em QALYs, mantiveram-se idênticos aos observados no cenário base, com 14,93 QALYs para o Bylvay® (odevixibate) e 12,50 QALYs para o tratamento padrão, correspondendo a um ganho incremental de 2,43 QALYs.

Como consequência da redução de custos associada ao modelo de financiamento proposto, observou-se diminuição da razão de custo-utilidade incremental, que passou de R$ 9.766.448,84 por QALY no cenário base para R$ 7.302.733,07 por QALY no cenário com acordo de compartilhamento de risco.

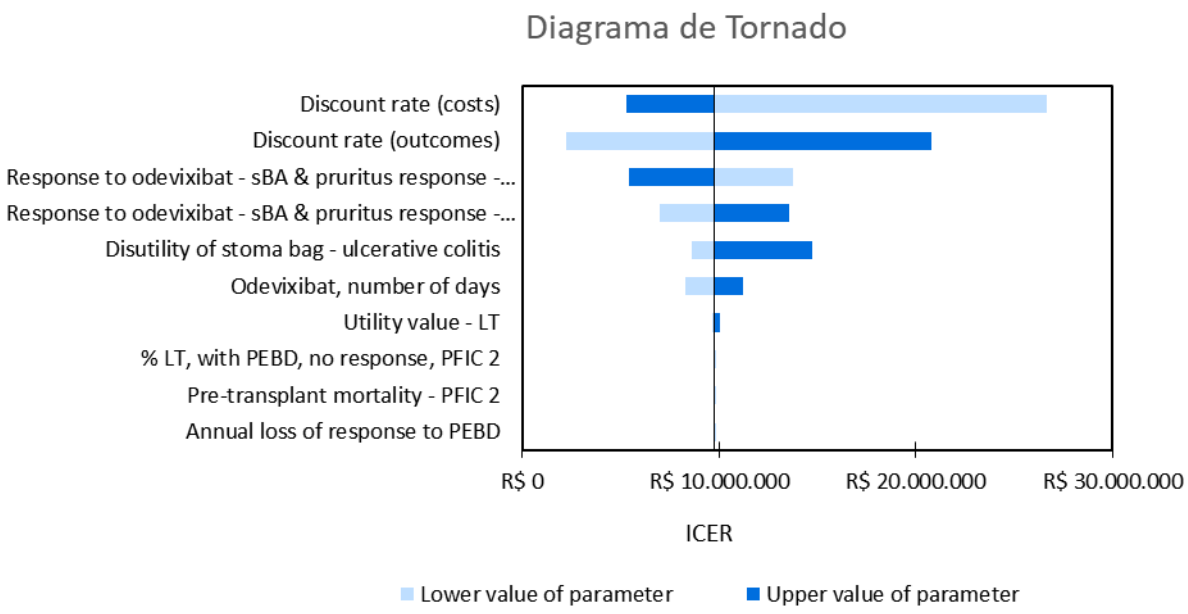
Dessa forma, o acordo de compartilhamento de risco melhora o perfil de custo-utilidade do Bylvay® (odevixibate), ao reduzir o custo incremental sem impactar os benefícios clínicos estimados. Esse resultado reforça o potencial do modelo proposto em mitigar incertezas orçamentárias e aumentar a eficiência alocativa, aspecto particularmente relevante no contexto da colestase intra-hepática familiar progressiva, condição para a qual não há, atualmente, alternativas terapêuticas farmacológicas capazes de modificar a evolução da doença no âmbito do Sistema Único de Saúde.

6.3.3 Análise de sensibilidade determinística (OWSA)

Os resultados da análise de sensibilidade determinísticas estão apresentadas na Figura 8.

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

Figura 8. Resultados da análise de sensibilidade determinística.



Fonte: Elaboração própria.

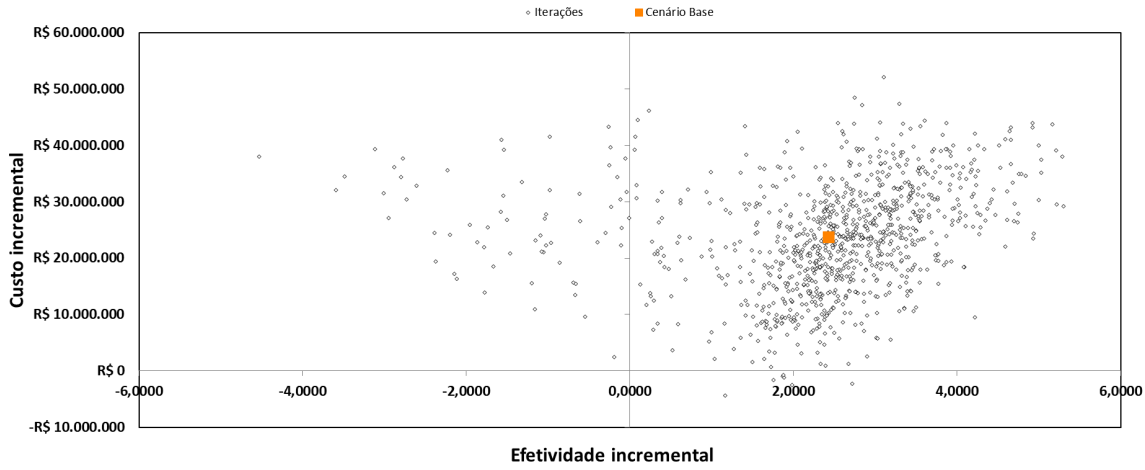
Os resultados demonstram que os parâmetros com maior sensibilidade dentro da análise estão relacionados as taxas de desconto anual e em seguida pelos parâmetros utilizados para definição de resposta dentro da análise econômica.

6.3.4 Análise de sensibilidade probabilística (PSA)

A análise de sensibilidade probabilística está apresentada na Figura 9.

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

Figura 9. Resultados da análise de sensibilidade probabilística.



Fonte: Elaboração própria.

Os resultados demonstram que 93% das iterações se encontram no quadrante I, 6,3% no quadrante II e 7 iterações no quadrante IV. Essa pequena variação para os quadrantes II e IV são resultados do alto desvio padrão atribuído para alguns dos parâmetros variados na análise. O que podemos concluir é que majoritariamente os achados apresentam maior custo com maior efetividade.

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 aqui descrita tem por objetivo estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de Bylvay® (odevixibate) no tratamento de pacientes com seis meses ou mais de idade com PFIC, sob a perspectiva do 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. (97)

7.2 Métodos

A análise de impacto orçamentário foi realizada por meio de um modelo estático de múltiplas coortes, com ciclos anuais, para estimar o impacto financeiro da incorporação do Bylvay® (odevixibate) no tratamento da PFIC 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.

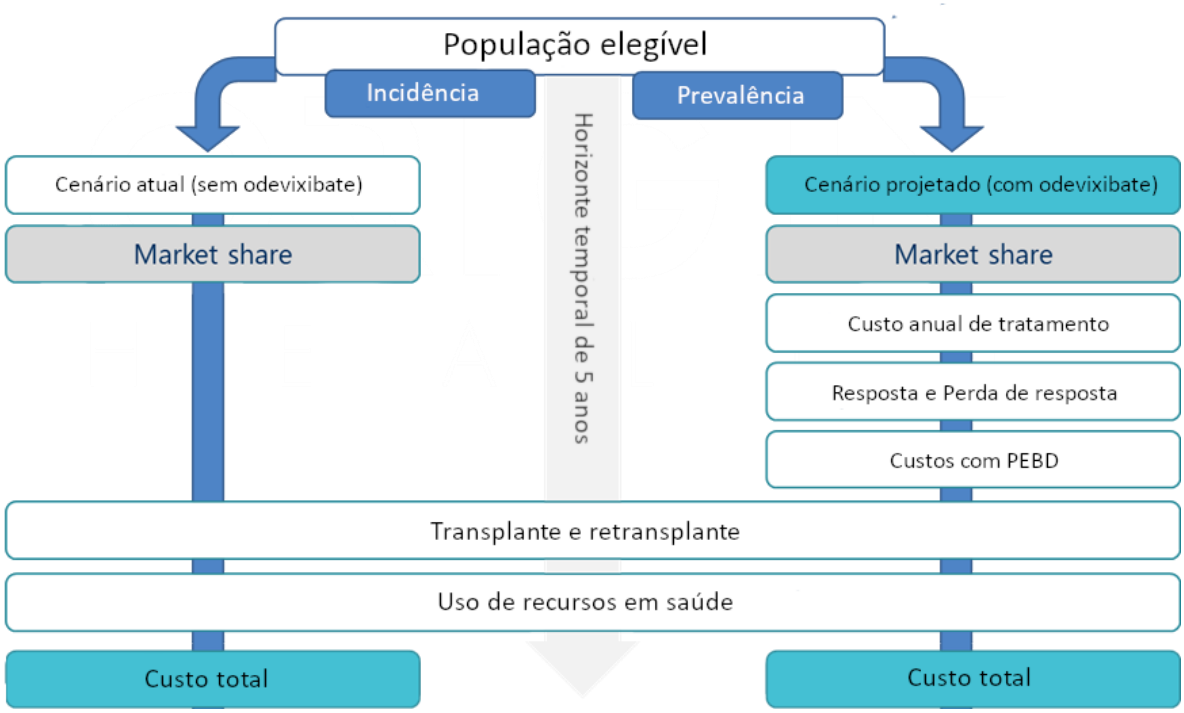
Na sequência, são apresentados os detalhes metodológicos, os parâmetros utilizados e os resultados obtidos para cada cenário terapêutico considerado

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, Bylvay® (odevixibate), foi comparada ao tratamento padrão de acordo com a participação de mercado projetada de cada regime de tratamento. O custo anual de tratamento de cada alternativa terapêutica foi aplicado aos pacientes considerando que alguns pacientes não responderiam ao tratamento inicial com Bylvay® (odevixibate) e estariam sujeitos a descontinuação do tratamento ao longo do tempo. 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. Uma estrutura do modelo está apresentada na Figura 10

Figura 10. Estrutura do modelo de impacto orçamentário.



Fonte: Elaboração própria. PEBD: Derivação biliar externa parcial.

7.2.2 Definição da população

O modelo de impacto orçamentário segue a mesma população de interesse da análise econômica em saúde: Pacientes com 6 meses ou mais de idade com PFIC.

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

7.2.3 Perspectiva

A análise de impacto orçamentário foi conduzida sob a perspectiva do SUS como fonte pagadora dos serviços de saúde.

7.2.4 Intervenção e comparadores

Assim como na análise de custo-utilidade, a intervenção adotada neste estudo foi o Bylvay® (odevixibate).

O comparador adotado na análise corresponde ao melhor suporte clínico disponível, considerando a ausência de terapias farmacológicas com a mesma indicação formalmente incorporadas ao SUS para pacientes com PFIC. No contexto clínico atual, o manejo desses pacientes baseia-se predominantemente em intervenções de suporte, frequentemente utilizadas em condições *off-label* e/ou sem aprovação regulatória no Brasil para essa indicação específica, além de apresentarem limitações quanto à robustez das evidências de eficácia.

Nesse cenário, e de forma conservadora, não foram incorporados custos associados ao comparador. Essa decisão se fundamenta na elevada heterogeneidade das práticas assistenciais e na incerteza quanto aos custos efetivamente incorridos no contexto do SUS, evitando, assim, a potencial superestimação dos custos do comparador e contribuindo para a robustez das estimativas da análise de impacto orçamentário.

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. (97)

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. (97)

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

7.2.7 Definição de população elegível

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

Diante da escassez de dados nacionais sobre PFIC, uma coorte brasileira foi simulada utilizando parâmetros internacionais de incidência e mortalidade para projetar novos casos e prevalência entre 2019 e 2026.

De acordo com estudos publicados, pacientes com PFIC são submetidos ao transplante hepático entre 4,62 e 12 anos de idade, com valor médio de 7,08 anos. (98) Para fins de modelagem os valores foram arredondados para cima, sendo considerado no modelo um valor médio de 8 anos, variando de 5 a 12 anos.

A modelagem do caso base partiu da coorte de nascidos vivos em 2019, à qual se aplicou a incidência ao nascimento média de PFIC (Média simples entre 1:100.000 e 1:50.000 nascimentos). (4,24) Uma taxa de mortalidade anual de 0,49% foi utilizada para o cenário base (1,24% - 2,27%).(9)

A partir destes parâmetros foi possível calcular o número de pacientes prevalentes com PFIC em 2027, definida como o total acumulado, em 8 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 idade média em que os pacientes realizam o transplante, incidência de PFIC ao nascimento e mortalidade.

A população elegível calculada para o cenário base está apresentada na Tabela 32, sendo o limite inferior apresentado na Tabela 33 e o limite superior apresentado na Tabela 34.

Tabela 32. População elegível – caso base.

Ano	Pacientes prevalentes	Pacientes incidentes	Total
2027	456	-	**456**
2028	-	35	**491**
2029	-	35	**526**
2030	-	34	**560**

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

2031	-	34	**594**

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 33. População elegível – limite inferior.

Ano	Pacientes prevalentes	Pacientes incidentes	Total
2027	218	-	**218**
2028	-	24	**242**
2029	-	23	**265**
2030	-	23	**288**
2031	-	23	**311**

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 34. População elegível – limite superior.

Ano	Pacientes prevalentes	Pacientes incidentes	Total
2027	676	-	**676**
2028	-	47	**723**
2029	-	46	**769**
2030	-	45	**814**
2031	-	45	**859**

Fonte: Elaboração própria.

7.2.8 Participação do 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.

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

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 35 apresenta a participação de mercado de Bylvay® (odevixibate) em relação aos três cenários propostos. Vale pontuar que o cenário referência (sem odevixibate), 100% dos pacientes são tratados com padrão de tratamento (sem considerar custos de tratamento).

Tabela 35. Participação de mercado de Bylvay® (odevixibate) nos diferentes cenários propostos.

Cenário	2027	2028	2029	2030	2031
Base	30%	40%	50%	60%	70%
Difusão acelerada	50%	60%	70%	80%	90%
Difusão lenta	10%	20%	30%	40%	50%

Fonte: elaboração própria.

7.2.9 Custos cenário PMVG

Os custos de tratamento foram definidos conforme previamente descrito na Seção 6.2.12. Dessa forma, o cenário base considera o PMVG 18% de Bylvay® (odevixibate), equivalente a R$ 3,73 por mcg.

7.2.10 Custos cenário acordo de compartilhamento de risco

Um cenário alternativo considerando o custo do acordo de compartilhamento de risco, equivalente a R$ 2.381.432,41 por paciente também foi considerado.

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

7.3 Resultados

7.3.1 Análise de Impacto orçamentário – Cenário PMVG 18%

A Tabela 36 apresenta o impacto orçamentário da incorporação de Bylvay® (odevixibate) conforme os parâmetros apresentados anteriormente.

Tabela 36. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário PMVG 18% (R$).

Cenário	2027	2028	2029	2030	2031	Total
Referência	0	10.929.258	11.755.757	11.669.996	11.515.257	**45.870.268**
Projetado	289.084.566	236.249.900	249.761.766	291.924.057	342.447.755	**1.409.468.044**
Incremental	**289.084.566**	**225.320.643**	**238.006.009**	**280.254.062**	**330.932.497**	**1.363.597.776**

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

No cenário de referência, sem a incorporação da tecnologia, os custos estimados ao longo do horizonte temporal iniciam-se em 2028, com valores de R$ 10.929.258 em 2028, R$ 11.755.757 em 2029, R$ 11.669.996 em 2030 e R$ 11.515.257 em 2031, totalizando R$ 45.870.268 no período analisado.

No cenário projetado, com a incorporação do odevixibate, os custos totais estimados são de R$ 289.084.566 em 2027, R$ 236.249.900 em 2028, R$ 249.761.766 em 2029, R$ 291.924.057 em 2030 e R$ 342.447.755 em 2031, totalizando R$ 1.409.468.044 ao longo do horizonte temporal.

A diferença entre os cenários resulta em impacto orçamentário incremental distribuído ao longo do período analisado, com valores de R$ 289.084.566 em 2027, R$ 225.320.643 em 2028, R$ 238.006.009 em 2029, R$ 280.254.062 em 2030 e R$ 330.932.497 em 2031, totalizando R$ 1.363.597.776.

Destaca-se que, no contexto da colestase intra-hepática familiar progressiva, não existem atualmente terapias farmacológicas disponíveis no Sistema Único de Saúde capazes de tratar especificamente a doença, sendo o manejo baseado predominantemente em abordagens sintomáticas e intervenções invasivas em estágios mais avançados.

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

Análise de cenários – PMVG18%

Conforme apresentado anteriormente, foram calculados limites inferiores e limites superiores tanto para a população elegível quanto para a participação de mercado (difusão lenta e difusão acelerada). A Tabela 37 apresenta o incremento total em 5 anos esperado em cada cenário.

Tabela 37. Análise de cenários – Custo PMVG 18%.

Cenário	Incremento em 5 anos
Limite inferior	R$ 293.997.436
Limite superior	R$ 2.188.415.574

Fonte: elaboração própria.

Os resultados demonstram que há grande variabilidade no impacto incremental em cinco anos sendo de R$ 1.363.597.776 no caso base, variando entre R$ 293.997.436 a R$ 2.188.415.574.

7.3.2 Análise de Impacto orçamentário – Cenário Acordo de compartilhamento de risco

A Tabela 38 apresenta o impacto orçamentário da incorporação de Bylvay® (odevixibate) conforme os parâmetros apresentados anteriormente e considerando o acordo de compartilhamento de risco.

Tabela 38. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário acordo de compartilhamento de risco (R$).

Cenário	2027	2028	2029	2030	2031	Total
Referência	0	10.929.258	11.755.757	11.669.996	11.515.257	**45.870.268**
Projetado	257.366.163	217.610.978	237.152.023	258.997.209	284.965.722	**1.256.092.096**
Incremental	**257.366.163**	**206.681.720**	**225.396.266**	**247.327.214**	**273.450.464**	**1.210.221.828**

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.

No cenário de referência, sem a incorporação da tecnologia, os custos permanecem inalterados em relação ao cenário previamente apresentado, com valores de R$ 10.929.258 em 2028, R$ 11.755.757 em 2029, R$ 11.669.996 em 2030 e R$ 11.515.257 em 2031, totalizando R$ 45.870.268 no horizonte temporal analisado.

No cenário projetado, com a incorporação do Bylvay® (odevixibate) associada ao acordo de compartilhamento de risco, os custos estimados são de R$ 257.366.163 em 2027, R$ 217.610.978 em 2028, R$ 237.152.023 em 2029, R$ 258.997.209 em 2030 e R$ 284.965.722 em 2031, totalizando R$ 1.256.092.096 ao longo do período.

Em comparação ao cenário PMVG 18% previamente descrito, observa-se redução dos custos no cenário projetado ao longo de todo o horizonte temporal. Como consequência, o impacto orçamentário incremental também se apresenta inferior, com valores de R$ 257.366.163 em 2027, R$ 206.681.720 em 2028, R$ 225.396.266 em 2029, R$ 247.327.214 em 2030 e R$ 273.450.464 em 2031, totalizando R$ 1.210.221.828.

De forma consistente com os resultados da análise de custo-utilidade, a adoção do acordo de compartilhamento de risco contribui para a redução dos custos associados à incorporação do Bylvay® (odevixibate), mantendo inalterada a estrutura de comparação com o cenário de referência. Adicionalmente, ressalta-se que, no contexto da colestase intra-hepática familiar progressiva, não existem atualmente terapias farmacológicas disponíveis no Sistema Único de Saúde para o tratamento específico da doença, sendo o manejo baseado predominantemente em cuidados sintomáticos e intervenções invasivas.

Análise de cenários – Acordo de compartilhamento de risco

De forma semelhante ao cenário do PMVG 18%, foram calculados os custos incrementais totais em 5 anos considerando os limites inferiores e superiores. Os resultados estão apresentados na Tabela 39.

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

Tabela 39. Análise de cenários – Acordo de compartilhamento de risco.

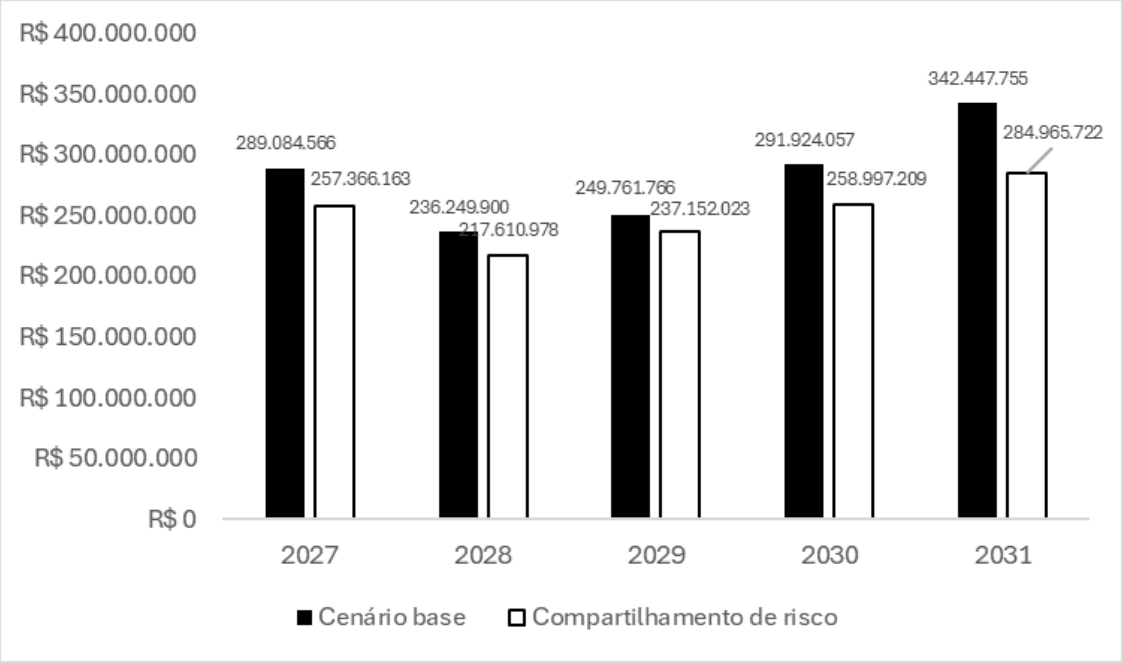
Cenário	Incremento em 5 anos
Limite inferior	R$ 259.420.206
Limite superior	R$ 1.944.053.049

Fonte: elaboração própria.

Os resultados dos cenários com Acordo de compartilhamento de risco demonstram que o impacto incremental em cinco anos sendo de R$ 1.210.221.828 no caso base, variando entre R$ 259.420.206 a R$ 1.944.053.049.

Quando comparado ao cenário base de preço proposto, o cenário de compartilhamento de risco demonstra economia em todos os anos como apresentado na Figura 11. A economia anual média é de R$ 30.675.190, o que representa uma economia acumulada em cinco anos de R$ 153.375.948.

Figura 11. Diferença entre o cenário base e o cenário de acordo de compartilhamento de risco.



Fonte: Elaboração própria.

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 a segurança do Bylvay® (odevixibate) no tratamento de pacientes com idade igual ou superior a seis meses com PFIC. Foi incluído um ECR de fase III, duplo-cego e controlado por placebo (PEDFIC 1). (73)

O estudo PEDFIC 1 apresentou dados para duas posologias de odevixibate, 40 µg/kg/dia e 120 µg/kg/dia, ambas consideradas em bula, e apresentando uma análise agrupada. O tratamento com odevixibate também promoveu redução significativa nos níveis de ácidos biliares séricos, enquanto 33% dos pacientes tratados com odevixibate apresentaram resposta, nenhum do grupo placebo alcançou esse desfecho. A diferença ajustada entre os grupos odevixibate todas as doses e placebo foi de 30,7% (IC 95%: 12,6 a 48,8; p-valor=0,0030). Reduções nos níveis de ácidos biliares foram detectadas desde a quarta semana e permaneceram significativas nas semanas 12 e 22 a 24. (73)

Ao longo do período de tratamento, o odevixibate demonstrou benefício clínico e bioquímico consistente, promovendo redução significativa do prurido e diminuição dos níveis séricos de ácidos biliares. Observou-se uma proporção significativamente maior de avaliações positivas de prurido em comparação ao placebo (58% para todas as doses de odevixibate versus 30% para placebo), correspondente a uma diferença absoluta de 25,0% (IC 95%: 8,5 a 41,5; p = 0,0038), associada a melhora paralela dos parâmetros bioquímicos de colestase. Além disso, uma proporção maior de pacientes com variação clinicamente importante de ObsRO para prurido quando em uso de odevixibate. Ainda, tratamento esteve ainda associado a melhores resultados para desfechos relacionados ao sono, como menor necessidade de auxílio para dormir e redução do cansaço diurno. Nenhum paciente que obteve resposta ao tratamento com odevixibate necessitou de intervenções cirúrgicas ou transplante hepático durante o período do estudo e não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos níveis de ALT ou nos parâmetros de crescimento entre os grupos. (73)

Considerando o estudo PEDFIC 1, pode-se afirmar que em termos de segurança, odevixibate apresentou um perfil manejável e seguro, com EAETs principalmente de gravidade moderada a leve. Não foram reportados óbitos no estudo. (73)

A análise interina do estudo PEDFIC 2, uma extensão aberta, foi incluída como evidência adicional. Essa análise incluiu pacientes que participaram do estudo PEDFIC 1 e de com pacientes

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

novos com PFIC, apresentou seus dados em três coortes em uso de odevixibate 120 µg/kg/dia: a coorte 1A incluiu pacientes previamente tratados no estudo PEDFIC 1 com odevixibate em todas as doses, a coorte 1B aqueles que iniciaram o tratamento após placebo no estudo PEDFIC 1 e a coorte 2 pacientes recém-incluídos, independentemente da idade ou da mutação associada a PFIC. Nessa análise, o uso de odevixibate demonstrou redução sustentada dos níveis de ácidos biliares séricos, com diminuição significativa desde o *baseline* do PEDFIC 1 até as semanas 22 a 24 do estudo PEDFIC 2 (variação da média de −201 µmol/L; p-valor<0,0001). Reduções também foram observadas nas coortes 1B e 2, indicando consistência do efeito terapêutico. Paralelamente, houve melhora clinicamente relevante do prurido, com redução significativa do escore de prurido mensal na escala ObsRO na coorte 1A (variação da média a partir do *baseline* do PEDFIC 1 até as semanas 21 a 24 de −1,6 pontos; p-valor<0,0001). As proporções de avaliações positivas de prurido foram de 33%, 56% e 62% nas coortes 1A, 1B e 2, respectivamente. Além disso, o estudo de extensão também mostrou que o uso de odevixibate levou a melhores resultados em termos de crescimento, de qualidade do sono e marcadores hepáticos. estaca-se ainda que, no estudo de extensão, aproximadamente 3% dos pacientes da coorte 1B evoluíram para intervenção cirúrgica ou transplante hepático durante o período de acompanhamento, indicando baixa ocorrência desses eventos clínicos ao longo do seguimento. (74) Em análise em até 72 semanas para os pacientes da coorte 1B e coorte 2 e até 96 semanas para pacientes na coorte 1A, o perfil de eficácia de odevixibate foi mantido. (75)

É importante destacar que o estudo PEDFIC 2, apesar de não apresentar braço comparador, contribui com dados em longo prazo, fornecendo evidências de pacientes expostos ao odevixibate por até 48 semanas. Seus achados indicam a durabilidade do efeito dessa terapia em PFIC atuando na melhora da saúde hepática e atrasando ou prevenindo o transplante hepático, acompanhado de um perfil de segurança tolerável. (74)

Outros resumos de congresso descritos como fonte de informação adicional indicaram que o uso de odevixibate levou a sobrevida livre de evento de cirurgia de derivação biliar, transplante hepático ou óbito significativamente maior que o grupo controle. (77) Adicionalmente, em análise de sobrevida do fígado nativo em pacientes respondedores, respondedores parciais e não respondedores ao odevixibate dos estudos PEDIFIC 1 e PEDFIC 2, 100% dos pacientes respondedores, 92,9% dos pacientes com resposta parcial e 83,7% dos pacientes sem resposta ao tratamento estavam livres de transplante. Esse resultado salienta a importância da resposta ao tratamento, ou seja, da redução dos níveis de ácidos biliares como proteção ao fígado, evitando o transplante. (76)

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

Nesse cenário, é possível afirmar que Bylvay® (odevixibate) é uma terapia eficaz e segura para o tratamento de pacientes com idade igual ou superior a seis meses com PFIC e que sua incorporação seria capaz de preencher uma importante lacuna de necessidade médica não atendida no SUS.

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

9. Referências bibliográficas

1. Porta G, Boldrini G, Consuelo-Sánchez A, Cucho-Jurado J, De Carvalho E, Muñoz MaP, et al. Familial intrahepatic cholestasis: consensus recommendations for healthcare professionals in Latin America. Bol Med Hosp Infant Mex. 2026 Feb 25;83(1). doi:10.24875/BMHIM.25000067

2. Amirneni S, Haep N, Gad MA, Soto-Gutierrez A, Squires JE, Florentino RM. Molecular overview of progressive familial intrahepatic cholestasis. World J Gastroenterol. 2020 Dec 21;26(47):7470–84. doi:10.3748/wjg.v26.i47.7470

3. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2012 Sep;36:S26–35. doi:10.1016/S2210-7401(12)70018-9

4. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Orphanet J Rare Dis. 2009 Dec 8;4(1):1. doi:10.1186/1750-1172-4-1

5. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 Jan;64(1):154–68. doi:10.1097/MPG.0000000000001334

6. Baker A, Kerkar N, Todorova L, Kamath BM, Houwen RHJ. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2019 Feb;43(1):20–36. doi:10.1016/j.clinre.2018.07.010

7. Gwaltney C, Bean S, Venerus M, Karlsson L, Warholic N, Kjems L, et al. Development of the Patient- and Observer-Reported PRUCISION Instruments to Assess Pruritus and Sleep Disturbance in Pediatric Patients with Cholestatic Liver Diseases. Adv Ther. 2022 Nov 6;39(11):5126–43. doi:10.1007/s12325-022-02261-8

8. Nielsen IM, Eiberg H. Cholestasis Familiaris Groelandica: an epidemiological, clinical and genetic study. Int J Circumpolar Health. 2004 Sep 15;63(sup2):192–4. doi:10.3402/ijch.v63i0.17899

9. Jones-Hughes T, Campbell J, Crathorne L. Epidemiology and burden of progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review. Orphanet J Rare Dis. 2021 Dec 3;16(1):255. doi:10.1186/s13023-021-01884-4

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

10. van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Sokal E, Grammatikopoulos T, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. J Hepatol. 2020 Jul;73(1):84–93. doi:10.1016/j.jhep.2020.02.007

11. Srivastava A. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. J Clin Exp Hepatol. 2014 Mar;4(1):25–36. doi:10.1016/j.jceh.2013.10.005

12. Fischer RT, Ventura E, Squires JE, Perez W, Asai A, Kochanowsky M, et al. Baseline analysis of patient reported outcomes in the progressive familial intrahepatic cholestasis patient registry. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2026 Jan 29. doi:10.1002/jpn3.70366

13. Mighiu C, O'Hara S, Ferri Grazzi E, Murray KF, Schattenberg JM, Ventura E, et al. Impact of progressive familial intrahepatic cholestasis on caregivers: caregiver-reported outcomes from the multinational PICTURE study. Orphanet J Rare Dis. 2022 Dec 2;17(1):32. doi:10.1186/s13023-022-02177-0

14. A Siddiqi I, Tadi P. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. 2026. PubMed PMID: 32644743.

15. Ministério da Saúde (Brasil). Monitoramento do Horizonte Tecnológico: odevixibat para o tratamento de colestase intra-hepática familiar progressiva. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2022. p. 32.

16. 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

17. Kode V, Yimam KK. Cholestatic Pruritus: Pathophysiology, Current Management Approach, and Emerging Therapies. Curr Hepatol Rep. 2024 Feb 26;23(1):123–36. doi:10.1007/s11901-024-00638-7

18. Martins A, Levy C. Ileal Bile Acid Transport Inhibitors for Cholestatic Pruritus: A Primer. Curr Hepatol Rep. 2025 Aug 27;24(1):28. doi:10.1007/s11901-025-00699-2

19. Pfister ED, Jaeger VK, Karch A, Shay D, Schukfeh N, Ohlendorf J, et al. Native liver survival in bile salt export pump deficiency: results of a retrospective cohort study. Hepatol Commun. 2023 Apr;7(4). doi:10.1097/HC9.0000000000000092

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

20. Bjørnland K, Hukkinen M, Gatzinsky V, Arnell H, Pakarinen MP, Almaas R, et al. Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases. European Journal of Pediatric Surgery. 2021 Aug 24;31(04):341–6. doi:10.1055/s-0040-1714657

21. Kavallar AM, Mayerhofer C, Aldrian D, Okamoto T, Müller T, Vogel GF. Management and outcomes after liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: A systematic review and meta-analysis. Hepatol Commun. 2023 Oct;7(10). doi:10.1097/HC9.0000000000000286

22. Vinayagamoorthy V, Srivastava A, Sarma M Sen. Newer variants of progressive familial intrahepatic cholestasis. World J Hepatol. 2021 Dec 27;13(12):2024–38. doi:10.4254/wjh.v13.i12.2024

23. Vitale G, Gitto S, Vukotic R, Raimondi F, Andreone P. Familial intrahepatic cholestasis: New and wide perspectives. Digestive and Liver Disease. 2019 Jul;51(7):922–33. doi:10.1016/j.dld.2019.04.013

24. Baussan C, GONZALES E, JACQUEMIN E, SPRAUL A. Orphanet: Colestase intra-hepática progressiva familiar [Internet]. [cited 2026 Mar 15]. Available from: https://www.orpha.net/pt/disease/detail/172?name=Colestase%20intra-hep%C3%A1tica%20progressiva%20familiar&mode=name

25. 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

26. 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

27. Tabibian JH, Masyuk AI, Masyuk T V., O'Hara SP, LaRusso NF. Physiology of Cholangiocytes. In: Comprehensive Physiology. Wiley; 2013. p. 541–65. doi:10.1002/cphy.c120019

28. Mkarem LE, Batika MAH, Bitar R. New hope in treating progressive familial intrahepatic cholestasis in children. World J Hepatol. 2025 Jul 27;17(7). doi:10.4254/wjh.v17.i7.108253

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

29. Patel SP, Vasavda C, Ho B, Meixiong J, Dong X, Kwatra SG. Cholestatic pruritus: Emerging mechanisms and therapeutics. J Am Acad Dermatol. 2019 Dec;81(6):1371–8. doi:10.1016/j.jaad.2019.04.035

30. Farooqui N, Elhence A, Shalimar. A Current Understanding of Bile Acids in Chronic Liver Disease. J Clin Exp Hepatol. 2022 Jan;12(1):155–73. doi:10.1016/j.jceh.2021.08.017

31. Karpen SJ, Kelly D, Mack C, Stein P. Ileal bile acid transporter inhibition as an anticholestatic therapeutic target in biliary atresia and other cholestatic disorders. Hepatol Int. 2020 Sep 11;14(5):677–89. doi:10.1007/s12072-020-10070-w

32. Sutton H, Karpen SJ, Kamath BM. Pediatric Cholestatic Diseases: Common and Unique Pathogenic Mechanisms. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2024 Jan 24;19(1):319–44. doi:10.1146/annurev-pathmechdis-031521-025623

33. Gunaydin M, Bozkurter Cıl AT. Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management, and treatment. Hepat Med. 2018 Sep;Volume 10:95–104. doi:10.2147/HMER.S137209

34. Mansour-Ghanaei F. Effect of oral naltrexone on pruritus in cholestatic patients. World J Gastroenterol. 2006;12(7):1125. doi:10.3748/wjg.v12.i7.1125

35. Alemi F, Kwon E, Poole DP, Lieu T, Lyo V, Cattaruzza F, et al. The TGR5 receptor mediates bile acid–induced itch and analgesia. Journal of Clinical Investigation. 2013 Apr 1;123(4):1513–30. doi:10.1172/JCI64551

36. Sciveres M, Veraldi S, Cirillo F, Maggiore G. Pediatric Cholestatic Diseases in the Era of Ileal Bile Acid Transporter (IBAT) Inhibitors. Pediatr Rep. 2026 Feb 3;18(1):19. doi:10.3390/pediatric18010019

37. 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

38. van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Shneider BL, Sokal E, et al. Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency. Hepatology. 2021 Aug 13;74(2):892–906. doi:10.1002/hep.31787

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

39. Chen H, Taylor SA, Lee WS, Ciocca M, El-Guindi MA, Yachha SK, et al. Diagnostic approaches for infants with cholestatic liver diseases: Position paper and perspectives of the Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2025 Nov 22;81(5):1360–77. doi:10.1002/jpn3.70207

40. Díaz-González Á, Molera C, Gómez-Domínguez E, Muñoz-Bartolo G, Ampuero J, Fernández-Rodríguez C, et al. Spanish clinical practice guidelines for the diagnosis and management of cholestatic liver diseases in adult and pediatric population: Joint report from AEEH and SEGHNP. Gastroenterol Hepatol. 2025 Nov;502629. doi:10.1016/j.gastrohep.2025.502629

41. Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Emerick K, Antoniou A, et al. Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. J Hepatol. 2010 Jul;53(1):170–8. doi:10.1016/j.jhep.2010.01.034

42. Bull LN, Thompson RJ. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. Clin Liver Dis. 2018 Nov;22(4):657–69. doi:10.1016/j.cld.2018.06.003

43. Bull LN, Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Dodge JL, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. Hepatol Commun. 2018 May 30;2(5):515–28. doi:10.1002/hep4.1168

44. Siebold L, Dick AAS, Thompson R, Maggiore G, Jacquemin E, Jaffe R, et al. Recurrent Low Gamma-Glutamyl Transpeptidase Cholestasis Following Liver Transplantation For Bile Salt Export Pump (Bsep) Disease (Posttransplant Recurrent Bsep Disease). Liver Transplantation. 2010 Jul;16(7):856–63. doi:10.1002/lt.22074

45. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2009 Aug;51(2):237–67. doi:10.1016/j.jhep.2009.04.009

46. Bedoyan SM, Lovell OT, Horslen SP, Squires JE. Odevixibat: a promising new treatment for progressive familial intrahepatic cholestasis. Expert Opin Pharmacother. 2022 Nov 2;23(16):1771–9. doi:10.1080/14656566.2022.2140040

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

47. Krishna M, Boyer JL. Ileal Bile Acid Transporter Inhibitors in Cholestasis: Potential for More Than Just Paediatrics? Liver International. 2026 Mar 6;46(3). doi:10.1111/liv.70524

48. Marx M, Hartleif S, Hilberath J, Berg CP, Tsiflikas I, Singer S, et al. Practical Considerations for Odevixibat Treatment in Patients with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis: A Single-Center Case Series. J Clin Med. 2024 Dec 10;13(24):7508. doi:10.3390/jcm13247508

49. Hilscher MB, Kamath PS, Eaton JE. Cholestatic Liver Diseases. Mayo Clin Proc. 2020 Oct;95(10):2263–79. doi:10.1016/j.mayocp.2020.01.015

50. Henkel SAF, Salgado CM, Reyes-Mugica M, Soltys KA, Strauss K, Mazariegos G V., et al. Long-term liver transplant outcomes for progressive familial intrahepatic cholestasis type 1: The Pittsburgh experience. Pediatr Transplant. 2021 Dec 2;25(8). doi:10.1111/petr.14108

51. Mehl A, Bohorquez H, Serrano MS, Galliano G, Reichman TW. Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children. World J Transplant. 2016;6(2):278. doi:10.5500/wjt.v6.i2.278

52. Aydogdu S, Cakir M, Arikan C, Tumgor G, Yuksekkaya HA, Yilmaz F, et al. Liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: Clinical and histopathological findings, outcome and impact on growth. Pediatr Transplant. 2007 Sep 19;11(6):634–40. doi:10.1111/j.1399-3046.2007.00722.x

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

54. Yin C, Zhong R, Zhang W, Liu L, Chen L, Zhang H. The Potential of Bile Acids as Biomarkers for Metabolic Disorders. Int J Mol Sci. 2023 Jul 28;24(15):12123. doi:10.3390/ijms241512123

55. 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

56. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Bylvay® (odevixibate). Silver Spring, MD: FDA; 2025. p. 20.

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

57. European Medicines Agency (EMA). Bylvay® (odevixibate). Amsterdam, NH: EMA; 2021. p. 47.

58. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Bylvay® (odevixibat). Canberra, AU: PBAC; 2025. p. 76.

59. Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada's (CDA-AMC). Bylvay® (odevixibat). Ottawa, ON: CDA-AMC; 2024. p. 30.

60. Scottish Medicines Consortium (SMC). Bylvay® (odevixibat). Glasgow: SMC; 2022. p. 15.

61. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Bylvay® (odevixibat). Londres, UK: NICE; 2022. p. 38.

62. Haute Autorité de Santé (HAS). Bylvay® (odevixibat) [Internet]. Saint-Denis, Île-de-France: HAS; 2024 [cited 2026 Mar 15]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3299696/en/bylvay-odevixibat

63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Odevixibat (Cholestase (≥ 6 Monate)) [Internet]. [cited 2026 Mar 15]. Available from: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/739/#english

64. Zorginstituut Nederland. GVS-advies odevixibat (Bylvay®) voor de behandeling van progressieve familiaire intrahepatische cholestase [Internet]. [cited 2026 Mar 15]. Available from: https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2023/01/18/gvs-advies-odevixibat-bylvay

65. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Determina_Pres-94-2026_BYLVAY-odevixibat [Internet]. Roma: AIFA; 2026 [cited 2026 Mar 15]. p. 5. Available from: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina_Pres-94-2026_BYLVAY-odevixibat.pdf

66. 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.

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

67. 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

68. 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.

69. 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.

70. 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

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

72. 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.

73. Thompson RJ, Arnell H, Artan R, Baumann U, Calvo PL, Czubkowski P, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022 Sep;7(9):830–42. doi:10.1016/S2468-1253(22)00093-0

74. Thompson RJ, Artan R, Baumann U, Calvo PL, Czubkowski P, Dalgic B, et al. Interim results from an ongoing, open-label, single-arm trial of odevixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis. JHEP Reports. 2023 Aug;5(8):100782. doi:10.1016/j.jhepr.2023.100782

75. Thompson R, Baumann U, Calvo PL, D'Antiga L, Di Giorgio A, Gonzales E, et al. Sustained long-term efficacy and safety of odevixibat in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: Results from the PEDFIC 2 phase III, open-label extension study. In: The Liver Meeting 2024. San Diego, CA, USA; 2024.

76. Thompson RJ, Sturm E, Durmaz O, Grammatikopoulos T, Di Giorgio A, Ni Q, et al. Long-term Efficacy and Safety of Odevixibat in Patients With Progressive Familial Intrahepatic

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

Cholestasis: Results With 96 Weeks or More of Treatment. In: The Liver Meeting 2022. Washington, DC, USA; 2022.

77. Hansen B, Valcheva V, Yu Q, van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, et al. Analysis of Long-term Treatment Effects of Odevixibat on Clinical Outcomes in Children With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis in Odevixibat Clinical Studies vs External Controls From the NAPPED Database. In: The International Liver Congress (EASL). Vienna, Austria; 2023.

78. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica em saúde. 3. ed. [Internet]. Brasília; 2026 [cited 2026 Feb 1]. Available from: https://rebrats.saude.gov.br/images/DiretrizesMetodologicas/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica_3ed.pdf

79. 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.

80. Kremer AE, Martens JJWW, Kulik W, Ruëff F, Kuiper EMM, van Buuren HR, et al. Lysophosphatidic Acid Is a Potential Mediator of Cholestatic Pruritus. Gastroenterology. 2010 Sep;139(3):1008-1018.e1. doi:10.1053/j.gastro.2010.05.009

81. 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.

82. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Orphanet J Rare Dis. 2009 Dec 8;4(1):1. doi:10.1186/1750-1172-4-1

83. Davit-Spraul A, Fabre M, Branchereau S, Baussan C, Gonzales E, Stieger B, et al. Atp8b1 and Abcb11 Analysis in 62 Children With Normal Gamma-Glutamyl Transferase Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (Pfic): Phenotypic Differences Between Pfic1 and Pfic2 and Natural History. Hepatology. 2010 May;51(5):1645–55. doi:10.1002/hep.23539

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

84. van Wessel D, Thompson R, Grammatikopoulos T, Kadaristiana A, Jankowska I, Lipiński P, et al. The natural course of FIC1 deficiency and BSEP deficiency: Initial results from the NAPPED-consortium (Natural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion). J Hepatol. 2018 Apr;68:S626–7. doi:10.1016/S0168-8278(18)31509-5

85. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatítica (IBGE). Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2024 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2024. Available from: https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html

86. Valamparampil JJ, Rinaldhy K, Reddy MS, Shanmugam N, Rela M. 5. Outcomes of Liver Transplantation for Pediatric Recipients With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. J Clin Exp Hepatol. 2019 May;9(3):422–3. doi:10.1016/j.jceh.2019.04.008

87. Wanty C, Joomye R, Van Hoorebeek N, Paul K, Otte JB, Reding R, et al. Fifteen years single center experience in the management of progressive familial intrahepatic cholestasis of infancy. Acta Gastroenterol Belg. 2004;67(4):313–9. PubMed PMID: 15727074.

88. Hori T, Egawa H, Takada Y, Ueda M, Oike F, Ogura Y, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: a single-center experience of living-donor liver transplantation during two decades in Japan. Clin Transplant. 2011 Sep 16;25(5):776–85. doi:10.1111/j.1399-0012.2010.01368.x

89. 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

90. Al-Uzri A, Matheson M, Gipson DS, Mendley SR, Hooper SR, Yadin O, et al. The Impact of Short Stature on Health-Related Quality of Life in Children with Chronic Kidney Disease. J Pediatr. 2013 Sep;163(3):736-741.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2013.03.016

91. Hornbrook MC, Wendel CS, Coons SJ, Grant M, Herrinton LJ, Mohler MJ, et al. Complications Among Colorectal Cancer Survivors. Med Care. 2011 Mar;49(3):321–6. doi:10.1097/MLR.0b013e31820194c8

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

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

93. Parmar A, Vandriel SM, Ng VL. Health-related quality of life after pediatric liver transplantation: A systematic review. Liver Transplantation. 2017 Mar 24;23(3):361–74. doi:10.1002/lt.24696

94. Tura GK e S, al. et. Measuring health-related quality of life using EQ-5D-3L in the Brazilian population: a valuation study. Health Qual Life Outcomes. 2024. doi:10.1186/s12955-024-02235-0

95. 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

96. Ministério da Saúde (BR). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2024 [cited 2025 Dec 9]. Available from: http://sigtap.datasus.gov.br/

97. 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.

98. Sahloul A, Lainka E, Kathemann S, Swoboda S, Dröge C, Keitel V, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis—outcome and time to transplant after biliary diversion according to genetic subtypes. Front Surg. 2023 Jun 8;10. doi:10.3389/fsurg.2023.1074229

99. 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

100. Nomden M, Kuipers F, Lexmond WS, Gu T, Valcheva V, Lindström E, et al. Pretreatment serum bile acid composition and predictability of subsequent response to odevixibat in patients with bile salt export pump (BSEP) deficiency. Hepatology. 2026 Apr;83(4):708–20. doi:10.1097/HEP.0000000000001430

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®



Adobe Acrobat
PDFXML Document

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

ANEXO 2. PREÇO - BYLVAY®

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO

PREÇO FÁBRICA - PF (PREÇO PARA LABORATÓRIOS E DISTRIBUIDORES)

Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
- CMED -

Publicada em 09/03/2026 12h30min.

GGREM	Medicamento (Laboratório)	Apresentação	ICMS 0%	ICMS 12%	ICMS 17%	ICMS 17,5%	ICMS 18%	ICMS 19%	ICMS 19,5%	ICMS 20%	ICMS 20,5%	ICMS 21%	ICMS 22%	ICMS 22,5%	ICMS 23%
	Laboratório		PF 0%	PF 12%	PF 17%	PF 17,5%	PF 18%	PF 19%	PF 19%	PF 20%	PF 21%	PF 21%	PF 22%	PF 22,5%	PF 23%
	Dec. Jud./Art. Rec. / CAP / Reg. Preço / ICMS0%		PMVG 0%	PMVG 12%	PMVG 17%	PMVG 17,5%	PMVG 18%	PMVG 19%	PMVG 19%	PMVG 20%	PMVG 21%	PMVG 21%	PMVG 22%	PMVG 22,5%	PMVG 23%
ODEVIXIBATE SESQUI-HIDRATADO															
539223100001701	BYLVAY	200 MCG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30	23402,80	26594,10	28196,14	28367,03	28540,00	28892,35	29071,80	29253,50	29437,49	29623,80	30003,58	30197,17	30393,24
			18364,18	20868,39	22125,51	22259,61	22395,34	22671,83	22812,64	22955,22	23099,60	23245,80	23543,81	23695,72	23849,58
539223100001801	BYLVAY	400 MCG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30	46805,62	53186,22	56392,30	56734,07	57080,02	57784,72	58143,63	58507,03	58875,01	59247,63	60007,19	60394,37	60786,51
			36728,37	41736,80	44251,04	44519,22	44790,69	45343,67	45625,31	45910,47	46199,22	45491,62	47057,54	47391,46	47699,18
539223100001901	BYLVAY	600 MCG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30	70208,44	79782,34	84588,46	85101,12	85620,04	86677,09	87215,45	87760,55	88312,53	88871,46	90010,80	90591,56	91179,77
			55092,56	62605,20	66376,56	66778,85	67186,05	68015,51	68437,96	68865,70	69298,84	69737,44	70631,47	71087,20	71548,77
539223100002001	BYLVAY	1200 MCG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30	140416,90	159564,71	169176,95	170202,27	171240,09	173354,21	174430,93	175521,13	176625,08	177742,94	180021,63	181183,16	182359,57
			110185,14	125210,43	132753,15	133557,72	134372,10	136031,05	136875,95	137731,43	138597,70	139474,88	141262,97	142174,43	143097,55
OFATUMUMABE															
526521060099402	KESIMPTA	20 MG/0,4 ML SOL INJ CT 1 CAN PREENC PLAS TRANS X 0,4 ML	9960,87	11319,17	12001,05	12073,78	12147,40	12297,37	12373,75	12451,09	12529,40	12608,70	12770,34	12852,74	12936,19
			7816,29	8882,15	9417,22	9474,30	9532,06	9649,75	9709,68	9770,37	9831,82	9894,05	10020,89	10085,55	10151,03
OFLOXACINO															
501004201175319	OFLOX	3 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML	32,79	37,26	39,51	39,75	39,99	40,48	40,73	40,99	41,25	41,51	42,04	42,31	42,58
			25,73	29,24	31,00	31,19	31,38	31,76	31,96	32,17	32,37	32,57	32,99	33,20	33,41
506719070079617	NOSTIL	3 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5 ML	32,54	36,96	39,20	39,44	39,68	40,17	40,42	40,68	40,93	41,19	41,72	41,99	42,26
			25,53	29,02	30,76	30,95	31,14	31,52	31,72	31,92	32,12	32,32	32,74	32,95	33,16
526123401173114	OFLOXACINO	3 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML	19,73	22,42	23,77	23,92	24,06	24,36	24,51	24,66	24,82	24,97	25,29	25,46	25,62
			15,48	17,59	18,65	18,77	18,88	19,12	19,23	19,35	19,48	19,59	19,84	19,98	20,10
524715070013204	LFM - OFLOXACINO	400 MG COM REV CX BL AL PLAS PVC AMB X 500	460,72	523,55*	555,08*	558,45*	561,85*	568,79*	572,32*	575,90*	579,52*	583,19*	590,67*	594,48*	598,34*
	ICMS0%		361,53	410,83*	435,57*	438,22*	440,88*	446,33*	449,10*	451,91*	454,75*	457,63*	463,50*	466,49*	469,52*
524715070013304	LFM - OFLOXACINO	400 MG COM REV CX BL AL PLAS PVC AMB X 250	230,33	261,74*	277,51*	279,19*	280,89*	284,36*	286,12*	287,91*	289,72*	291,56*	295,29*	297,20*	299,13*
	ICMS0%		180,74	205,39*	217,76*	219,08*	220,41*	223,14*	224,52*	225,92*	227,34*	228,79*	231,71*	233,21*	234,73*
OLANZAPINA															
508012040091306	OLANZAPINA	2,5 MG COM CT BL AL AL X 30	54,70	62,16	65,90	66,30	66,71	67,53	67,95	68,38	68,81	69,24	70,13	70,58	71,04
			42,92	48,78	51,71	52,02	52,35	52,99	53,32	53,66	54,00	54,33	55,03	55,38	55,75
508012040091405	OLANZAPINA	5 MG COM CT BL AL AL X 30	92,33	104,92*	111,24*	111,92*	112,60*	113,99*	114,70*	115,41*	116,14*	116,87*	118,37*	119,14*	119,91*
			72,45	82,33*	87,29*	87,82*	88,36*	89,45*	90,01*	90,56*	91,14*	91,71*	92,88*	93,49*	94,09*

A Secretaria-Executiva da CMED orienta que as páginas 1 e 2 desta lista sejam consultadas para detalhamentos sobre os ícones, alíquotas e decisões judiciais aplicadas às apresentações dos medicamentos. É recomendado que qualquer página dessa lista seja apresentada acompanhada das páginas 1 e 2. 1369

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.

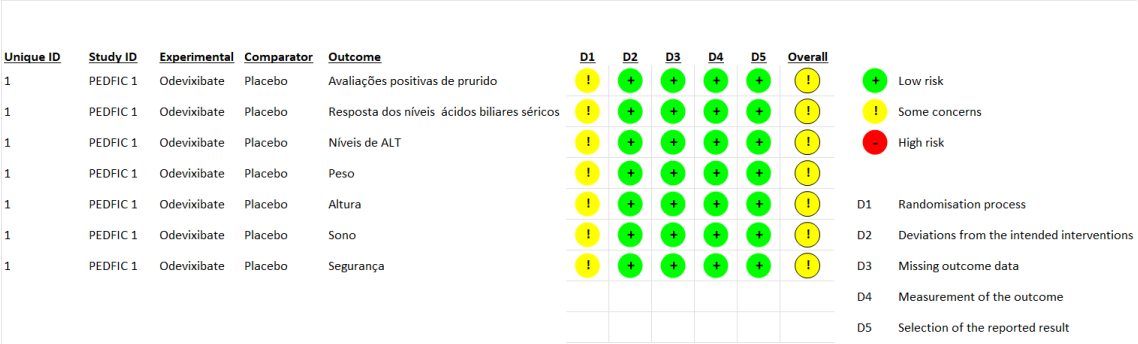
CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Ipsen.

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 (68), que, conforme apresentado na Figura 12, 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 PEDFIC 1 apresentou risco de viés incerto pois 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 ALT. (73)

Figura 12. 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	PEDFIC 1	Odevixibate	Placebo	Avaliações positivas de prurido	!	+	+	+	+	!
1	PEDFIC 1	Odevixibate	Placebo	Resposta dos níveis ácidos biliares séricos	!	+	+	+	+	!
1	PEDFIC 1	Odevixibate	Placebo	Níveis de ALT	!	+	+	+	+	!
1	PEDFIC 1	Odevixibate	Placebo	Peso	!	+	+	+	+	!
1	PEDFIC 1	Odevixibate	Placebo	Altura	!	+	+	+	+	!
1	PEDFIC 1	Odevixibate	Placebo	Sono	!	+	+	+	+	!
1	PEDFIC 1	Odevixibate	Placebo	Segurança	!	+	+	+	+	!

Fonte: Higgins, 2019. (68) 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.	**Thompson *et al.***	2022	(76)	Estudo sem comparador
2.	**Hansen *et al.***	2023	(77)	Resultado de estudo não publicado como artigo na íntegra.
3.	**Thompson *et al.***	2023	(74)	Estudo sem comparador e com dose apenas de escalonamento.
4.	**Thompson *et al.***	2024	(75)	Estudo sem comparador e com dose apenas de escalonamento.
5.	**Imran *et al.***	2025	(99)	População (agrupamento de diferentes populações com doenças hepáticas) não está de acordo com a PICO.
6.	**Nomden *et al.***	2025	(100)	Comparador (comparação entre respondedores e não respondedores) não está de acordo com a PICO.

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**	
Avaliações positivas de prurido							
1	ECR	Não Grave	Não Grave	Não Grave	Não Grave	Não Grave	⊕⊕⊕⊕ Alta
Resposta dos níveis ácidos biliares séricos							
1	ECR	Não Grave	Não Grave	Não Grave	Não Grave	Não Grave	⊕⊕⊕⊕ Alta
Níveis de ALT							
1	ECR	Não Grave	Não Grave	Não Grave	Não Grave	Não Grave	⊕⊕⊕⊕ Alta
Peso							
1	ECR	Não Grave	Não Grave	Não Grave	Não Grave	Não Grave	⊕⊕⊕⊕ Alta
Altura							
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
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. MICROCUSTEIO

Pré transplante

Procedimento	% 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 (doa	6%	1	R$ 257,85	R$ 14,18	SIGTAP 10/2025	05.01.07.009-5
Exames para inclusão em lista de candidatos a transplar	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

Procedimento	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Acompanhamento de paciente pós-transplante de fígad	100%	12	R$ 135,00	R$ 1.620,00	SIGTAP 10/2025	05.06.01.011-2
Acompanhamento de doador vivo pós-transplante de fí	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**		

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

ANEXO 8. 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.