



Brasília, DF | Março de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Bezafibrato para o tratamento da Colangite Biliar Primária

2026 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Instituto Vértice

Andréa da Silva Dourado

Elene Paltrinieri Nardi

Renato Rocha Martins

Tainá Freitas Saldanha

Tiago da Veiga Pereira

Daniela Olivera de Melo

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Aline do Nascimento - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Thais Conceição Borges - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

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

Perspectiva do paciente

Marina Kuebler Silva - CITEC/DGITS/ SCTIE/MS

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/ SCTIE/MS

Anna Júlia Medeiros Lopes Garcia - CITEC/DGITS/ SCTIE/MS

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

Laura Mendes Ribeiro - CITEC/DGITS/ SCTIE/MS

Revisão

Nayara Castelano Brito - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Victoria Baggi de Mendonça Lauria - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Cecília Menezes Farinasso - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SCTIE/MS

Marco Legal

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

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

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

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

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

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

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

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

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

FIGURAS

Figura 1. Patogênese da Colangite Biliar Primária	15
Figura 2. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	32
Figura 3. <i>Forest plot</i> da meta-análise da DM na variação dos níveis de ALP em relação à linha de base após seis meses de intervenção	33
Figura 4. <i>Forest plot</i> da meta-análise da DM na variação dos níveis de ALP em relação à linha de base após um ano de intervenção	34
Figura 5. <i>Forest plot</i> da meta-análise da DM na variação dos níveis de GGT em relação à linha de base após seis meses de intervenção	35
Figura 6. <i>Forest plot</i> da meta-análise da DM na variação dos níveis de GGT em relação à linha de base após um ano de intervenção	35
Figura 7. <i>Forest plot</i> da meta-análise da DM na variação dos níveis de bilirrubina total em relação à linha de base após seis meses de intervenção	36
Figura 8. Modelo de Markov para análise de custo-efetividade do bezafibrato para o tratamento da Colangite Biliar Primária	48
Figura 9. Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística	54
Figura 10. Análise de sensibilidade probabilística (1.000 simulações)	55
Figura 11. Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística para o cenário de demanda aferida	61
Figura 12. Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística para o cenário calculado pelo método epidemiológico	63
Figura 13. Fluxograma da seleção dos estudos	80

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia bezafibrato	20
Quadro 2. Preços disponíveis para a tecnologia na Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) e em compras públicas.....	23
Quadro 3. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparadores, "outcomes" [desfecho] e delineamento dos estudos).....	24
Quadro 4. Características dos estudos incluídos.....	28
Quadro 5. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Bezafibrato comparado a AUDC ou Placebo para Colangite Biliar Primária (eficácia)	42
Quadro 6. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Bezafibrato comparado a AUDC ou Placebo para Colangite Biliar Primária (segurança)	44
Quadro 7. Características do modelo de análise de custo-efetividade do bezafibrato para o tratamento da Colangite Biliar Primária	46
Quadro 8. Características da análise de impacto orçamentário para avaliação do bezafibrato para Colangite Biliar Primária	56
Quadro 9: Medicamentos potenciais para o tratamento de colangite biliar primária.....	65
Quadro 10. Estratégia de busca, de acordo com a base consultada - Bezafibrato no tratamento de Colangite Biliar Primária	79
Quadro 11. Lista de publicações excluídas após leitura dos textos completos e as respectivas razões de exclusão	80

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 12. Avaliação do risco de viés dos desfechos de parâmetros bioquímicos (bilirrubina total, ALP e GGT), de estudos incluídos na revisão sistemática	83
Quadro 13. Avaliação do risco de viés do desfecho semi-subjetivo (descontinuação por eventos adversos), de estudos incluídos na revisão sistemática.....	85
Quadro 14. Avaliação do risco de viés dos desfechos subjetivos (eventos adversos totais, eventos adversos graves, prurido e qualidade de vida), de estudos incluídos na revisão sistemática	86
Quadro 15. Patente vigente para a tecnologia bezafibrato depositadas no INPI.	88

TABELAS

Tabela 1. A diferença média e intervalo de confiança na mudança do escore de intensidade de prurido entre os grupos bezafibrato e placebo, do baseline até 24 meses - Corpechot 2018 ³⁴	37
Tabela 2. Probabilidade de evoluir do estado “Colangite” para o estado “Transplante”	49
Tabela 3. Utilidade calculada para os estados de “Colangite” e “Transplante”	50
Tabela 4. Custo por estado de saúde	52
Tabela 5. Resultado da análise de custo-utilidade	53
Tabela 6. Resultados da análise de sensibilidade determinística	53
Tabela 7. População com colangite biliar primária calculada por demanda aferida	57
Tabela 8. População elegível calculada por demanda aferida	58
Tabela 9. População com colangite biliar primária calculada pelo método epidemiológico.....	58
Tabela 10. População elegível calculada pelo método epidemiológico	58
Tabela 11. Impacto orçamentário da incorporação do bezafibrato calculado por demanda aferida	60
Tabela 12. Resultados da análise de sensibilidade determinística do cenário calculado por demanda aferida	60
Tabela 13. Impacto orçamentário da incorporação do bezafibrato calculado pelo método epidemiológico	61
Tabela 14. Resultados da análise de sensibilidade determinística do cenário calculado pelo método epidemiológico	62
Tabela 15: Custo anual do medicamento no horizonte tecnológico com registro na Anvisa para tratamento da colangite biliar primária	67
Tabela 16. Probabilidade de morrer por ciclo para pacientes no estado “Colangite”	90
Tabela 17. Probabilidade de morrer por ciclo para pacientes no estado “Transplante”	90
Tabela 18. Desutilidades aplicadas por estado de saúde	90
Tabela 19. Dados utilizados para custeio por estado	92
Tabela 20. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade.....	98
Tabela 21. Dados utilizados para custeio por cenário	99
Tabela 22. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade do impacto orçamentário por demanda aferida	102
Tabela 23. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade do impacto orçamentário pelo método epidemiológico	102

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE	9
3. RESUMO EXECUTIVO	11
4. INTRODUÇÃO	14
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	14
4.1 Diagnóstico da doença	16
4.2 Tratamento recomendado	18
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	20
5.1 Características gerais	20
5.2 Preço proposto para incorporação	23
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	24
6.1 Caracterização dos estudos incluídos	26
6.2 Risco de viés dos estudos incluídos	32
6.3 Efeitos desejáveis da tecnologia	32
6.3.1 Avaliação do desfecho de eficácia	33
6.3.2 Avaliação da qualidade de vida	38
6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia	39
6.5 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com o NATS	41
6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	45
7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	46

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

7.1	Avaliação econômica.....	46
7.1.1	Estrutura do modelo econômico	47
7.1.2	Intervenção e comparador	48
7.1.3	Dados utilizados	48
7.1.4	Estimativa de recursos e custos associados.....	51
7.1.5	Taxas de desconto e correções do modelo.....	52
7.1.6	Pressupostos	52
7.1.7	Análise de sensibilidade e outros cenários	53
7.1.8	Resultados.....	53
7.1.9	Considerações finais.....	55
7.2	Impacto orçamentário.....	56
7.2.1	População elegível	56
7.2.2	Difusão da tecnologia	59
7.2.3	Custos	59
7.2.4	Análise de sensibilidade.....	59
7.2.5	Resultados	60
7.2.6	Considerações finais	63
8.	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	64
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	65
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	69
12.	DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL	69
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	71
14.	REFERÊNCIAS.....	72
	APÊNDICE 1 – METODOLOGIA DA REVISÃO SISTEMÁTICA	77
	APÊNDICE 2 – RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	80
	APÊNDICE 3 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA	90
	APÊNDICE 4 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	99

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

1. APRESENTAÇÃO

O presente relatório foi elaborado com o objetivo de analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e análise de impacto orçamentário sobre o bezafibrato para o tratamento da colangite biliar primária. Esta foi uma demanda proveniente da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) para a atualização do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica da Colangite Biliar Primária. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NUD), em parceria com a Secretaria-Executiva da CONITEC.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: bezafibrato comprimido de 200mg e comprimido de liberação prolongada de 400mg.

Indicação: Pacientes de qualquer idade com colangite biliar primária e que apresentem prurido e/ou resposta bioquímica incompleta ao ácido ursodesoxicólico (AUDC).

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde – SCTIE.

Introdução: A colangite biliar primária (CBP) é uma doença hepática colestática autoimune, crônica e progressiva, predominante em mulheres entre 40 e 70 anos. Caracteriza-se por inflamação e destruição dos ductos biliares interlobulares, evoluindo para colestase, fibrose e, em casos não tratados, cirrose e insuficiência hepática. O diagnóstico baseia-se em critérios clínicos, laboratoriais, histopatológicos e em métodos de imagem. O tratamento de primeira linha é o AUDC, único medicamento previsto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Colangite Biliar Primária. Pacientes com resposta inadequada ao AUDC podem ser tratados com terapias de segunda linha, como o bezafibrato, que demonstrou capacidade de melhorar o prurido, marcadores bioquímicos e a predição prognóstica da doença, sendo recomendado em diretrizes clínicas de associações internacionais. Apesar disso, o medicamento pode levar a eventos adversos relevantes, além de sua utilização no tratamento da CBP não estar prevista em bula, configurando o uso *off-label*. No Sistema Único de Saúde (SUS) não estão disponíveis quaisquer outros medicamentos para terapia de segunda linha de pacientes com CBP que apresentem resposta inadequada ao AUDC.

Pergunta de pesquisa: O bezafibrato associado ou não ao AUDC é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com colangite biliar primária, em comparação com o AUDC em monoterapia?

Evidências clínicas: Foi conduzida uma revisão sistemática para sintetizar as evidências de estudos que avaliaram a eficácia e a segurança do bezafibrato para o tratamento de colangite biliar primária. As buscas foram realizadas nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Elsevier), Cochrane Reviews e LILACS (via BVS) em 23 de abril de 2025, resultando em 411 referências que comparavam o bezafibrato em qualquer dose ou esquema posológico à utilização de AUDC e/ou placebo. Foram incluídas nove publicações referentes a oito ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram a eficácia e a segurança do bezafibrato a partir dos desfechos de interesse. Verificou-se que a associação bezafibrato + AUDC reduziu os marcadores bioquímicos de colestase em relação à monoterapia com AUDC. Esses efeitos foram consistentes nos ECRs incluídos e mais robustos em horizontes temporais maiores, contudo o grau de certeza de evidência nesses resultados oscila entre muito baixa e moderada. Para desfechos clínicos de maior relevância, como sobrevida livre de transplante e mortalidade por todas as causas, o benefício permanece incerto (devido ao baixo número de eventos, a certeza das evidências para esses desfechos foi considerada baixa). Embora não tenha sido encontrada diferença estatística na avaliação de segurança, o grupo que recebeu o bezafibrato apresentou maior risco na maioria dos desfechos avaliados, também sendo conferida incerteza decorrente do reduzido número de participantes e da baixa frequência de eventos observados, que tornaram os intervalos de confiança muito amplos.

Avaliação econômica: Foi realizada uma análise de custo-utilidade sob perspectiva do SUS, utilizando uma árvore de decisão acoplada a um modelo de Markov com horizonte temporal de 15 anos e ciclos anuais. A intervenção avaliada foi o bezafibrato associado ao AUDC em comparação ao AUDC em monoterapia – único medicamento disponível no SUS para o tratamento da CBP. O tratamento da CBP com a associação entre bezafibrato + AUDC foi associado uma efetividade incremental de 0,35 e um custo incremental de R\$ 1.665,90, com razão de custo-utilidade incremental (RCEI) de R\$ 4.729,65 por ano de vida ajustado por qualidade (AVAQ). A tecnologia foi dominante em 46,5% das simulações e as demais análises (53,5%) a identificaram como de maior efetividade incremental e maior custo incremental. Considerando um limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000 por AVAQ, mais de metade das simulações (65,4%) foram custo-efetivas.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Análise de impacto orçamentário: Foi realizada uma avaliação de impacto orçamentário da incorporação do bezafibrato para o tratamento da CBP sob a perspectiva do SUS. Para o cálculo da população elegível foram considerados os cenários de (1) demanda aferida e (2) método epidemiológico. Pelo método de demanda aferida, a projeção de pacientes em uso da tecnologia é 221 em 2026, chegando a 1.047 em 2030, com um impacto orçamentário em cinco anos de R\$ 509.101,98. Por meio do método epidemiológico estima-se que 543 pacientes estejam em uso da tecnologia em 2026, chegando a 2.469 em 2030, com um impacto orçamentário em cinco anos de R\$ 1.180.158,00. Os parâmetros que mais afetaram o modelo nos dois cenários foram o custo de acompanhamento de pacientes que utilizam AUCD em monoterapia ou a associação bezafibrato + AUCD, o que é esperado uma vez que o monitoramento de pacientes com CBP deve oscilar em função da gravidade do quadro, sendo que pacientes mais graves demandam mais cuidado e recursos.

Recomendações internacionais: Foi conduzida uma busca nas agências de ATS, utilizando os termos para a busca “Bezafibrato” e “Bezafibrate”. Não foram encontrados documentos específicos ou informações que endossam sobre o uso bezafibrato para o tratamento da CBP, nas agências: *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ – Estados Unidos), *Canada’s Drug Agency* (CDA-AMC – Canadá), *Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud* (CENETEC – México), *Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud* (IETS – Colômbia), *Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.* (INFARMED – Portugal), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE – Reino Unido), *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS – Austrália), *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services* (SBU – Suécia), e *Scottish Medicines Consortium* (SMC – Escócia). Apesar da ausência de aprovação formal em bulas e agências de ATS, o bezafibrato é reconhecido como terapia *off-label* para CBP na diretriz da Sociedade Brasileira de Hepatologia e no *guideline* da AISF da Itália, na dose de 400 mg/dia combinado ao AUCD para pacientes com resposta inadequada à monoterapia. Em *guidelines* da China e dos EUA, consideram os fibratos uma opção terapêutica *off-label* para pacientes com resposta inadequada ao AUCD. No entanto, a prescrição do bezafibrato é indicada apenas na ausência de sinais de doença hepática descompensada ou hipertensão portal clinicamente significativa. Exige monitoramento de parâmetros hepáticos e renais devido a riscos de eventos adversos.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificadas 5 tecnologias para compor o esquema terapêutico de pacientes com colangite biliar primária. São eles: Elafibranor, Seladelpar e Saroglitazar Magnesium (agonistas PPAR), Linerixibat (inibidor do cotransportador de sódio e ácidos biliares ileal) e CS-0159 (agonista do receptor X farnesoide). Duas tecnologias possuem registro sanitário e estão recomendadas pelas agências de ATS: Elafibranor na Anvisa (2025), na EMA e na FDA (ambas em 2024), NICE (2024) e CDA (2025); e o Seladelpar na EMA e na FDA (ambas em 2024) e CDA (2025).

Considerações finais: As evidências sugerem com nível de certeza variando entre muito baixo e moderado que a utilização da associação bezafibrato + AUCD é mais eficaz na redução dos marcadores bioquímicos fosfatase alcalina (ALP), gama glutamil transferase (GGT) e bilirrubina total em seis meses, um e dois anos em relação ao AUCD em monoterapia para pacientes com CBP e resposta inadequada ao AUCD. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos avaliados em relação aos desfechos de qualidade de vida e transplante hepático. Embora não tenha sido encontrada diferença estatística na avaliação do bezafibrato + AUCD versus AUCD para desfechos de segurança, o grupo que recebeu o bezafibrato apresentou maior risco em quase todos os desfechos avaliados. A tecnologia obteve uma RCEI de R\$ 4.729,65 por AVAQ, sendo dominante em 48% das simulações e custo-efetiva em 63% das simulações considerando um limiar de R\$ 40.000/AVAQ. O impacto orçamentário em cinco anos estimado por demanda aferida e pelo método epidemiológico foi de R\$ 509.101,98 e R\$ 1.180.158,00, respectivamente.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 90/2025 foi aberta de 31/10/2025 a 10/11/2025 para a inscrição de interessados em participar da Perspectiva do Paciente sobre este tema. Entretanto, não houve inscrições. A Secretaria-Executiva da Conitec também realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

centros de tratamento, foi identificada uma representante que não conseguiu participar da 149ª Reunião Ordinária da Conitec. Assim, não houve a participação.

Discussão da Conitec na apreciação inicial: O plenário avaliou o uso de bezafibrato em pessoas com colangite biliar primária (CBP) com resposta bioquímica incompleta ao ácido ursodesoxicólico, prurido relevante não controlado ou contraindicação ao tratamento padrão, no contexto de atualização do PCDT. Destacou-se que, embora outras tecnologias tenham sido registradas posteriormente à priorização da pauta, a análise permaneceu restrita ao bezafibrato. Discutiu-se a organização da assistência, incluindo o papel dos centros de referência e a dispensação pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), além dos grupos de financiamento das tecnologias em análise. Abordou-se o dado mais recente do número de usuários de ácido ursodesoxicólico, sugerido como cenário de sensibilidade para estimar população elegível à associação com bezafibrato. A discussão, ainda, abordou o efeito de classe dos fibratos *versus* a especificidade do bezafibrato para CBP. O especialista convidado ressaltou que as evidências mais robustas para CBP são específicas para o bezafibrato, não havendo suporte para extrapolação à indicação por classe. O colegiado, portanto, optou por restringir a recomendação à molécula bezafibrato e evitar indicação por classe. Também, discutiu-se a relevância prognóstica da melhora de marcadores bioquímicos sobre eventos clínicos maiores (cirrose, transplante e mortalidade), reconhecendo limitações dos estudos quanto a esses desfechos. O prurido colestático foi considerado desfecho prioritário pelo alto impacto funcional e psicossocial, apesar da subjetividade das medidas disponíveis. Como estratégias de mitigação de riscos e incertezas, recomendou-se incorporar a literatura observacional citada; definir o subgrupo elegível; monitorar resultados em vida real; e coordenar-se com as áreas de assistência farmacêutica para orientar aquisições por fármaco. Por fim, pontuou-se o baixo custo do bezafibrato, viabilidade de adoção e impacto orçamentário manejável, recomendando-se sua incorporação com critérios claros de elegibilidade, monitoramento clínico e atenção ao risco operacional de compras por classe.

Recomendação Preliminar da Conitec: O Comitê de Medicamentos, na 149ª Reunião Ordinária Conitec, realizada em 04 de março de 2026, deliberou, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada para Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do bezafibrato para o tratamento da colangite biliar primária (CBP). Considerou-se a falta de opções terapêuticas disponíveis no SUS para o tratamento da CBP além do AUDC, utilização da associação de bezafibrato e AUDC como alternativa para controle de prurido e a viabilidade de incorporação considerando a RCUI e o impacto orçamentário em cinco anos.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A colangite biliar primária (CBP), anteriormente denominada como cirrose biliar primária, é uma doença hepática colestática autoimune, caracterizada pela inflamação linfocítica crônica e destruição dos ductos biliares interlobulares de pequeno e médio calibre. A CBP possui progressão clínica lenta e heterogênea, podendo evoluir a quadros de colestase, fibrose hepática e, em casos não tratados, cirrose e insuficiência hepática^{1, 2}.

Sua etiologia é multifatorial, envolvendo uma complexa interação entre predisposição genética e exposição a fatores ambientais que desencadeiam a perda de tolerância imunológica direcionada aos colangiócitos de pequeno calibre¹⁻³. A patogênese da CBP envolve uma resposta imune mediada por células T contra os ductos biliares, frequentemente associada à presença de anticorpos antimitocondriais (AAM)⁴. Como eixo principal desse processo, está a disfunção do trocador ânionico 2 (AE2), responsável pela troca cloreto/bicarbonato ($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$) nas células epiteliais biliares (CEBs). A deficiência nessa proteína resulta no comprometimento do chamado "guarda-chuva de bicarbonato", permitindo a penetração de ácidos biliares hidrofóbicos no interior dos colangiócitos e subsequente dano celular².

O eixo secretina-receptor emerge como outro mecanismo potencialmente envolvido na lesão dos CEBs. Estas células secretam quimiocinas que recrutam e ativam células imunes. Durante o processo apoptótico, os colangiócitos expõem intacta a subunidade E2 do complexo piruvato desidrogenase (PDC-E2), o principal alvo dos AAM, contribuindo para o reconhecimento autoimune. A interação entre os sistemas imunológicos inato e adaptativo é fundamental na patogênese da CBP. Células apresentadoras de antígenos (APCs) expõem epítomos derivados do PDC-E2 às células T, desencadeando uma resposta adaptativa que envolve diversos subtipos celulares, incluindo células Th1, Th17, T regulatórias (Treg), linfócitos T CD8+, células B e plasmócitos. Paralelamente, componentes do sistema imune inato, como células supressoras de origem mieloide (MDSCs), células natural killer (NK) e macrófagos, desempenham papéis no processo inflamatório crônico característico da patogênese da CBP². A **Figura 1** (Tanaka et al., 2024)² resume os principais eventos patogênicos na CBP, desde a perda de tolerância imunológica, fatores genéticos e ambientais, até a lesão progressiva das células dos ductos biliares.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

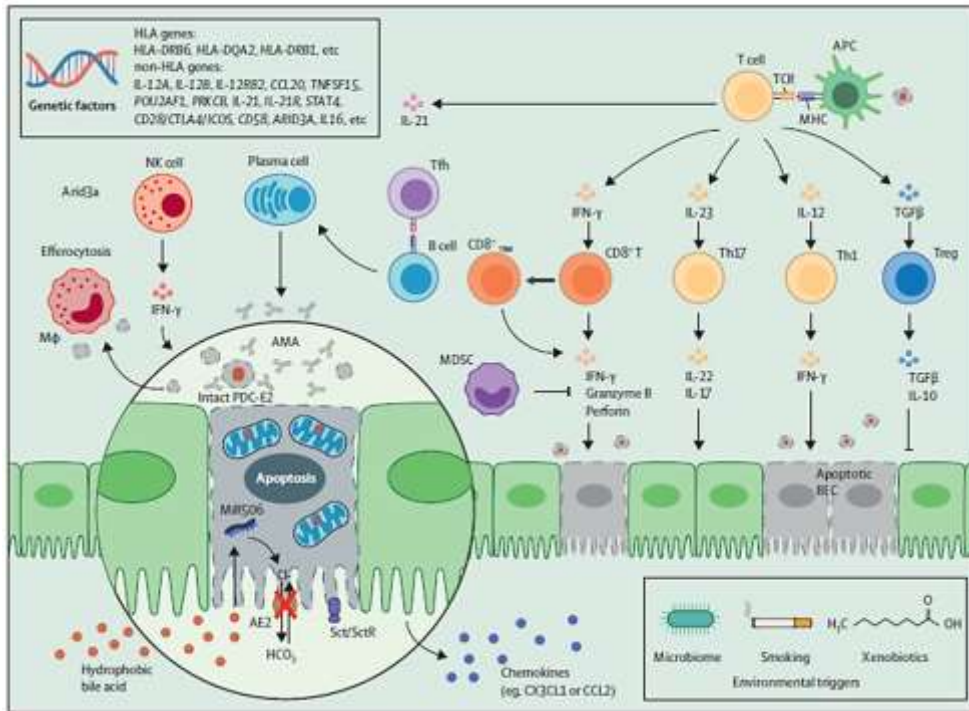


Figura 1. Patogênese da Colangite Biliar Primária

Fonte: Tanaka A, Ma X, Takahashi A, Vierling JM. Primary biliary cholangitis. *Lancet*. 2024 Sep 14;404(10457):1053-1066. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01303-5. Epub 2024 Aug 28. PMID: 39216494²

Legenda: AE2 - trocador aniônico 2; AMA - anticorpo antimitocondrial; APC - célula apresentadora de antígeno; BEC - célula epitelial biliar; MDSC - célula supressora derivada de mielóide; MHC - complexo principal de histocompatibilidade; NK - natural killer; PDC-E2 - complexo piruvato desidrogenase E2; TCR - receptor de célula T; Tfh - célula T auxiliar folicular; Th1 - T auxiliar 1; Th17 - T auxiliar 17; Treg - células T reguladoras.

A CBP acomete predominantemente mulheres na faixa etária de 40 a 70 anos. Apesar de ser mais prevalente entre mulheres, homens apresentam formas mais avançadas da doença ao diagnóstico, menor resposta ao ácido ursodesoxicólico (AUDC) e maior risco de carcinoma hepatocelular^{1, 4}. A predominância feminina da doença sugere influência hormonal, particularmente dos estrogênios, que modulam a resposta imune através de receptores presentes tanto em células imunológicas quanto em colangiócitos. Além disso, pesquisas recentes destacam o potencial papel do cromossomo X na predisposição à doença. Fatores ambientais, incluindo tabagismo, infecções urinárias e exposição a produtos cosméticos, também estão associados ao aumento do risco de apresentar a doença. Por fim, alterações na microbiota intestinal e na permeabilidade da barreira epitelial têm sido implicadas na patogênese da CBP, podendo contribuir para a quebra da tolerância imunológica e surgimento da autoimunidade característica da doença².

Em relação à epidemiologia da doença, os registros mundiais revelam que a CBP, apesar de ocorrer em todas as regiões do mundo, manifesta-se com expressiva variabilidade geográfica⁵. Em estudos populacionais, a prevalência agrupada de CBP foi estimada em 18,1 casos por 100.000 habitantes. As maiores taxas de prevalência foram observadas nas Américas (28,5 por 100.000 habitantes), seguidas pela Europa (18,6 por 100.000 habitantes) e pela Região do Pacífico

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Ocidental (9,9 por 100.000 habitantes). Estudos epidemiológicos recentes estimam uma incidência global agrupada de CBP foi de 1,8 casos por 100.000 pessoas-ano. Variações geográficas foram evidentes, com a maior incidência registrada nas Américas (2,7 por 100.000 pessoas-ano) e a menor na Região do Pacífico Ocidental (0,9 por 100.000 pessoas-ano)⁶. Apesar dos avanços, a escassez de estudos populacionais nacionais e de registros de pacientes com CBP limita a precisão dos dados epidemiológicos. Não há dados disponíveis sobre a prevalência e incidência de CBP na população brasileira.

4.1 Diagnóstico da doença

O diagnóstico da CBP fundamenta-se na combinação de critérios clínicos, laboratoriais, métodos de imagem e exames histopatológicos⁵. Requer a presença de pelo menos dois dos seguintes achados: evidências bioquímicas de colestase crônica, soropositividade para anticorpos antimitocôndria (AAM) e alterações histológicas sugestivas da doença^{1, 2}. A investigação diagnóstica deve ser iniciada em pacientes com elevação persistente ou flutuante de marcadores colestáticos, principalmente ALP e GGT. A abordagem inicial inclui anamnese detalhada, exame físico minucioso, avaliação sorológica e ultrassonografia abdominal para descartar causas obstrutivas².

A CBP é atualmente diagnosticada em fases mais precoces da doença, com mais de 50% dos casos sendo assintomáticos ao diagnóstico⁷. Entre os pacientes sintomáticos, a fadiga (50-78% dos casos) e o prurido (20-70% dos casos) são as manifestações mais frequentes. Embora a intensidade desses sintomas não se correlacione diretamente com o estágio histológico da doença, pacientes em fases mais avançadas geralmente apresentam maior carga sintomática. A fadiga, um dos principais sintomas, impacta significativamente a qualidade de vida, enquanto o prurido, que tem sua prevalência reduzida devido ao diagnóstico precoce, manifesta-se como uma sensação cutânea localizada ou generalizada, com piora noturna devido à sua ritmicidade circadiana característica³.

Além disso, a CBP está frequentemente associada a comorbidades autoimunes, como síndrome de Sjögren (60-80% dos casos), esclerodermia/CREST (até 8% dos casos), tireoidite autoimune e fenômeno de Raynaud, e ainda pode apresentar uma possível correlação com artrite reumatoide. Essas associações contribuem para a heterogeneidade do quadro clínico^{2, 3}. Com a progressão da doença, podem surgir sintomas de hepatomegalia, xantomas, icterícia e manifestações cutâneas secundárias, como escoriações por prurido, hiperpigmentação por deposição de melanina e, em estágios avançados, sinais de hipertensão portal³.

O diagnóstico é estabelecido mediante a demonstração de pelo menos dois entre três critérios fundamentais: evidência bioquímica de colestase crônica com elevação da ALP acima de 1,5 vezes o limite superior da normalidade (após exclusão de obstrução biliar por métodos de imagem); a presença de AAM em título igual ou superior a 1:40, que confere

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

alta especificidade diagnóstica; e evidência histológica de colangite destrutiva não supurativa com lesão característica dos ductos biliares interlobulares^{4, 5}. A elevação de ALP associada à positividade para AAM confirma o diagnóstico sem a necessidade de biópsia hepática. Em casos de AAM negativos, a detecção de autoanticorpos antinucleares específicos, como anti-gp210 ou anti-sp100, possui valor diagnóstico equivalente². A biópsia hepática é reservada para pacientes soronegativos ou com sorologia positiva na ausência de elevação ALP, sendo útil para confirmação diagnóstica e estadiamento da lesão hepática². O estadiamento histológico estratifica a evolução da CBP através do sistema de Ludwig, em quatro estágios sequenciais: o estágio I (inflamação portal com dano do ducto biliar com ou sem lesão do ducto biliar flácido), estágio II (inflamação periportal, reação ductular), estágio III (fibrose em ponte) até o estágio IV (cirrose biliar com nódulos regenerativos)⁸.

O sistema de estadiamento de Scheuer também é amplamente utilizado para avaliar a progressão CBP. Este método categoriza a evolução da doença em quatro estágios distintos, cada um caracterizado por alterações morfológicas específicas no tecido hepático. O estágio inicial manifesta-se com inflamação portal com envolvimento dos ductos biliares. No estágio 2, ocorre expansão fibroinflamatória periportal com proliferação ductular, mantendo-se a arquitetura hepática. O estágio 3 apresenta fibrose septal com inflamação ativa ou septos paucielulares. A fase final, estágio 4, configura cirrose hepática, com nódulos de regeneração e inflamação residual. Esses sistemas de classificação fornecem uma estrutura padronizada para a avaliação histológica da CBP, permitindo a estratificação de risco e o acompanhamento da evolução da doença. A identificação precisa do estágio histológico é fundamental para orientar o prognóstico e as decisões terapêuticas nesta condição crônica⁹.

Na prática clínica, a seleção do sistema de avaliação histológica mais adequado deve ser realizada de forma conjunta entre patologistas e hepatologistas, considerando as características específicas do paciente e o contexto clínico. Portanto, o laudo anatomopatológico deve especificar claramente o sistema utilizado para evitar erros de interpretação. Em contextos clínicos rotineiros, sistemas mais simples e amplamente reconhecidos são preferíveis, pois facilitam a comunicação entre a equipe médica. Independentemente do sistema escolhido, sua eficácia depende da compreensão clara de seus critérios, das implicações clínicas e da qualidade da amostra da biópsia, contribuindo para o prognóstico e a tomada de decisão terapêutica¹⁰.

O diagnóstico diferencial da CBP requer a consideração de múltiplas patologias que podem manifestar-se com padrões de colestase intra-hepática ou extra-hepática, como hepatite autoimune, hepatopatia alcoólica, colangite esclerosante primária e secundária, doenças vasculares, hepatopatia congestiva, sarcoidose, estenoses inflamatórias, entre outras doenças. A abordagem diagnóstica deve ser individualizada, para a exclusão dessas condições, devido às implicações terapêuticas distintas⁵.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

4.2 Tratamento recomendado

O manejo da CBP requer diagnóstico precoce, terapia farmacológica baseada em evidências e estratificação de risco contínua para prevenir complicações e melhorar o prognóstico da doença. Esta abordagem é essencial para guiar o acompanhamento e evitar a progressão para complicações hepáticas, hospitalizações frequentes e aumento da mortalidade^{4,11}.

O ácido ursodesoxicólico (AUCD) é considerado a terapia padrão para a CBP, conforme recomendado pela *American Association for the Study of Liver Diseases* e a *European Association for the Study of the Liver*^{3,12}. De acordo com as diretrizes vigentes, a dosagem recomendada varia entre 13 e 15 mg/kg por dia, devendo ser iniciada de forma gradual e podendo ser administrada em dose única diária ou em doses fracionadas¹². Seus mecanismos de ação são multifatoriais, incluindo efeitos coleréticos, citoprotetores, anti-inflamatórios e imunomoduladores³. A utilização do AUCD está associada a redução do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (*Low-Density Lipoprotein*- LDL) e a uma progressão histológica mais lenta da doença. Apesar disso, não há melhora significativa em sintomas como fadiga, prurido ou complicações ósseas, além de poder ocasionar eventos adversos como ganho de peso, alterações gastrointestinais leves e piora do prurido³.

É recomendado que se avalie a resposta bioquímica do AUCD após 12 meses do início do tratamento. Para aqueles pacientes com resposta inadequada ou que não toleram o medicamento, considera-se o tratamento de segunda linha com o ácido obeticólico, o tratamento *off-label* com fibratos ou com outros agonistas do receptor ativado por proliferador de peroxissoma (*Peroxisome proliferator-activated receptor* - PPAR agonists)^{2,3}.

O ácido obeticólico (OCA) é uma terapia de segunda linha para a CBP, com aprovação regulatória em diversas agências internacionais⁸. Contudo, em maio de 2021, a *Food and Drug Administration* (FDA)¹³ emitiu um alerta sobre o risco de descompensação hepática e insuficiência hepática em pacientes com cirrose avançada, contraindicando seu uso nessa população¹². Atualmente, o medicamento não tem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)¹⁴.

Os fibratos são agonistas do PPAR que controlam diversos processos metabólicos, incluindo o metabolismo de lipídios e ácidos biliares. Eles, em geral, são aprovados para o tratamento de dislipidemias, e o uso no tratamento da CBP é considerado *off-label*². No Brasil, há três medicamentos dessa classe registrados na Anvisa: bezafibrato, fenofibrato, ciprofibrato. Em uma revisão sistemática que compara medicamentos para a melhora bioquímica na CPB, foi demonstrado que pacientes que utilizaram bezafibrato combinado com o AUCD tiveram, em média, redução maior nos níveis da ALP quando comparado àqueles que receberam fenofibrato + AUCD. O uso do ciprofibrato em pacientes com CBP ainda não

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

foi avaliado em ensaios clínicos¹⁵. Outras opções de tratamento são novos agonistas da PPAR, como o elafibranor e o seladelpar², também sem registro na Anvisa¹⁴.

Embora na bula deste medicamento não conste a indicação para o tratamento da CBP, sua utilização está documentada na literatura e prevista em diretrizes como uso *off-label* da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH)¹⁶, bem como nos *guidelines* de associações de outros países como China⁸, Itália¹⁷ e EUA³. Para a SBH e a AISF (*Italian Association for the Study of the Liver*) recomendam o bezafibrato, na dose de 400 mg/dia, como terapia *off-label* de segunda linha em combinação com AUCD, em pacientes com CBP e com resposta inadequada ao AUCD^{16, 17}. Essa abordagem é indicada apenas na ausência de sinais de doença hepática descompensada ou hipertensão portal clinicamente relevante¹⁶⁻¹⁸. Em casos de prurido moderado a grave associado à CBP, o bezafibrato pode ser considerado como tratamento de primeira linha devido ao seu efeito benéfico sobre a colestase, exceto em pacientes com cirrose descompensada¹⁷. Orientam o monitoramento dos parâmetros hepáticos como bilirrubina, níveis séricos de creatina fosfoquinase e creatinina após o início do tratamento, a fim de detectar precocemente possíveis eventos adversos, como lesão hepática ou outras complicações relacionadas à terapia com fibratos^{8,17}. Sendo assim, esses *guidelines* consideram os fibratos uma opção terapêutica *off-label* para pacientes com resposta inadequada ao AUCD^{3, 8, 19}, contudo esses medicamentos não foram adequadamente estudados em casos de descompensação hepática, sendo contraindicados nesses cenários^{3,8}. Apesar de indicar a possibilidade de uso de fibratos no fluxograma de tratamento da CPB, associação EASL (*European Association for the Study of the Liver*) não faz recomendação formal quando o seu uso²⁰. É fundamental destacar os potenciais eventos adversos graves associados a esta terapia, incluindo rabdomiólise, hepatotoxicidade significativa e disfunção renal, conforme evidenciado na literatura².

As manifestações extra-hepáticas da CBP exigem abordagem específica⁹. A abordagem da fadiga na CBP requer uma avaliação multifatorial, considerando potenciais causas concomitantes como distúrbios tireoidianos, anemia, depressão e apneia do sono. Embora alterações na neurotransmissão serotoninérgica tenham sido implicadas na gênese da fadiga em doenças hepáticas crônicas, intervenções farmacológicas como ondansetrona e fluoxetina não demonstraram eficácia significativa em ensaios clínicos controlados³. A doença óssea metabólica, particularmente osteoporose e fraturas patológicas, recomenda avaliação inicial com densitometria óssea e suplementação com cálcio e vitamina D. Em mulheres pós-menopausa, a terapia estrogênica pode prevenir perda adicional de massa óssea. A deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) decorre da má absorção intestinal e necessita monitorização periódica e reposição adequada⁹.

A hiperlipidemia, presente em 85% dos casos, caracteriza-se por padrão distinto com redução de HDL (High-Density Lipoprotein) e elevação de LDL (Low-Density Lipoprotein), sendo as estatinas seguras nestes pacientes⁹. O prurido,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

cuja fisiopatologia permanece incompleta, pode ser manejado com colestiramina, rifampicina, naltrexona, sertralina ou anti-histamínicos^{3,9}. Já a esteatorreia requer investigação etiológica, podendo ser tratada com modificações dietéticas ou antibioticoterapia nos casos de supercrescimento bacteriano. O transplante hepático permanece como opção definitiva para casos avançados, sendo indicado na presença de complicações de cirrose ou sintomas incapacitantes refratários⁹. A síndrome sicca, que causa manifestações de olho seco e xerostomia, pode ser tratada com lágrimas ou salivas artificiais, agentes colinérgicos, imunomoduladores tópicos e atenção odontológica preventiva³.

O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) atual, publicado em 2020²¹, prevê apenas o AUCD como terapia de primeira linha para CBP no SUS. Não há opções de segunda linha disponíveis para pacientes com contraindicação ou resposta inadequada ao AUCD. O bezafibrato, já disponível no SUS para outras indicações, apresenta evidências promissoras como terapia combinada com AUCD. Assim, foi avaliada a incorporação do bezafibrato como terapia de segunda linha para pacientes com CBP que possuem resposta inadequada ao AUCD.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

A seguir, estão descritas as principais características da tecnologia e seus aspectos regulatórios.

- **Bezafibrato:** É um agonista do receptor ativado por proliferador de peroxissomo (PPAR) que atua por meio de isoformas nucleares específicas (α , β , γ e δ), regulando diversos processos metabólicos, como o metabolismo lipídico e a síntese de ácidos biliares. É aprovado para o tratamento de hiperlipidemias, e atua nas isoformas α , β e δ (agonista pan-PPAR)². Para o tratamento da CBP, o bezafibrato é recomendado na dose de 400 mg/dia, como terapia *off-label* de segunda linha em combinação com AUCD, em pacientes com CBP e com resposta inadequada ao AUCD^{8, 16}. Outras informações sobre o bezafibrato estão listadas no **Quadro 1**.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia bezafibrato

Tipo	Medicamento.
Princípio ativo	Bezafibrato.
Nome comercial	Cedur® Retard, Bezafibrato.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Apresentação	Comprimidos revestidos de liberação prolongada contendo 400 mg de bezafibrato, e comprimidos revestidos de 200 mg contendo 200 mg de bezafibrato.
Fabricante	TEVA Farmacêutica LTDA, Glenmark Farmacêutica LTDA, Fundação para o Remédio Popular (FURP), EMS S/A, Germed Farmacêutica LTDA, Legrand Pharma Indústria Farmacêutica LTDA.
Indicação aprovada na Anvisa	Hiperlipidemias primárias dos tipos IIa, IIb, III, IV e V, conforme a classificação de Fredrickson, nos casos em que a dieta ou as modificações no estilo de vida não tenham proporcionado uma resposta adequada. E para hiperlipidemias secundárias, como a hipertrigliceridemia grave, quando não houver melhora suficiente após a correção da doença de base, como o diabetes mellitus.
Indicação proposta	Tratamento de pacientes com colangite biliar primária que apresentem prurido, resposta bioquímica incompleta ou contraindicação ao AUDC. Pode ser utilizado como tratamento de segunda linha em associação ao AUDC.
Posologia e Forma de Administração	<p>Uso adulto. Administração por via oral, devendo ser ingerido inteiro, sem partir ou mastigar. Para comprimidos revestidos de liberação prolongada contendo 400 mg de bezafibrato, a posologia padrão corresponde a um comprimido de 400 mg de liberação prolongada, uma vez ao dia, pela manhã ou à noite, podendo ser administrado durante ou após as refeições. Em pacientes com função renal comprometida, é imprescindível ajuste posológico baseado nos valores de creatinina sérica ou clearance de creatinina. Considerando a necessidade de redução da dose o comprometimento da função renal (definida por creatinina sérica superior a 1,5 mg/100 mL ou clearance de creatinina abaixo de 60 mL/min), recomenda-se a substituição por comprimidos revestidos de bezafibrato 200 mg, com adequação posológica conforme especificado: Para pacientes com valores de creatinina sérica de até 1,5 mg/100 mL ou clearance de creatinina superior a 60 mL/min, a posologia recomendada é de três comprimidos de bezafibrato 200 mg ao dia ou um comprimido diário de bezafibrato 400 mg; Nos casos em que a creatinina sérica se encontre entre 1,6 e 2,5 mg/100 mL ou o clearance de creatinina de 60 - 40 mL/min, a dose deve ser reduzida para dois comprimidos diários de bezafibrato 200 mg, sendo bezafibrato 400 mg contraindicado nesta situação; Já pacientes com creatinina sérica de 2,6 - 6 mg/100 mL ou clearance de creatinina de 40 - 15 mL/min devem receber apenas um comprimido de bezafibrato 200 mg a cada 24 ou 48 horas, mantendo-se a contraindicação para bezafibrato 400 mg; Em situações de comprometimento renal grave, caracterizado por creatinina sérica acima de 6 mg/100 mL ou clearance de creatinina inferior a 15 mL/min, ambos os medicamentos, bezafibrato 200 mg e de 400 mg são contraindicados.</p> <p>Para comprimidos revestidos de 200 mg contendo 200 mg de bezafibrato, a dose padrão corresponde a um comprimido revestido de 200 mg, três vezes ao dia, junto ou após as refeições. Uma vez obtido o efeito terapêutico desejado, a dose pode ser reduzida para um comprimido revestido duas vezes ao dia. Em pacientes com sensibilidade gástrica, a dose pode ser aumentada progressivamente até atingir a dose de manutenção adequada. Pacientes com comprometimento da função renal a dosagem deve ser ajustada de acordo com os níveis de creatinina sérica ou clearance de creatinina: Se a creatinina sérica for até 1,5 mg/100 mL, ou clearance > 60 mL/min, a dose recomendada é um comprimido três vezes ao</p>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	dia; se a creatinina sérica estiver entre 1,6 e 2,5 mg/100 mL, ou clearance entre 60 e 40 mL/min, administrar um comprimido duas vezes ao dia; se a creatinina sérica estiver entre 2,6 e 6 mg/100 mL, ou clearance entre 40 e 15 mL/min, a dose deve ser um comprimido a cada um ou dois dias; e se a creatinina sérica for superior a 6 mg/100 mL, ou clearance < 15 mL/min, o uso do bezafibrato é contraindicado.
Patentes vigentes	Foi localizada, junto ao banco de dados do INPI, 1 patente relacionada a combinação de medicamentos que inclui o princípio ativo. *

Fonte: Bula do medicamento^{22, 23}. *Para mais informações, consultar o **apêndice 2**.

A análise desse medicamento tem como fundamento o disposto no inciso II do parágrafo único do art. 19-T da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990

- **Contraindicações:** Casos de doenças hepáticas (exceto infiltração gordurosa no fígado, comum em hipertrigliceridemia); afecções da vesícula biliar, com ou sem colelitíase; pacientes com comprometimento da função renal, apresentando níveis séricos de creatinina superiores a 1,5 mg/100 mL ou clearance de creatinina inferior a 60 mL/min, bem como pacientes em diálise; uso concomitante com inibidores da HMG-CoA redutase em indivíduos com fatores predisponentes para miopatia, como comprometimento da função renal, infecções graves, trauma, cirurgias, distúrbios eletrolíticos, entre outros; hipersensibilidade conhecida ao bezafibrato, a outros fibratos ou a qualquer componente da formulação; e reação fotoalérgica ou fototóxica previamente identificada com fibratos. Quanto à categoria de risco na gravidez (C), o medicamento não deve ser utilizado por gestantes sem orientação médica ou odontológica. Além disso, é contraindicado durante a gravidez e lactação, devido à ausência de experiência clínica adequada nessas condições^{22, 23}.
- **Cuidados e precauções:** Pacientes com elevação dos níveis de colesterol e/ou triglicérides, a avaliação do risco de doença coronariana deve considerar história familiar, valores de HDL-colesterol inferiores a 35 mg/dL, elevação dos níveis de fibrinogênio, tabagismo, pressão arterial, diabetes mellitus, sexo masculino, sobrepeso e prática limitada de atividade física. Modificações dietéticas e outras medidas adjuvantes, como prática regular de atividade física, perda de peso e tratamento adequado de comorbidades metabólicas são componentes essenciais da abordagem terapêutica. A resposta ao tratamento deve ser monitorada periodicamente, suspendendo-se a terapia caso não seja obtida resposta satisfatória no período de três a quatro meses. Em pacientes hiperlipêmicos em uso de estrógenos ou contraceptivos contendo estrógenos, a prescrição deve ser avaliada individualmente. Pacientes com hipoalbuminemia ou função renal comprometida devem receber bezafibrato em doses reduzidas, com monitorização da função renal. Eventos adversos associados à elevação da creatinoquinase, podem ocorrer, havendo relatos isolados de rabdomiólise, geralmente associados a superdosagem ou uso inadequado. A

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

administração concomitante com inibidores da HMG-CoA redutase só é recomendada em situações excepcionais e bem justificadas, exigindo monitorização rigorosa e orientação quanto aos sintomas de miopatia, com descontinuação imediata ao primeiro sinal desta condição. O bezafibrato pode alterar a composição da bile, com relatos isolados de colelitíase, embora não esteja estabelecido se este efeito decorre do tratamento prolongado ou da progressão de cálculos preexistentes com a terapia. Diante de sinais sugestivos de colelitíase, recomenda-se investigação diagnóstica apropriada. Não foram documentados efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas, tampouco há evidências de que o medicamento possa causar doping^{22, 23}.

- **Eventos adversos:** Entre as reações comuns (ocorrência superior a 1% e inferior a 10%), destaca-se a redução do apetite, relacionada ao sistema metabólico e nutricional. As reações incomuns (ocorrência superior a 0,1% e inferior a 1%) incluem manifestações gastrointestinais e hepatobiliares como distensão abdominal, náuseas e colestase; reações de hipersensibilidade do sistema imune; alterações dermatológicas como prurido, urticária, fotossensibilidade e alopecia; insuficiência renal aguda; disfunção erétil; sintomas musculares como fraqueza, mialgia e câibras; cefaleia e tontura; além de alterações laboratoriais como elevação da creatinina fosfoquinase, creatinina e ALP. Entre as reações muito raras (frequência inferior a 0,01%) estão a colelitíase; distúrbios hematológicos como trombocitopenia e pancitopenia, manifestações cutâneas graves incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e púrpura trombocitopênica; rabdomiólise; bem como alterações laboratoriais como redução da hemoglobina e leucócitos, e elevação da GGT, transaminases e plaquetas^{22, 23}.

5.2 Preço proposto para incorporação

O **Quadro 2** descreve os preços tabelados pela Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED)²⁴ e no Banco de Preços em Saúde (BPS)²⁵.

Quadro 2. Preços disponíveis para a tecnologia na Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) e em compras públicas

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%*	Preço praticado em compras públicas**
Bezafibrato 400mg (Teva Farmacêutica; Cedur) - 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada	R\$ 117,21	R\$ 40,80****
Bezafibrato 400mg (Glenmark Farmacêutica) - 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada***	R\$ 79,61	
Bezafibrato 200mg (Fundação para o Remédio Popular; FURP) - 30 comprimidos revestidos***	R\$ 23,99	R\$ 28,50****
Bezafibrato 200mg (EMS) - 20 comprimidos revestidos***	R\$ 24,24	-

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Bezafibrato 200mg (Germed Farmacêutica) - 20 comprimidos revestidos***	R\$ 23,05	-
Bezafibrato 200mg (Legrand Pharma) - 20 comprimidos revestidos***	R\$ 21,76	-

Fontes: *Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)²⁴ – acesso em 06/06/2025. **Banco de Preços em Saúde (BPS)²⁵ – acesso em 06/06/2025. *** Considerado valor do medicamento genérico disponível. **** Considerado o preço unitário das compras públicas registradas no Banco de Preços em Saúde dos últimos 12 meses (Bezafibrato 400mg: R\$ 1,36; Bezafibrato 200mg: R\$ 0,95).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Para a elaboração desse relatório, foram avaliadas as evidências científicas de eficácia e segurança do uso de bezafibrato em pacientes com CBP refratários ao uso de AUCD ou que possuem contraindicação ou intolerância a esse medicamento. Dessa forma, foi elaborada uma pergunta a partir do acrônimo PICOS, descrito no **Quadro 3**, com os critérios de inclusão e exclusão discriminados em seguida.

Pergunta: “O bezafibrato associado ou não ao ácido ursodesoxicólico é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com colangite biliar primária, em comparação com o ácido ursodesoxicólico em monoterapia?”

Quadro 3. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparadores, "outcomes" [desfecho] e delineamento dos estudos)

P – População	Pacientes com CBP que apresentem prurido e/ou resposta bioquímica incompleta ou contraindicação AUCD.
I – Intervenção	Bezafibrato em monoterapia ou associado ao AUCD.
C – Comparação	Placebo e/ou AUCD.
O – Desfechos (outcomes)	<p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Redução da ALP - Sobrevida livre de transplante hepático ou complicações hepáticas <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alteração na concentração sérica de bilirrubina total - Alteração na concentração sérica de GGT - Proporção de pacientes com resposta bioquímica - Mortalidade por todas as causas - Alteração na intensidade do prurido - Alteração na qualidade de vida - Eventos adversos totais - Eventos adversos graves - Alteração na concentração sérica de AST, ALT ou creatinina - Descontinuação por eventos adversos
S – Delineamento de estudo (Study)	Ensaio Clínico Randomizado (ECRs).

Legenda: ALP - fosfatase alcalina; ALT - alanina aminotransferase; AST - aspartato aminotransferase; AUCD - ácido ursodesoxicólico; CBP - Colangite Biliar Primária; ECRs - Ensaio Clínico Randomizado; GGT - gama-glutamilttransferase.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Os critérios para a seleção estão indicados a seguir:

o **CrITÉrios de inclusão**

- (a) **Populao:** Foram includidos estudos que avaliem indivíduos de qualquer idade ou sexo diagnosticados com CBP, definidos de acordo com critérios histológicos, bioquímicos e/ou sorológicos. Foram admitidos estudos cuja populao consistisse em pacientes com CBP apresentando prurido, independentemente de terem alcançado ou não resposta bioquímica ao AUDC ou aqueles portadores de CBP sem prurido, mas com resposta bioquímica incompleta ao AUDC e pacientes com contra-indicao ao AUDC;
- (b) **Interveno:** Considerou-se o bezafibrato, em qualquer dose ou esquema posológico, administrado em associao ao AUDC, refletindo a adio da segunda linha de tratamento, como preconizado em diretrizes clínicas. Além disso, foi considerada a utilizao do bezafibrato isoladamente como tratamento de primeira linha devido ao seu potencial efeito benéfico no tratamento de pacientes que apresentam prurido¹⁷. Em razão da CBP consistir em uma indicao *off-label* para esse medicamento, não será aplicada restrio prévia de dose. Cointervenes, como hidróxido de alumínio, foram permitidas desde que tais terapias fossem igualmente distribuídas entre os braços ou ajustadas nas análises;
- (c) **Comparadores:** Foi considerado no grupo comparador o AUDC e/ou o placebo, refletindo o padrão de cuidado disponível no SUS e a comparao com a interveno na primeira ou segunda linha de tratamento;
- (d) **Desfechos:** Consistiam como desfechos primários a reduo da ALP e sobrevida livre de transplante hepático ou complicaes hepáticas. A reduo da bilirrubina total, da GGT, proporo de pacientes com resposta bioquímica, reduo da intensidade do prurido, melhoria da qualidade de vida e mortalidade por todas as causas foram consideradas como desfechos secundários. Para a avaliao de segurança considerou-se os eventos adversos totais, eventos adversos graves, aumento da ATS, ALT ou creatinina, além da descontinuao por eventos adversos. As definies de cada desfecho estão apresentadas no **Apêndice 1**;
- (e) **Tipo de estudo:** Foram includidos apenas ensaios clínicos randomizados (ECRs).

o **CrITÉrios de exclusão**

Foram excluídos estudos com as seguintes características:

- (a) Síndromes de sobreposio  CBP, tais como hepatite autoimune não estratificadas;
- (b) Doença hepática colestática de outra etiologia, como colangite esclerosante primária;
- (c) Ensaios que descreveram resultados para outros medicamentos, a menos que disponibilizem dados estratificados para o bezafibrato;

Este documento  uma versão preliminar e poderá sofrer alterao após a consulta pública

- (d) Revisões da literatura, diretrizes, protocolos, editoriais, cartas ao editor, opiniões, comentários;
- (e) Estudos redigidos em idiomas diferentes do português, espanhol e inglês.

Os dados primários dos estudos incluídos foram extraídos por dois pesquisadores independentes e, no caso de divergências, um terceiro pesquisador foi consultado. Na análise dos dados, para os desfechos contínuos, foi calculada a diferença de médias entre os dois pontos (da linha de base e do resultado ao final do acompanhamento) para cada grupo de tratamento com intervalos de confiança de 95%. Para os desfechos binários, foi calculado o risco relativo (RR). Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software RStudio®. Quando possível, foram conduzidas meta-análises para a sumarização dos resultados por meio do modelo de efeitos aleatórios. Mais detalhes da metodologia estão descritos no **Apêndice 1**.

A partir da pergunta PICOS, realizou-se uma busca abrangente nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Elsevier), Cochrane Reviews e LILACS. A busca foi conduzida em 23 de abril de 2025, sem restrições para comparadores, desfechos e tipos de estudo ou data de publicação. O **Apêndice 1 (Quadro 9)**, detalha a metodologia adotada e as estratégias de busca utilizadas para identificar as evidências e o número de publicações encontradas.

6.1 Caracterização dos estudos incluídos

Foram identificadas 411 publicações e, após exclusão das duplicatas (n = 55) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 41 publicações foram selecionadas para avaliação por texto completo. Todos os textos das publicações foram identificados na íntegra. Após a leitura dos textos completos, foram incluídas nove publicações relacionadas a oito estudos diferentes, conforme apresentado no **Apêndice 2 (Figura 13)**. No **Apêndice 2**, estão resumidos os resultados do processo de elegibilidade e as referências excluídas na elegibilidade por leitura de texto completo, com seus respectivos seus motivos de exclusão.

Foram incluídas nove publicações²⁶⁻³⁴ referentes a oito ECRs^{26-30, 32, 34} que avaliaram a eficácia e a segurança do bezafibrato a partir dos desfechos de interesse analisados. Cinco ECRs comparam bezafibrato + AUCD *versus* AUCD^{26, 27, 29, 30, 33, 34}, um estudo, descrito em duas publicações, foi controlado por placebo^{31, 32} e outros dois, descritos em apenas uma publicação, compararam o bezafibrato *versus* AUCD, nesses os pacientes incluídos não foram tratados nas quatro semanas anteriores com AUCDb e não apresentavam critério de inclusão de não resposta bioquímica a esse medicamento²⁸. Nenhum dos estudos incluiu pacientes com contraindicação ao AUCD. Para todos, foram incluídos pacientes que não

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

respondiam a terapia de AUDC. Todos os estudos identificados utilizaram bezafibrato na dose de 400mg e o N total de pacientes foi de 329. Além disso, a média de idade e o desvio padrão de todos os estudos incluídos foi de, aproximadamente, 53,92 anos e 9,82, respectivamente. As principais características desses estudos estão apresentadas no **Quadro 4**.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 4. Características dos estudos incluídos

Estudo (Ano)	Critérios de inclusão/exclusão	N randomizado	Proporção de mulheres	Média de idade (DP)	Estadiamento	Intervenção (N randomizados)	Comparador (N randomizados)	Tempo de seguimento (meses)	Centro	Desfechos avaliados
<i>Ensaio Clínico Randomizado (ECR)</i>										
Corpechot (2018)³⁴ BEZURSO	Pacientes com resposta inadequada ao AUCD segundo critérios de Paris 2 (ALP ou AST >1,5x limite superior do normal ou bilirrubina total anormal, após ≥6 meses de tratamento). Presença de AAM e/ou alterações histológicas compatíveis. Exclusão: bilirrubina > 50 µmol/L ou características de hepatite autoimune.	100 pacientes	95% N= 95 pacientes	Grupo Bezafibrato: 53 anos (±9) Grupo Placebo: 53 anos (±11) Total: 53 anos (±10)	Classificação histológica de Ludwig I. N= 31 pacientes II. N= 28 pacientes III. N= 17 pacientes IV. N= 20 pacientes	Bezafibrato (400 mg/dia) + AUCD (13–15 mg/kg/dia) N= 50 pacientes	Placebo + AUCD (13–15 mg/kg/dia) N= 50 pacientes	6, 12 e 24	Multicêntrico (21 centros na França)	Resposta bioquímica completa (níveis normais de bilirrubina total, ALP, AST, ALT); alterações nos níveis séricos de ALP, GGT, bilirrubina total, AST e ALT (não faz distinção entre AST e ALT); proporção de pacientes com resposta bioquímica; número de indivíduos que foram submetidos ao transplante de fígado ou apresentaram complicações hepáticas; sintomas de prurido (VAS); qualidade de vida; eventos adversos totais e graves; descontinuação por eventos adversos; e aumento da creatinina com o agravamento do estágio da doença renal crônica.
Hosonuma (2015)³⁰	O diagnóstico inicial foi feito com a avaliação histológica e teste de AAM positivo, em combinação com atividade sérica de ALP aumentada e histologia hepática compatível. Pacientes com dislipidemia (segundo critérios do <i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III</i>) e resposta inadequada ao AUCD (ALP>350 UI/L após ≥24	27 pacientes	81% N= 22 pacientes	Grupo Bezafibrato: 64 anos (±7,25) Grupo AUCD: 64 anos (±9,25) Total: 64 anos (±8,19)	Classificação de Scheuer I. N= 13 pacientes II. N= 8 pacientes III. N= 5 pacientes IV. N= 1 pacientes	Bezafibrato (400 mg/dia) + AUCD (600–900 mg/dia, 12–15 mg/kg/dia) N= 13 pacientes	AUCD (600–900 mg/dia, 12–15 mg/kg/dia) N=14 pacientes	107 meses no grupo AUCD e 110 meses no grupo Bezafibrato + AUCD.	Multicêntrico (3 centros no Japão)	Alterações nos níveis séricos de ALP e bilirrubina total em 8 anos; Número de indivíduos que foram submetidos ao transplante de fígado em 8 anos; Descontinuação por eventos adversos; E proporção de pacientes com comprometimento renal (elevação de creatinina).

	semanas de tratamento com AUCD). Exclusão: outras hepatopatias (vírus, álcool, obstrução biliar).									
Itakura (2004)²⁹	Pacientes com diagnóstico confirmado de CBP por testes bioquímicos (níveis de ALP \geq 1,3 vezes o limite superior e AAM \geq 40 vezes o valor de referência), além de biópsia hepática com estadiamento histológico. Exclusão de pacientes com sobreposição de hepatite autoimune, hepatite B/C, HIV, varizes esofágicas, ascite, histórico de alcoolismo ou uso de drogas, insuficiência cardíaca/renal, ou carcinoma hepatocelular.	16 pacientes	75% N= 12 pacientes	Grupo Bezafibrato: 54 anos (\pm 10) Grupo AUCD: 61 anos (\pm 10) Total: 57,06 anos (\pm 10,31)	Classificação histológica de Ludwig I. N= 3 pacientes II. N= 9 pacientes III. N= 3 pacientes IV. N= 1 pacientes	Bezafibrato (400 mg/dia) + AUCD (600 mg/dia) N= 9 pacientes	AUCD (600 mg/dia) N= 7 pacientes	6	Único centro (Japão)	Alterações nos níveis séricos de ALP, GGT e bilirrubina total em 6 meses.
Iwasaki (2008)²⁸ - Estudo 1	Diagnóstico de CBP baseado em: história clínica e exames compatíveis com colestase crônica; AAM ou antipiruvato desidrogenase positivos; ALP \geq 1,5x limite superior do normal; exclusão de obstrução biliar por imagem; hiperlipoproteinemia. Exclusão: cirrose,	45 pacientes	82% N= 37 pacientes	Grupo Bezafibrato: 55,5 anos (\pm 11,75) Grupo AUCD: 56,7 anos (\pm 8,25) Total: 56,17 anos (\pm 9,85)	Classificação de Scheuer I. N= 23 pacientes II. N= 14 pacientes III. N= 4 pacientes IV. N= 4 pacientes	Bezafibrato (400 mg/dia) N= 20 pacientes	AUCD (600 mg/dia) N=25 pacientes	6 e 12	Multicêntrico (Japão)	Redução de ALP e GGT.

	bilirrubina >5 mg/dL, albumina <3 g/dL ou uso recente de imunossupressores.									
Iwasaki (2008)²⁸ – Estudo 2	Diagnóstico de CBP baseado em: história clínica e exames compatíveis com colestase crônica; AAM ou antipiruvato desidrogenase positivos; ALP $\geq 1,5$ x limite superior do normal; exclusão de obstrução biliar por imagem; hiperlipoproteinemia. Exclusão: cirrose, bilirrubina >5 mg/dL, albumina <3 g/dL ou uso recente de imunossupressores.	22 pacientes	86% N= 19 pacientes	Grupo Bezafibrato: 49,8 anos ($\pm 5,5$) Grupo AUCD: 58,3 anos (± 11) Total: 53,66 anos ($\pm 9,3$)	Classificação de Scheuer I. N= 11 pacientes II. N= 8 pacientes III. N= 1 pacientes IV. N= 2 pacientes	Bezafibrato (400 mg/dia) + AUCD (600 mg/dia) N=12 pacientes	AUCD (600 mg/dia) N=10 pacientes	6 e 12	Multicêntrico (Japão)	Redução de ALP e GGT.
Kanda (2003)²⁷	Diagnóstico histológico de CBP (Ludwig) e elevação persistente de ALP (>359 UI/L) após ≥ 6 meses de tratamento com AUCD (600 mg/dia). Exclusão: cirrose descompensada, bilirrubina ≥ 2 mg/dL, outras hepatopatias (vírus, álcool, doenças metabólicas) ou uso prévio de imunossupressores.	22 pacientes	86% N= 19 pacientes	Grupo Bezafibrato: 56 anos (± 9) Grupo AUCD: 56 anos (± 12) Total: 56 anos ($\pm 10,35$)	Classificação histológica de Ludwig I. N= 5 pacientes II. N= 8 pacientes III. N= 7 pacientes IV. N= 2 pacientes	Bezafibrato (400 mg/dia) + AUCD (600 mg/dia) N= 11 pacientes	AUCD (600 mg/dia) N= 11 pacientes	6	Único centro (Japão)	Redução de ALP e GGT; E eventos adversos totais e graves.
de Vries (2021)³² FITCH	Pacientes com CBP, CEP ou CES, conforme diretrizes da <i>European</i>	26 pacientes para CBP*	61% N= 45 pacientes*	Grupo Bezafibrato:	Não descrita	Bezafibrato (400 mg/dia)	Placebo	0,7	Multicêntrico (7 centros na Holanda e 1	Redução $\geq 50\%$ no escore de prurido (EVA)

	Association for the Study of the Liver (EASL). Prurido moderado a grave (≥5 em escala visual analógica - EVA).	(CEP= 46 pacientes e CES= 2 pacientes)	(pacientes com CBP, CEP ou CES)	46 anos (±4,5)* Grupo Placebo: 50 anos (±4,5)* Total: 47,95 anos (±4,9)		**permitiu a utilização de AUCD N= 11 pacientes	**permitiu a utilização de AUCD N= 15 pacientes		centro na Espanha)	
Nakai (2000) ²⁶	Pacientes com CBP confirmada por teste positivo para AAM e biópsia hepática.	23 pacientes	Não descrita	Grupo Bezafibrato: 57 anos (±9) Grupo AUCD: 57 anos (±11) Total: 57 anos (±9,96)	Classificação de Scheuer I. N= 11 pacientes II. N= 8 pacientes III. N= 4 pacientes IV. N= 0 pacientes	Bezafibrato (400 mg/dia) + AUCD (600 mg/dia) N=10 pacientes	AUCD (600 mg/dia) N=13 pacientes	3, 6 e 12	Único centro (Japão)	Alterações nos níveis séricos de ALP e GGT.

Legenda: AAM - anticorpos antimitocôndria; ALP - fosfatase alcalina; ALT - alanina aminotransferase; AST - aspartato aminotransferase; AUCD - ácido ursodesoxicólico; CBP - Colangite Biliar Primária; CEP - Colangite Esclerosante Primária; CES - Colangite Esclerosante Secundária; DP – desvio-padrão; EVA - escala visual analógica; GGT - gama-glutamilttransferase; HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana. *O estudo de Vries (2021)³² não diferencia as populações, analisando conjuntamente os dados de pacientes com CBP, CEP e CES.

6.2 Risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores independentes, através da ferramenta de risco de viés para ECRs da Cochrane, Risk of Bias 2 (RoB 2)³⁵. Nesta avaliação, empregou-se a classificação proposta por Turner et al. (2012)³⁶, que categoriza os desfechos como “objetivos”, “semi-subjetivos” ou “subjetivos”, de acordo com o grau de influência do mascaramento sobre os vieses de detecção e de desempenho. Um terceiro revisor foi consultado em casos de discrepâncias. Na **Figura 2** estão descritos os resultados da avaliação, e no **Apêndice 2** estão apresentados os detalhes.

Tipo de desfecho	Autor (ano)	Desfechos avaliados	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Objetivos	Corpechot (2018)	Bilirrubina total, fosfatase alcalina, gama-GT	+	+	+	+	+	+
	Hosonuma (2015)	Bilirrubina, fosfatase alcalina, mortalidade	!	!	+	+	+	!
	Itakura (2004)	Bilirrubina total, fosfatase alcalina, gama-GT	-	!	!	+	!	-
	Iwasaki (2008) - estudo 1	Fosfatase alcalina, gama-GT	!	!	+	+	!	!
	Iwasaki (2008) - estudo 2	Fosfatase alcalina, gama-GT	!	!	+	+	!	!
	Kanda (2003)	Fosfatase alcalina, gama-GT	-	!	-	+	-	-
	Nakai (2017)	Fosfatase alcalina, gama-GT	!	!	-	+	-	-
Semi-subjetivos	Corpechot (2018)	Descontinuação por EA, transplante hepático	+	+	+	+	+	+
	Hosonuma (2015)	Descontinuação por EA, transplante hepático	!	!	+	+	+	!
Subjetivos	Corpechot (2018)	EA totais, EA graves, prurido, qualidade de vida	+	+	-	-	+	-
	De Vries (2021)	Prurido	!	+	+	-	+	-
	Hosonuma (2015)	EA totais, prurido, qualidade de vida	!	!	+	-	+	-
	Iwasaki (2008) - estudo 2	EA totais	!	!	+	-	!	-
	Kanda (2003)	EA totais, EA graves	-	!	-	-	-	-

Domínios:	Julgamentos:
D1: Viés do processo de randomização	● Baixo risco
D2: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	● Algumas preocupações
D3: Viés devido a dados faltantes dos desfechos	● Alto risco
D4: Viés na mensuração dos desfechos	
D5: Viés na seleção dos resultados relatados	

Figura 2. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

6.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

Os resultados dos estudos que compararam o tratamento de pacientes com CBP utilizando bezafibrato associado ao AUCD versus AUCD em monoterapia estão apresentados a seguir. Adicionalmente, os resultados do estudo (Iwasaki et al., 2008)²⁸ que avaliou ambos os tratamentos em monoterapia (bezafibrato versus AUCD) encontram-se no **Apêndice 2**.

6.3.1 Avaliação do desfecho de eficácia

o Fosfatase alcalina (ALP)

- I. **Em seis meses:** Cinco ECRs^{26-29, 34}, com 183 participantes (92 do grupo do bezafibrato + AUDC e 91 do grupo do AUDC), foram analisados para avaliação da alteração dos níveis de fosfatase alcalina em seis meses. Pelo modelo de efeitos aleatórios, a diferença média (DM) encontrada foi de -267,26 UI/L (IC95%: -354,19 a -180,32) na comparação entre os dois grupos (**Figura 3**). Esse resultado indica que se espera uma redução média da ALP maior no grupo que utilizou o bezafibrato, em comparação com o grupo que manteve o AUDC em monoterapia, em seis meses, sendo a diferença estatisticamente significativa. Houve evidência de heterogeneidade estatística, indicando que a variabilidade das razões das médias geométricas foi maior do que aquela esperada ao acaso ($I^2=89\%$; $p < 0,001$). Essa heterogeneidade, no entanto, não é clinicamente relevante, uma vez que todos os estudos possuem a mesma direção do efeito.

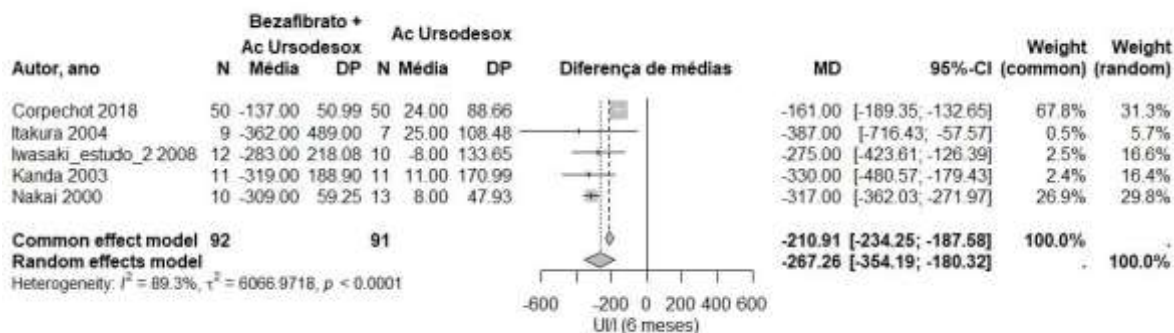


Figura 3. Forest plot da meta-análise da DM na variação dos níveis de ALP em relação à linha de base após seis meses de intervenção

- II. **Em um ano:** Três ECRs^{26, 28, 34}, com 145 participantes (72 do grupo do bezafibrato + AUDC e 73 do grupo do AUDC), foram analisados para a avaliação da alteração dos níveis da fosfatase alcalina em um ano. Pelo modelo de efeitos aleatórios, a DM da variação em relação à linha de base foi de -202,47 UI/L (IC95%: -226,03 a -178,91) na comparação entre os dois grupos (**Figura 4**). Esse resultado indica que se espera uma redução média da ALP maior no grupo que utilizou o bezafibrato, em comparação com o grupo que manteve o AUDC em monoterapia, em um ano, sendo a diferença estatisticamente significativa. Não houve evidência de heterogeneidade estatística.

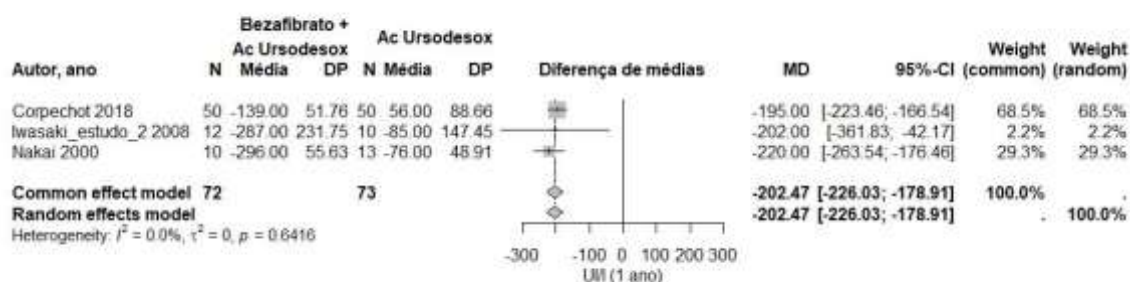


Figura 4. Forest plot da meta-análise da DM na variação dos níveis de ALP em relação à linha de base após um ano de intervenção

III. **Em dois anos:** Um ECR³⁴, com 100 participantes (50 do grupo do bezafibrato + AUDC e 50 do grupo do placebo + AUDC), foi analisado para avaliação da alteração dos níveis de ALP em dois anos. A variação dos níveis de ALP em relação à linha de base para o grupo que utilizou o bezafibrato foi de -149,07 UI/L (IC 95%: -167,74 a -130,40) e, para o grupo do AUDC em monoterapia, foi de 26,51 UI/L (IC95%: -5,82 a 58,84), resultando em uma diferença média de -175,58 UI/L (IC95%: -212,91 a -138,25) na comparação entre os dois grupos.

IV. **Em oito anos:** Um ECR³⁰ com 27 participantes (13 do grupo do bezafibrato + AUDC e 14 do grupo do AUDC) foi analisado para avaliação da alteração dos níveis da ALP em oito anos. A variação dos níveis de ALP em relação à linha de base para o grupo que utilizou o bezafibrato foi de -189,00 UI/L (IC95%: -256,72 a -121,28) e para o grupo do AUDC em monoterapia foi de -11,00 UI/L (IC95% -87,76 a 65,76), resultando em uma diferença média de -178,00 UI/L (IC95%: -280,36 a -75,64) na comparação entre os dois grupos.

o Gama-glutamyltransferase (GGT)

I. **Em seis meses:** Cinco ECRs^{26-29, 34} com 183 participantes (92 do grupo do bezafibrato + AUDC e 91 do grupo do AUDC), foram analisados para a alteração dos níveis de GGT em seis meses. Pelo modelo de efeitos aleatórios, a DM da variação em relação à linha de base foi de -74,14 UI/L (IC95%: -118,01 a -30,27) na comparação entre os dois grupos (**Figura 5**). Esse resultado indica que se espera uma redução média da GGT maior no grupo que utilizou o bezafibrato, em comparação com o grupo que manteve o AUDC em monoterapia, em seis meses, sendo a diferença estatisticamente significativa. Houve evidência de heterogeneidade estatística, indicando que a variabilidade das razões das médias foi maior do que aquela esperada ao acaso ($I^2=94,3\%$; $p < 0,001$). Essa heterogeneidade, no entanto, não é clinicamente relevante uma vez que todos os estudos apresentam a mesma direção do efeito.

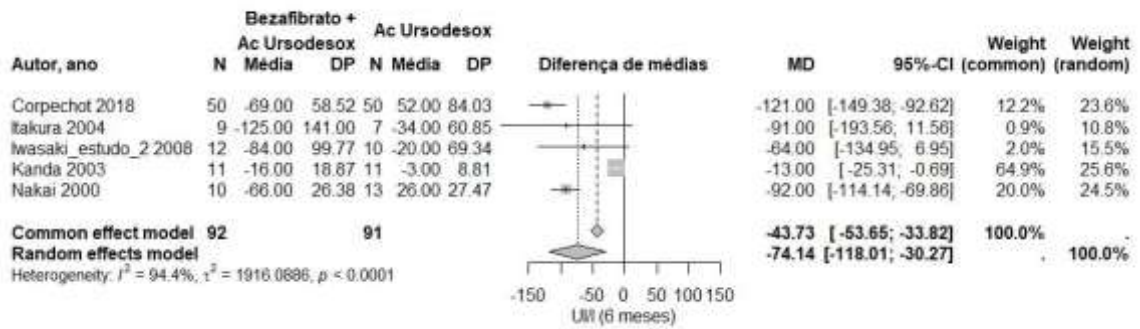


Figura 5. Forest plot da meta-análise da DM na variação dos níveis de GGT em relação à linha de base após seis meses de intervenção

- II. **Em um ano:** Três ECRs^{26, 28, 34} com 145 participantes (72 do grupo do bezafibrato + AUCD e 73 do grupo do AUCD), foram analisados para a alteração dos níveis de GGT em um ano. Pelo modelo de efeitos aleatórios, a DM da variação em relação à linha de base foi de -92,73 UI/L (IC95%: -109,53 a -75,94) na comparação entre os dois grupos (Figura 6). Esse resultado indica que se espera uma redução média da GGT maior no grupo que utilizou o bezafibrato, em comparação com o grupo que manteve o AUCD em monoterapia, em um ano, sendo a diferença estatisticamente significativa. Não houve evidência de heterogeneidade estatística ($I^2=0,0\%$; $p=0,53$).

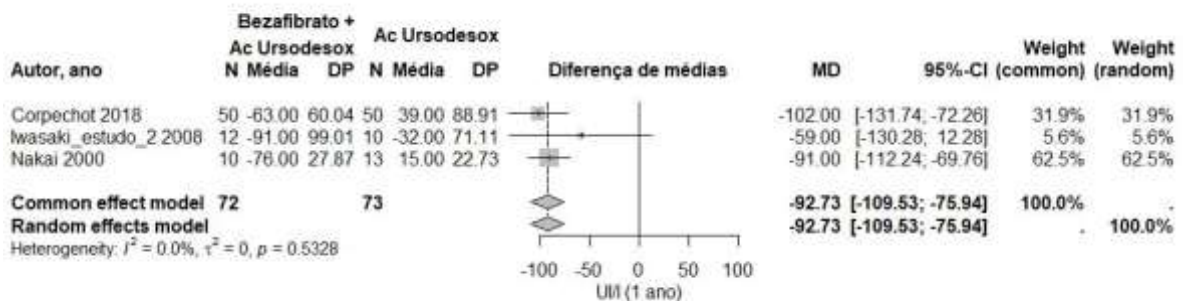


Figura 6. Forest plot da meta-análise da DM na variação dos níveis de GGT em relação à linha de base após um ano de intervenção

- III. **Em dois anos:** Um ECR³⁴, com 100 participantes (50 do grupo do bezafibrato + AUCD e 50 do grupo placebo + AUCD) foi analisado para a alteração dos níveis da GGT em dois anos. A variação dos níveis de GGT em relação à linha de base para o grupo que utilizou o bezafibrato foi de -78,00 UI/L (IC95%: -101,94 a -54,06) e para o grupo do AUCD em monoterapia foi de 34,00 UI/L (IC95%: -13,78 a 81,78), resultando em uma diferença média de -112,00 UI/L (IC95%: -165,44 a -58,56).

o Bilirrubina

- I. **Em seis meses:** Dois ECRs^{29, 34}, com 116 participantes (59 do grupo do bezafibrato + AUCD e 57 do grupo do AUCD), foram analisados para a alteração da concentração de bilirrubina total em seis meses. Pelo modelo de efeitos aleatórios, a DM da variação em relação à linha de base foi de -0,16 mg/dL (IC95%: -0,27 a -0,05) na comparação entre os dois grupos (**Figura 7**). Esse resultado indica que se espera uma redução média da bilirrubina total maior no grupo que utilizou o bezafibrato, em comparação com o grupo que manteve o AUCD em monoterapia em seis meses, sendo a diferença estatisticamente significativa. Não houve evidência de heterogeneidade estatística.

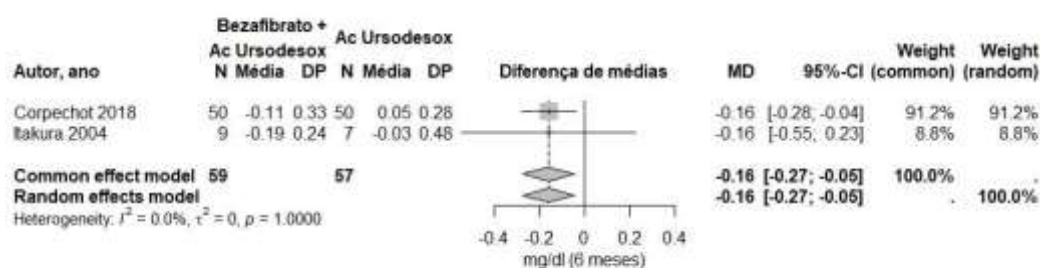


Figura 7. Forest plot da meta-análise da DM na variação dos níveis de bilirrubina total em relação à linha de base após seis meses de intervenção

- II. **Em um ano:** Um ECR³⁴, com 100 participantes (50 do grupo do bezafibrato + AUCD e 50 do grupo placebo + AUCD), foi analisado para a concentração da bilirrubina total em um ano. A variação dos níveis de bilirrubina total em relação à linha de base para o grupo que utilizou o bezafibrato foi de -0,17 mg/dL (IC95%: -0,26 a -0,08) e para o grupo do AUCD em monoterapia foi de 0,04 mg/dL (IC95%: -0,07 a 0,15), resultando em uma diferença média de -0,21 mg/dl (IC95% -0,35 a -0,07) na comparação entre os grupos.
- III. **Em dois anos:** Um ECR³⁴ com 100 participantes (50 do grupo do bezafibrato + AUCD e 50 do grupo placebo + AUCD) foi analisado para a concentração da bilirrubina total em dois anos. A variação dos níveis de bilirrubina total em relação à linha de base para o grupo que utilizou o bezafibrato foi de -0,18 mg/dL (IC95%: -0,27 a -0,09) e para o grupo do AUCD em monoterapia foi de 0,10 mg/dL (IC95%: 0,02 a 0,18), resultando em uma diferença média de -0,28 mg/dL (IC95%: -0,40 a -0,16) na comparação entre os dois grupos.
- IV. **Em oito anos:** Um ECR³⁰ com 27 participantes (13 do grupo do bezafibrato + AUCD e 14 do grupo do AUCD) foi analisado para a concentração da bilirrubina total em oito anos. A variação dos níveis de bilirrubina total em relação à linha de base para o grupo que utilizou o bezafibrato foi de -0,34 mg/dL (IC95%: -0,54 a -0,14) e para o grupo do AUCD em monoterapia foi de 0,03 mg/dL (IC95%: -0,14 a 0,20),

resultando em uma diferença média de -0,37 mg/ dL (IC95%: -0,64 a -0,10) na comparação entre os dois grupos.

o Prurido

Dois ECRs^{32, 34} avaliaram o bezafibrato, em comparação ao placebo, na redução da intensidade do prurido. Ambos avaliaram o prurido utilizando uma escala visual analógica (VAS) com escores que variam de 0 a 10, sendo 0 indicando ausência de prurido e 10 indicando o pior prurido imaginável.

- I. Um dos ECRs³⁴ randomizou 100 participantes (50 do grupo bezafibrato + AUDC e 50 do grupo placebo + AUDC). O prurido clinicamente significativo foi definido como um escore de 3,0 ou mais na VAS. Na linha de base, 32% dos pacientes no grupo bezafibrato e 48% no grupo placebo apresentavam prurido clinicamente significativo. Os resultados demonstraram uma maior redução nos escores da escala VAS no grupo que utilizou bezafibrato, observada em diferentes períodos de acompanhamento (**Tabela 1**).

Tabela 1. A diferença média e intervalo de confiança na mudança do escore de intensidade de prurido entre os grupos bezafibrato e placebo, do baseline até 24 meses - Corpechot 2018³⁴

	Diferença média em relação à linha de base		Diferença média entre os dois grupos
	Bezafibrato (400 mg/dia) + AUDC	Placebo + AUDC	
6 meses	-1,54 (IC95%: -2,16 a -0,91)	- 0,25 (IC95%: -0,94 a 0,44)	-1,29 (IC95%: -2,22 a -0,36)
1 ano	-1,10 (IC95%: -1,69 a -0,50)	0,09 (IC95%: -0,73 a 0,91)	-1,19 (IC95%: -2,20 a -0,17)
2 anos	-1,42 (IC95%: -2,03 a -0,81)	0,08 (IC95%: -0,65 a 0,81)	-1,50 (IC95%: -2,46 a -0,54)

Legenda: AUDC - ácido ursodesoxicólico.

- II. O segundo ECR³² avaliou 74 participantes com diversas colangites, sendo 26 com CPB (11 do grupo do bezafibrato e 15 do grupo placebo). Os pacientes foram considerados elegíveis caso apresentassem intensidade de prurido de, no mínimo, 5 em 10 em uma escala VAS, em pelo menos duas ocasiões na semana anterior à inclusão no estudo. O desfecho primário, definido como uma redução de 50% na intensidade do prurido, conforme o escore VAS após 21 dias de tratamento, foi alcançado por 55% (6/11) dos pacientes do grupo bezafibrato, em contraste com 17% (2/12) do grupo placebo, resultando em um RR de 3,27 (IC95%: 0,83 a 12,95). Embora esse resultado indique que o risco de melhora do prurido seja, em média, três vezes maior com bezafibrato em comparação ao placebo, a estimativa sumária de 3,27 não é considerada estatisticamente diferente de 1,0, e o intervalo de confiança é significativamente amplo.

o Proporção de pacientes com resposta bioquímica completa

Um ECR³⁴ com 100 participantes (50 do grupo bezafibrato + AUDC e 50 do grupo AUDC) avaliou a proporção de pacientes com resposta bioquímica completa, definida como níveis séricos normais de ALP, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, bilirrubina total e albumina e índice de protrombina normal. Em um ano, esse desfecho foi alcançado em 22% (n=11/50) dos pacientes do grupo bezafibrato e em 0% (n=0/50) do grupo placebo, resultando em um RR de 23,00 (IC95%: 1,39 a 379,91). Em dois anos, esse desfecho foi alcançado em 28% (n=14/50) dos pacientes no grupo bezafibrato e em 0% (n=0/50) no grupo placebo.

o Transplante

Dois ECRs^{30, 34} avaliaram o desfecho transplante hepático e, dentre eles, apenas um relatou a ocorrência do evento. No estudo de Corpechot et al., 2018³⁴, um paciente foi submetido a transplante hepático e um foi colocado em lista de espera para transplante no grupo bezafibrato durante o período do estudo (2 anos). No grupo placebo + AUDC, não foi relatado nenhum evento de transplante, embora um paciente tenha desenvolvido ascite e outro tenha apresentado nível de bilirrubina total para mais de 50 µmol/L. No estudo de Hosonuma et al., 2015³⁰, nenhum paciente foi transplantado.

o Mortalidade

No estudo de Hosonuma et al., 2015³⁰, foi avaliada a mortalidade em oito anos do grupo que recebeu bezafibrato + AUDC versus o grupo que recebeu apenas AUDC. Três pacientes faleceram no grupo bezafibrato e nenhum óbito foi registrado no grupo que recebeu apenas o AUDC. As causas de morte foram por carcinoma hepatocelular, câncer de pâncreas e morte súbita por causa desconhecida. Apesar disso, os autores não encontraram nenhuma diferença entre os dois grupos (Teste de *Log-rank*: p =0,057).

6.3.2 Avaliação da qualidade de vida

O único ECR que avaliou a qualidade de vida entre pacientes com CBP que utilizam bezafibrato foi o publicado por Corpechot et al., em 2018³⁴. Nesse estudo, a qualidade de vida foi avaliada por meio do questionário autoaplicável *Nottingham Health Profile*, dividido em 6 domínios de bem-estar, cada um pontuado de 0 (melhor) a 100 (pior). Os autores descreveram que não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos nos escores de qualidade de vida e que as mudanças relativas não puderam ser calculadas devido à presença de inúmeros valores nulos na linha de base. Além disso, os resultados foram relatados por domínio da escala ao invés de escore médio por grupo, dificultando as suas interpretações.

6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

o Evento adverso total

- I. **Eventos adversos totais em seis meses:** Um ECR²⁷ com 22 participantes (11 do grupo bezafibrato + AUDC e 11 do grupo AUDC) foi analisado para o risco de apresentar eventos adversos em seis meses. Um participante do grupo bezafibrato e nenhum do grupo do AUDC em monoterapia apresentaram algum evento adverso no período, resultando em um RR 3,00 (IC95%: 0,14 a 66,23). Embora esse resultado indique que o risco de apresentar eventos adversos seja, em média, três vezes maior com bezafibrato + AUDC em comparação ao AUDC em monoterapia, a estimativa sumária de 3,00 não é considerada estatisticamente diferente de 1,0 e o intervalo de confiança é significativamente amplo.
- II. **Eventos adversos totais em um ano:** Um ECR²⁸ com 22 participantes (12 do grupo bezafibrato + AUDC e 10 do grupo AUDC) avaliou o risco de apresentar eventos adversos em um ano. Três participantes do grupo bezafibrato e nenhum do grupo do AUDC em monoterapia apresentaram algum evento adverso no período, resultando em um RR 5,88 (IC95%: 0,34 a 101,38). Embora esse resultado indique que o risco será, em média, quase seis vezes maior com bezafibrato + AUDC em comparação ao AUDC em monoterapia, a estimativa sumária de 5,88 não é considerada estatisticamente diferente de 1,0 e o intervalo de confiança é significativamente amplo.
- III. **Eventos adversos totais em dois anos:** Um ECR³⁴ com 100 participantes (50 do grupo bezafibrato + AUDC e 50 do grupo AUDC) foi analisado para o risco de apresentar eventos adversos em dois anos. Quarenta e três participantes do grupo bezafibrato e 45 do grupo AUDC em monoterapia apresentaram algum evento adverso no período, resultando em um RR 0,96 (IC95%: 0,83 a 1,10). Esse resultado indica que o risco seja, em média, 4% menor com bezafibrato + AUDC em comparação ao AUDC em monoterapia. No entanto, a estimativa sumária de 0,96 não é considerada estatisticamente diferente de 1,0.

o Evento adverso grave

- I. **Eventos adversos graves em seis meses:** Um ECR²⁷ com 22 participantes (11 do grupo bezafibrato + AUDC e 11 grupo do AUDC) foi analisado para o risco de apresentar eventos adversos em seis meses. Nenhum dos participantes dos dois grupos apresentou eventos adversos graves no período.
- II. **Eventos adversos graves em dois anos:** Um ECR³⁴ com 100 participantes (50 do grupo bezafibrato + AUDC e 50 do grupo AUDC) foi analisado para o risco de apresentar eventos adversos graves em dois anos. Quatorze participantes do grupo bezafibrato e 12 do grupo AUDC em monoterapia apresentaram algum

evento adverso grave no período, resultando em um RR de 1,06 (IC95%: 0,56 a 2,01). Esse resultado indica que o risco será, em média, 6% maior com bezafibrato + AUCD em comparação ao AUCD em monoterapia. No entanto, a estimativa sumária de 1,06 não é considerada estatisticamente diferente de 1,0.

o Descontinuação por eventos adversos

- I. **Descontinuação por eventos adversos em dois anos:** Um ECR³⁴ com 100 participantes (50 do grupo bezafibrato + AUCD e 50 do grupo AUCD) foi analisado para o risco de apresentar eventos adversos graves em dois anos. Um participante do grupo bezafibrato e dois do grupo AUCD em monoterapia descontinuaram por eventos adversos no período, resultando em um RR de RR 0,50 (IC95%: 0,05 a 5,34). Esse resultado indica que o risco seja, em média, 50% menor com bezafibrato + AUCD em comparação ao AUCD em monoterapia. No entanto, a estimativa sumária de 0,50 não é considerada estatisticamente diferente de 1,0.

- II. **Descontinuação por eventos adversos em oito anos:** Um ECR³⁰ com 26 participantes (12 do grupo bezafibrato + AUCD e 14 do grupo AUCD) foi analisado para o risco de apresentar eventos adversos graves em oito anos. Dois participantes do grupo bezafibrato e nenhum do grupo do AUCD em monoterapia descontinuaram por evento adverso no período, resultando em um RR 5,80 (IC95%: 0,31 a 109,78). Embora esse resultado indique que o risco será, em média, mais que cinco vezes maior com bezafibrato + AUCD em comparação ao AUCD em monoterapia, a estimativa sumária de 5,80 não é considerada estatisticamente diferente de 1,0 e o intervalo de confiança é significativamente amplo.

o Pacientes com aumento da concentração de TGO/AST

Um ECR³⁴ com 100 participantes (50 do grupo bezafibrato + AUCD e 50 do grupo AUCD) foi analisado para o risco de apresentar aumento da concentração da TGO em dois anos. Três participantes do grupo bezafibrato e um do grupo AUCD em monoterapia apresentaram o aumento da enzima, resultando em um RR de 3,00 (IC95%: 0,32 a 2,88). Embora esse resultado indique que o risco seja, em média, três vezes maior com bezafibrato + AUCD em comparação ao AUCD em monoterapia, a estimativa sumária de 3,00 não é considerada estatisticamente diferente de 1,0.

o Pacientes com aumento da concentração de creatinina

Um ECR³⁴ com 100 participantes (50 do grupo bezafibrato + AUCD e 50 do grupo AUCD) foi analisado para o risco de apresentar aumento da concentração da creatinina em dois anos. Um participante do grupo bezafibrato e nenhum do grupo AUCD em monoterapia apresentaram o aumento da creatinina, resultando em um RR de 3,00 (IC95%:

0,13 a 71,91). Embora esse resultado indique que o risco seja, em média, três vezes maior com bezafibrato + AUC em comparação ao AUC em monoterapia, a estimativa sumária de 3,00 não é considerada estatisticamente diferente de 1,0 e o intervalo de confiança é significativamente amplo.

o Proporção de pacientes com comprometimento renal (8 anos)

Um ECR³⁰ com 26 participantes (12 do grupo bezafibrato + AUC e 14 do grupo AUC) foi analisado quanto ao risco de apresentar comprometimento renal em oito anos. Dois participantes do grupo bezafibrato e nenhum do grupo AUC em monoterapia apresentaram o evento, resultando em um RR 5,80 (IC95%: 0,31; 109,78). Embora esse resultado indique que o risco seja, em média, mais de cinco vezes maior com bezafibrato + AUC em comparação ao AUC em monoterapia, a estimativa sumária de 5,80 não é considerada estatisticamente diferente de 1,0 e o intervalo de confiança é significativamente amplo.

6.5 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com o NATS

Com o objetivo de avaliar a certeza do conjunto de evidências, foi aplicado a abordagem do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)³⁷. As avaliações da certeza geral de evidência estão apresentadas no **Quadro 5 e 6**.

Quadro 5. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Bezafibrato comparado a AUCD ou Placebo para Colangite Biliar Primária (eficácia)

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados		
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Nº de pacientes		Efeito Absoluto (IC 95%)
							Bezafibrato	AUCD ou placebo	
Bilirrubina total (seguimento: 6 meses)									
116 (2 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	não avaliado ^c	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}	57	59	DM: 0.16 mg/dl menor (0.27 menor para 0.05 menor)
Bilirrubina total (seguimento: 12 meses)									
100 (1 ECR)	não grave	não avaliado ^d	não grave	grave ^b	não avaliado ^c	⊕⊕⊕○ Moderada ^{b,c,d}	50	50	DM: 0.21 mg/dl menor (0.35 menor para 0.07 menor)
Bilirrubina total (seguimento: 24 meses)									
100 (1 ECR)	não grave	não avaliado ^d	não grave	grave ^b	não avaliado ^c	⊕⊕⊕○ Moderada ^{b,c,d}	50	50	DM: 0.28 mg/dl menor (0.4 menor para 0.16 menor)
Bilirrubina total (seguimento: 96 meses)									
27 (1 ECR)	não grave	não avaliado ^d	não grave	grave ^b	não avaliado ^c	⊕⊕⊕○ Moderada ^{b,c,d}	14	13	DM: 0.37 mg/dl menor (0.64 menor para 0.1 menor)
Fosfatase alcalina (seguimento: 6 meses)									
183 (5 ECRs)	muito grave ^e	não grave ^f	não grave	grave ^b	não avaliado ^c	⊕○○○ Muito baixa ^{b,c,e,f}	91	92	DM: 267.26 UI/l menor (354.19 menor para 180.32 menor)
Fosfatase alcalina (seguimento: 12 meses)									
145 (3 ECRs)	grave ^e	não grave	não grave	grave ^b	não avaliado ^c	⊕⊕○○ Baixa ^{b,c,g}	73	72	DM: 202.47 UI/l menor (226.03 menor para 178.91 menor)
Fosfatase alcalina (seguimento: 24 meses)									
100 (1 ECR)	não grave	não avaliado ^d	não grave	grave ^b	não avaliado ^c	⊕⊕⊕○ Moderada ^{b,c,d}	50	50	DM: 175.58 UI/l menor (212.91 menor para 138.25 menor)
Fosfatase alcalina (seguimento: 96 meses)									
25 (1 ECR)	não grave	não avaliado ^d	não grave	grave ^b	não avaliado ^c	⊕⊕⊕○ Moderada ^{b,c,d}	13	12	DM: 178 UI/l menor (280.36 menor para 75.64 menor)
Gama-GT (seguimento: 6 meses)									
183 (5 ECRs)	grave ^e	grave ^h	não grave	grave ^b	não avaliado ^c	⊕○○○ Muito baixa ^{b,c,e,h}	91	92	DM: 74.14 UI/l menor (118.01 menor para 30.27 menor)
Gama-GT (seguimento: 12 meses)									

145 (3 ECRs)	Grave ^g	não grave	não grave	grave ^b	não avaliado ^c	⊕⊕○○ Baixa ^{b,c,g}	73	72	DM: 92.73 UI/l menor (109.53 menor para 75.94 menor)
-----------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	---------------------------	--------------------------------	----	----	--

Gama-GT (seguimento: 24 meses)

100 (1 ECR)	não grave	não avaliado ^d	não grave	grave ^b	não avaliado ^c	⊕⊕⊕○ Moderada ^{b,c,d}	50	50	DM: 112 UI/l menor (165.44 menor para 58.56 menor)
----------------	-----------	---------------------------	-----------	--------------------	---------------------------	-----------------------------------	----	----	--

Proporção de pacientes com resposta bioquímica completa (seguimento: 12 meses)

88 (1 ECR)	não grave	não avaliado ^d	não grave	grave ^b	não avaliado ^c	⊕⊕⊕○ Moderada ^{b,c,d}	Resposta bioquímica completa foi definida como níveis séricos normais de fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, bilirrubina total e albumina e índice de protrombina normal. Em um ano, esse desfecho foi alcançado em 23% (n=11/47) dos pacientes no grupo bezafibrato e em 0% (n=0/41) no grupo placebo. Em dois anos, esse desfecho foi alcançado em 31% (n=14/45) dos pacientes no grupo bezafibrato e em 0% (n=0/39) no grupo placebo.		
---------------	-----------	---------------------------	-----------	--------------------	---------------------------	-----------------------------------	--	--	--

Prurido (avaliado com: escala VAS)

100 (1 ECR)	grave ^e	não avaliado ^d	não grave	grave ^b	não avaliado ^c	⊕⊕○○ Baixa ^{b,c,d,i}	Houve maior redução da escala VAS no grupo que utilizou bezafibrato em 6 meses (DM -1,29 (IC95% -2,22; -0,36); em um ano DM -1,19 (IC95% -2,20 a -0,17); e em dois anos -1,50 (IC95% -2,46 a -0,54).		
----------------	--------------------	---------------------------	-----------	--------------------	---------------------------	----------------------------------	--	--	--

Transplante hepático (seguimento: 24 meses)

127 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^j	não avaliado ^c	⊕⊕○○ Baixa ^{c,d,j}	Dois ECRs avaliaram o desfecho transplante hepático e, dentre eles, apenas um relatou a ocorrência do evento. Apenas um paciente do grupo bezafibrato no estudo de Corpechot (2018) foi submetido a transplante hepático e um foi colocado em lista de espera para transplante durante o período do estudo (2 anos).		
-----------------	-----------	-----------	-----------	--------------------------	---------------------------	--------------------------------	--	--	--

Mortalidade (seguimento: 96 meses)

27 (1 ECR)	não grave	não avaliado ^d	não grave	muito grave ^j	não avaliado ^c	⊕⊕○○ Baixa ^{c,d,j}	Três pacientes faleceram no grupo que recebeu o bezafibrato e nenhum que recebeu apenas o AUCD. As causas de morte foram por carcinoma hepatocelular, câncer de pâncreas e morte súbita por causa desconhecida. Apesar disso, os autores não encontraram nenhuma diferença entre os dois grupos (Log-rank test: p=0,057).		
---------------	-----------	---------------------------	-----------	--------------------------	---------------------------	--------------------------------	---	--	--

Qualidade de vida (seguimento: 24 meses)

100 (1 ECR)	grave ^e	não avaliado ^d	não grave	muito grave	não avaliado ^c	⊕○○○ Muito Baixa ^{c,d,i}	A qualidade de vida foi avaliada por meio do questionário autoaplicável Nottingham Health Profile, os autores descreveram que não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos nos escores de qualidade de vida e que as mudanças relativas não puderam ser calculadas devido à presença de inúmeros valores nulos na linha de base. Além disso, os resultados só foram relatados por domínio da escala, dificultando as suas interpretações.		
----------------	--------------------	---------------------------	-----------	-------------	---------------------------	--------------------------------------	--	--	--

Legenda: IC - Intervalo de confiança; DM - Diferença média; EC - estudo clínico randomizado.

a. Corpechot 2018³⁴ apresenta baixo risco para desfechos bioquímicos, porém Itakura 2004²⁹ mostrou limitações nos processos de randomização/ocultação, dados faltantes e no relato seletivo dos desfechos. **b.** Apesar de a estimativa de efeito não passar pela nulidade, os dados foram obtidos a partir de um tamanho amostral pequeno. **c.** Domínio de viés de publicação não foi avaliado por testes de funil de dispersão uma vez que a meta-análise incluiu baixo número de estudos. **d.** Domínio inconsistência não foi avaliado por se tratar de apenas um ECR³⁸. **e.** Apenas um dos cinco estudos (Corpechot 2018)³⁴ é um ECR de baixo risco de viés. Os demais são estudos de alto risco de viés para o processo de randomização, dados faltantes e/ou relatos seletivos de desfecho. **f.** Apesar de se verificar I²=89%; p < 0,001, essa heterogeneidade não é clinicamente relevante uma vez que todos os estudos possuem a mesma direção do efeito. **g.** Corpechot 2018³⁴ apresenta baixo risco para desfechos bioquímicos, porém Iwasaki 2008²⁸ e Nakai 2000²⁶ mostraram limitações nos processos de randomização/ocultação, dados faltantes e no relato seletivo dos desfechos. **h.** As reduções absolutas/relativas variaram substancialmente entre os estudos, mas todas favoreceram a intervenção; heterogeneidade elevada (I² > 90%). **i.** O estudo de Corpechot 2018³⁴ foi classificado como alto risco de viés em decorrência do domínio de dados faltantes por ausência dos resultados de metade dos participantes. Há subjetividade inerente a utilização de escalas não validadas para avaliação desse desfecho. **j.** Amostra pequena, com número reduzido de eventos. A medida de efeito apresenta intervalo de confiança muito amplo, que pode conferir acentuado benefício tanto o grupo intervenção quanto o controle.

Quadro 6. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Bezafibrato comparado a AUCD ou Placebo para Colangite Biliar Primária (segurança)

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	
Eventos adversos totais (seguimento: 6 meses)							
22 (1 ECR)	muito grave ^b	não avaliado ^a	não grave	muito grave ^c	não avaliado ^d	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c,d}	Um participante do grupo bezafibrato e nenhum do grupo do AUCD em monoterapia apresentaram algum evento adverso no período, resultando em um RR 3,00 (IC95% 0,14 a 66,23).
Eventos adversos totais (seguimento: 12 meses)							
22 (1 ECR)	muito grave ^b	não avaliado ^a	não grave	muito grave ^c	não avaliado ^d	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c,d}	Três participantes do grupo bezafibrato e nenhum do grupo do AUCD em monoterapia apresentaram algum evento adverso no período, resultando em um RR 5,88 (IC95% 0,34 a 101,38).
Eventos adversos totais (seguimento: 24 meses)							
100 (1 ECR)	não grave	não avaliado ^a	não grave	grave ^e	não avaliado ^d	⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,d,e}	Após dois anos, 43 pacientes do grupo bezafibrato e 45 do grupo do AUCD em monoterapia apresentaram algum evento adverso no período, resultando em um RR 0,96 (IC95% 0,83 a 1,10).
Eventos adversos graves (seguimento: 6 meses)							
22 (1 ECR)	muito grave ^b	não avaliado ^a	não grave	grave ^c	não avaliado ^d	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c,d}	Nenhum dos participantes dos dois grupos apresentou eventos adversos graves no período.
Eventos adversos graves (seguimento: 24 meses)							
100 (1 ECR)	não grave	não avaliado ^a	não grave	grave ^e	não avaliado ^d	⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,d,e}	Após dois anos, 14 participantes do grupo bezafibrato e 12 do grupo do AUCD em monoterapia apresentaram algum evento adverso grave no período, resultando em um RR de 1,06 (IC95% 0,56 a 2,01).
Descontinuação por eventos adversos (seguimento: 24 meses)							
100 (1 ECR)	não grave	não avaliado ^a	não grave	grave ^e	não avaliado ^d	⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,d,e}	Após dois anos, um participante do grupo bezafibrato e dois do grupo do AUCD em monoterapia descontinuaram por eventos adversos no período, resultando em RR 0,50 (IC95% 0,05 a 5,34).
Descontinuação por eventos adversos (seguimento: 96 meses)							
26 (1 ECR)	grave ^f	não avaliado ^a	não grave	muito grave ^c	não avaliado ^d	⊕○○○ Muito baixa ^{a,c,d,f}	Após oito anos, 2 participantes do grupo bezafibrato e nenhum do grupo do AUCD em monoterapia descontinuaram por evento adverso no período, resultando em um RR 5,80 (IC95% 0,31 a 109,78).
Pacientes com aumento da concentração de aspartato aminotransferase – AST (seguimento: 24 meses)							
100 (1 ECR)	não grave	não avaliado ^a	não grave	grave ^e	não avaliado ^d	⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,d,e}	Após dois anos, 3 participantes do grupo bezafibrato e 1 do grupo do AUCD em monoterapia apresentaram o aumento da enzima, resultando em um RR de 3,00 (IC95% 0,32 a 2,88).
Pacientes com aumento da concentração de creatinina (seguimento: 24 meses)							
100 (1 ECR)	não grave	não avaliado ^a	não grave	muito grave ^c	não avaliado ^d	⊕⊕○○ Baixa ^{a,c,d}	Após dois anos, 1 participante do grupo bezafibrato e nenhum do grupo do AUCD em monoterapia apresentaram o aumento da creatinina, resultando em um RR de 3,00 (IC95% 0,13 a 71,91).

Proporção de pacientes com comprometimento renal (seguimento: 96 meses)

26 (1 ECR)	grave ^f	não avaliado ^a	não grave	muito grave ^c	não avaliado ^d	⊕○○○ Muito baixa ^{a,c,d,f}	Após oito anos, 2 participantes do grupo bezafibrato e nenhum do grupo do AUDC em monoterapia apresentaram o evento, resultando no RR 5,80 (IC95% 0,31; 109,78).
---------------	--------------------	---------------------------	-----------	--------------------------	---------------------------	--	--

Legenda: IC - Intervalo de confiança; DM - Diferença média; EC - estudo clínico randomizado.

a. Domínio inconsistência não foi avaliado por se tratar de apenas um ECR³⁸. **b.** Único estudo disponível apresenta alto risco de viés quanto ao processo de randomização, ocultação das intervenções, mensuração dos desfechos sem instrumento padronizado, sujeito a percepção do paciente e avaliador. **c.** Domínio de viés de publicação não foi avaliado por testes de funil de dispersão uma vez que a meta-análise incluiu baixo número de estudos. **d.** Amostra pequena, com número reduzido de eventos. A medida de efeito apresenta intervalo de confiança muito amplo, que pode conferir acentuado benefício tanto o grupo intervenção quanto o controle. **e.** A estimativa de efeito é inconclusiva, pois inclui a nulidade. Os dados foram obtidos a partir de um número pequeno de participantes. **f.** Estudo apresenta alto risco de viés no domínio de mensuração dos desfechos, uma vez que os resultados puderam ser afetados pela ausência de cegamento.

6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Foram identificados oito ECRs^{26-30, 32, 34} nesta revisão sistemática, seis dos quais avaliaram o bezafibrato como terapia adjuvante ao AUDC em pacientes com resposta bioquímica inadequada. Apesar dos resultados demonstrarem que a combinação bezafibrato + AUDC promove melhorias nos parâmetros bioquímicos, tais como a redução da ALP, GGT e bilirrubina total em seis meses, um e dois anos de tratamento, a certeza no conjunto das evidências desses desfechos variou entre muito baixa e moderada para esses desfechos. Todos os desfechos com evidência moderada, que tiveram tempo de acompanhamento igual ou maior a 12 meses, foram baseados em apenas um ECR e, por esse motivo, o domínio de inconsistência não foi avaliado conforme recomendado pelo consórcio GRADE³⁸, contribuindo para uma certeza mais alta. A ausência de dados robustos sobre desfechos clínicos, como transplante e mortalidade, impede conclusões sobre seu impacto direto na progressão da doença e, por isso, esses desfechos foram classificados com certeza de evidência baixa.

Em relação a segurança do medicamento, embora não tenha sido encontrada diferença estatística na comparação do bezafibrato + AUDC *versus* AUDC, o grupo que recebeu bezafibrato apresentou maior risco em quase todos os desfechos avaliados (eventos adversos totais, eventos adversos graves, aumento da concentração de TGO/AST, aumento da concentração de creatinina e proporção de pacientes com comprometimento renal). Todavia, o reduzido número de participantes e a baixa frequência de eventos observados tornaram os intervalos de confiança muito amplos. A imprecisão dos efeitos de tratamento somada à subjetividade inerente à avaliação dos eventos adversos e à ausência de cegamento em alguns estudos penalizaram a certeza geral do conjunto de evidências, que foi avaliada como muito baixa a moderada para os desfechos de segurança.

7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1 Avaliação econômica

A colangite biliar primária é uma doença hepatobiliar inflamatória crônica causada pela combinação de fatores ambientais, genéticos e epigenéticos¹. A condição é caracterizada pela destruição dos dutos biliares, podendo levar à cirrose biliar e insuficiência hepática, sendo mais comum em mulheres acima dos 50 anos¹. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Colangite Biliar Primária, publicado em 2019, prevê o AUCD nas apresentações de comprimidos de 50 mg, 150 mg e 300 mg como única alternativa farmacológica para o tratamento de primeira linha doença. O documento, no entanto, não recomenda outros medicamentos para pacientes que possuem resposta inadequada ao AUCD.

Mesmo sem indicação em bula para o tratamento da colangite biliar primária, os fibratos são recomendados em diretrizes clínicas internacionais, em associação ao AUCD, como segunda linha terapêutica em casos de resposta inadequada ao tratamento de primeira linha^{11, 39}. O efeito anticoléstático desses medicamentos estaria associado à melhora de marcadores bioquímicos indicadores de prognóstico da colangite biliar primária a longo prazo, com relato de melhora do prurido^{11, 39}. O bezafibrato, um dos representantes dessa classe que demonstrou em estudos clínicos prévios a capacidade de melhorar o prurido, marcadores bioquímicos e a predição prognóstica da doença^{28-30, 34}, e já é utilizado no Brasil para o tratamento da colangite biliar primária⁴⁰.

Nesse sentido, sob perspectiva do SUS, foi realizada uma análise de custo-utilidade do bezafibrato em associação ao AUCD para o tratamento da colangite biliar primária. O comparador foi a terapia com AUCD em monoterapia considerando que este é o único medicamento disponível no SUS para a doença em questão.

As características da avaliação econômica estão descritas no **Quadro 7**.

Quadro 7. Características do modelo de análise de custo-efetividade do bezafibrato para o tratamento da Colangite Biliar Primária

Objetivos	Avaliar se o bezafibrato associado ao ácido ursodesoxicólico (AUCD) para o tratamento da colangite biliar primária, em comparação ao AUCD em monoterapia, é custo-efetivo em uma perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
População-alvo	Pacientes com colangite biliar primária (CBP) que apresente prurido e/ou resposta bioquímica incompleta ao ácido ursodesoxicólico
Intervenção	Bezafibrato associado ao ácido ursodesoxicólico
Comparadores	Ácido ursodesoxicólico
Tipo de avaliação econômica	Custo-utilidade
Modelo analítico	Modelo de Markov
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (<i>quality-adjusted life years</i> , QALYs)
Horizonte temporal	15 anos

Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Taxa de desconto	5% ao ano
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e probabilística

7.1.1 Estrutura do modelo econômico

Foi realizada uma análise de custo-utilidade com o objetivo de comparar o bezafibrato associado ao AUDC em relação ao AUDC em monoterapia para o tratamento da CBP e, para isso, foi construído um modelo de Markov com três estados mutuamente excludentes, sendo eles: (1) colangite; (2) transplante hepático; (3) morte.

O estado “colangite” inclui pacientes em qualquer estágio da colangite biliar primária que estão em tratamento, onde podem permanecer com a doença controlada ou evoluir para o estado de “transplante” ou “morte” de acordo com a resposta ao tratamento. O estado de “transplante” é destinado a pacientes cuja doença não é controlada com tratamento e necessitam de transplante hepático, onde permanecem fazendo acompanhamento do transplante e tratamento para colangite ou transicionam para o estado de “morte”. Pacientes de ambos estados estariam associados a uma probabilidade diferente de morrer específica para seu estado de saúde.

A idade média da coorte foi de 51 anos, como relatado por Cançado et al (2022)⁴⁰ para pacientes brasileiros com a doença⁴⁰. De acordo com estudos prévios, a expectativa de vida de pacientes diagnosticados com colangite biliar primária varia entre, em média, 9 e 10 anos^{41,42}. Considerando uma possível melhora do prognóstico da doença com o passar dos anos e a disponibilidade de dados de eficácia do tratamento de acordo com a mortalidade e evolução para transplante hepático conforme relatado por Tanaka et al (2021)⁴³, o horizonte temporal do modelo o horizonte temporal do modelo foi de 15 anos com ciclos anuais⁴³.

O modelo de Markov utilizado é apresentado na **Figura 8**.

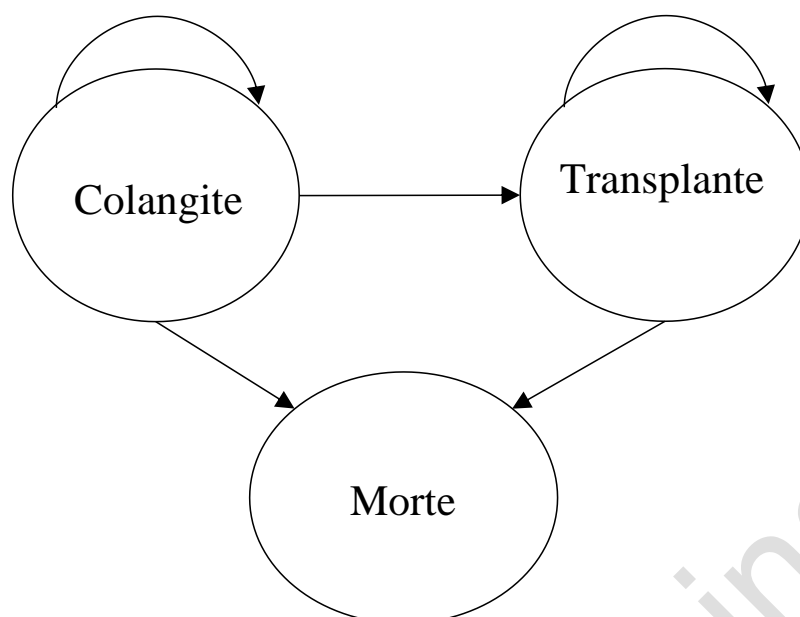


Figura 8. Modelo de Markov para análise de custo-efetividade do bezafibrato para o tratamento da Colangite Biliar Primária

7.1.2 Intervenção e comparador

A intervenção foi a associação do AUCD com o bezafibrato – este último disponível no componente especializado da assistência farmacêutica nas apresentações de comprimido de 200mg e comprimido de liberação prolonga de 400mg – grupo de financiamento 2⁴⁴. Diretrizes clínicas internacionais sugerem a utilização de fibratos como alternativa *off-label* para pacientes com colangite biliar primária e resposta inadequada ao AUCD e seu uso não é recomendado em pacientes com doença hepática descompensada^{39, 45}. Seguindo sugestão da *European Association for the Study of the Liver* (EASL), nesta avaliação econômica o bezafibrato foi considerado como segunda linha de tratamento em associação ao AUCD para o tratamento da colangite biliar primária³⁹.

O comparador foi o AUCD, recomendado no PCDT de Colangite Biliar Primária nas apresentações de comprimido de 50mg, 150mg e 500mg²¹ – grupo de financiamento 1B⁴⁴. A posologia recomendada seguiu o indicado em bula e no PCDT, podendo variar de 13 a 15 mg/kg/dia^{21, 46}.

7.1.3 Dados utilizados

o Progressão para o estado “Transplante”

Devido à característica do relato conjunto de desfechos de transplante e mortalidade nos ensaios clínicos incluídos^{30, 34}, a progressão do estado “colangite” para o estado de “transplante” foi baseada em dados fornecidos pelo estudo de Tanaka et al. (2021)⁴³, que relata a incidência de transplantar por grupo de tratamento. Essa coorte que incluiu

3.908 pacientes com colangite biliar primária para avaliar o desempenho do AUCD em associação ao bezafibrato em relação ao AUCD em monoterapia no desfecho de sobrevida livre de transplante⁴³.

Segundo o estudo, pacientes que utilizam o AUCD em monoterapia possuem uma taxa de incidência de 1,15 (IC 95%: 0,70 a 1,78) por 1.000 pessoas-ano de necessitar de transplante hepático, enquanto para pacientes que utilizam a associação AUCD + bezafibrato a taxa seria igual a 0,25 (IC 95%: 0,0 a 1,42) por 1.000 pessoas-ano⁴³. Com base nesses dados foi estimada a probabilidade anual de transplantar por ano para um horizonte temporal de 15 anos, como apresentado na Tabela 2.

Tabela 2. Probabilidade de evoluir do estado “Colangite” para o estado “Transplante”

Ciclo	AUCD	AUCD + bezafibrato
1	0,11493%	0,02500%
2	0,11480%	0,02499%
3	0,11467%	0,02498%
4	0,11454%	0,02498%
5	0,11441%	0,02497%
6	0,11427%	0,02497%
7	0,11414%	0,02496%
8	0,11401%	0,02495%
9	0,11388%	0,02495%
10	0,11375%	0,02494%
11	0,11362%	0,02493%
12	0,11349%	0,02493%
13	0,11336%	0,02492%
14	0,11323%	0,02492%
15	0,11310%	0,02491%

Legenda: AUCD - ácido ursodesoxicólico. Fonte: adaptado de Tanaka et al (2021)⁴³.

o Mortalidade

Para o estado de “colangite”, os dados de mortalidade foram extraídos da análise ajustada de sobrevida livre de morte relacionada ao fígado como descrito pelo estudo de Tanaka et al (2021)⁴³. A partir da curva de sobrevida, foi calculada a probabilidade condicionada anual de morte de acordo com o medicamento utilizado pelo paciente - AUCD + bezafibrato ou AUCD em monoterapia.

A curva de sobrevida fornecida por Tanaka et al (2021)⁴³, no entanto, é apresentada no formato de desfecho composto para mortalidade e transplante hepática, uma prática comum entre estudos que avaliam prognóstico da colangite biliar primária^{30, 34}. Na impossibilidade de desagregar os resultados para esses dois desfechos, optou-se por utilizar a curva de sobrevida como representativas da mortalidade. Embora essa suposição tenha limitações, pressupõe-se que pacientes mais graves sejam submetidos ao transplante com maior frequência, além de apresentarem maior mortalidade, como indicado pela incidência de morte relacionada ao fígado e de morte por todas as causas fornecida pelo

mesmo estudo⁴³. Nesse sentido, o modelo utilizou uma mortalidade anual tempo-dependente associada ao tratamento e extraída da curva de sobrevida do estudo Tanaka et al (2021)⁴³, como apresentado no **Apêndice 3**.

Para o estado de “transplante”, os dados de mortalidade foram extraídos do estudo publicado por Montano-Loza et al (2024)⁴⁷, uma coorte multicêntrica internacional que incluiu 332 pacientes do registro internacional do GLOBAL PBC que passaram por transplante hepático para avaliação da sobrevida pós-transplante hepático. A partir dos dados extraídos da curva de sobrevida do enxerto foi estimada a probabilidade condicionada anual de morte relacionada a função renal, como apresentado no **Apêndice 3**. Considerando que todos os pacientes são tratados com AUDC após o transplante hepático devido a contraindicações em bula do bezafibrato, assumiu-se uma mortalidade igual para ambos os braços no estado de “transplante”.

o Qualidade de vida

Devido à falta de estudos que relatem a qualidade de vida de pacientes brasileiros com colangite biliar primária, as utilidades dos estados de saúde do modelo foram calculadas com base em um estudo que coletou e analisou dados de qualidade de vida de 4.583 pacientes com colangite biliar primária do Reino Unido por meio do instrumento EQ-5D-5L⁴⁸. Segundo o estudo, a qualidade de vida de pacientes com colangite biliar primária assintomática pré e pós transplante é de 0,917 (IC95%: 0,901 a 0,933) e 0,838 (IC95%: 0,791 a 0,886), respectivamente⁴⁸. Foram aplicadas desutilidades de acordo com sintomas característicos da doença associadas a proporção de pacientes com sintomas. As desutilidades aplicadas são apresentadas no **Apêndice 3**.

Com o objetivo de aproximar os dados do Reino Unido para realidade brasileira, foi aplicado um multiplicador, considerando a utilidade geral da população brasileira em relação à utilidade geral da população do Reino Unido, como recomendado pelas Diretrizes Metodológicas para Qualidade de Vida em Análises Econômicas⁴⁹. Para a população brasileira foi utilizado a utilidade de 0,824 (DP: 0,172), segundo Santos et al (2021)⁵⁰, e para a população do Reino Unido, a utilidade de 0,915 (DP: 0,193) segundo Janssen et al 2021⁵¹. Ambos os estudos utilizaram o instrumento EQ-5D-3L para cálculo da qualidade de vida. O multiplicador 0,901 (0,824/0,915) foi aplicado nos resultados de todos os estados de saúde do modelo.

A qualidade de vida para os estados de “colangite” e “transplante” são apresentados na **Tabela 3**. Todos os dados foram validados com especialista.

Tabela 3. Utilidade calculada para os estados de “Colangite” e “Transplante”

Estado	Média	Limite inferior	Limite superior
Colangite	0,71	0,69	0,72
Transplante	0,67	0,63	0,71

7.1.4 Estimativa de recursos e custos associados

Os custos diretos considerados no modelo foram: custos de tratamento com as tecnologias avaliadas, custos de transplante e custos de monitoramento referente a cada estado de saúde. Os custos indiretos não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas Diretrizes para elaboração de avaliações econômicas em saúde publicadas pelo Ministério da Saúde⁵².

Para o cálculo de custo de tratamento com o bezafibrato, por ser uma utilização *off-label*, ou seja, com indicação de uso diferente daquela prevista em bula²², a dose diária de 400mg/dia foi baseada na posologia adotada em estudos clínicos^{28-30, 34} e diretrizes clínicas^{16, 17}. Esse dado foi confirmado com especialista. O custo do AUCD foi baseado em uma posologia média de 14 mg/kg/dia, segundo recomendado pelo PCDT de Colangite Biliar Primária e pela bula do medicamento^{21, 46}. Quando necessário para estimar a utilização média do medicamento, foi assumido um peso médio da população brasileira acima de 30 anos de 67,7 kg, baseado nas estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Para o cálculo, foram considerados dados de custo do comprimido de AUCD de 300 mg e do bezafibrato de 400 mg, obtidos por meio do Banco de Preços em Saúde (BPS).

Além do tratamento, também foram considerados os custos de acompanhamento dos pacientes no estado de “colangite”. A utilização média por ano relativa a visitas à emergência (SIGTAP 03.01.06.009-6) e consultas com especialista (SIGTAP 03.01.01.007-2) foram extraídas do estudo de Gish et al (2025)⁵³ – uma coorte retrospectiva que avaliou conjuntos de dados de solicitações de internação, ambulatoriais e de medicamentos dos Estados Unidos para pacientes com colangite biliar primária. Os dados foram validados com especialista. Em ambos os casos, os custos dos procedimentos foram extraídos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP).

Os dados de hospitalização foram obtidos por meio do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) para o CID K47.3 (Cirrose biliar primária), disponibilizados pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATA-SUS). A proporção de pacientes hospitalizados foi calculada com base no número de internações hospitalares por colangite biliar primária em relação à quantidade aproximada de pacientes com a doença. O custo por dia de internação foi calculado por meio do custo por Autorização de Internação Hospitalar (AIH) e da média de dias de permanência. Para ambos os braços do estado “colangite” foram ainda custeados os exames laboratoriais para monitoramento da resposta ao tratamento e acompanhamento dos pacientes baseado no relatado pelo PCDT de Colangite Biliar Primária²¹. Assumindo que pacientes em uso da associação AUCD + bezafibrato teriam o prurido controlado, como demonstrado em estudos clínicos³⁴, o braço do AUCD incluiu ainda a utilização da sertralina comprimido de 25 mg, na posologia de 50 a 100 mg/dia, para controle de prurido dos pacientes^{11, 45}. Todos os dados foram validados com especialista.

O estado “transplante” foi baseado em três custos: (1) o procedimento de transplante, (2) o acompanhamento no primeiro ano de transplante e (3) o acompanhamento nos demais anos após o transplante. A etapa de transplante

inclui procedimentos pré, durante e pós transplante, como a retirada do órgão, o transplante em si e acompanhamento, de acordo com o SIGTAP. A duas etapas de acompanhamento – primeiro ano e demais anos após o transplante – incluíram exames laboratoriais e o tratamento de imunossupressão de pacientes pós transplante, sendo que a diferença de custo entre as etapas baseia-se, majoritariamente, na periodicidade de monitoramento. A imunossupressão de pacientes transplantados considerou os medicamentos recomendados no PCDT de Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos, com posologia indicada pela bula do medicamento e os custos baseados nas compras federais obtidas pelo BPS. O estudo de Hoff et al (2024) avaliou os medicamentos imunossupressores utilizados por pacientes adultos, transplantados e com colangite biliar primária de acordo com o Registro Europeu de Transplante de Fígado (*European Liver Transplant Registry*)⁵⁴. Para o custeio, foi considerado que os pacientes fariam a imunossupressão na mesma proporção que o relatado no estudo de Hoff et al (2024). Assumiu-se o pressuposto de que os pacientes de ambos os braços avaliados teriam acompanhamento semelhante e, por isso, o custo para ambas as intervenções foi semelhante. Todos os dados foram validados com especialista.

O custo final por estado de saúde é apresentado na **Tabela 4**. Os dados considerados para o custeio de cada estado são apresentados no **Apêndice 3**. Foi assumido um limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000,00 por ano de vida ajustado por qualidade (AVAQ) como recomendado pelo Ministério da Saúde⁵⁵.

Tabela 4. Custo por estado de saúde

Estado		Custo anual (médio)	Custo anual (mínimo)	Custo anual (máximo)
Colangite	AUDC + bezafibrato	R\$ 3.541,32	R\$ 1.611,98	R\$ 13.737,37
	AUDC	R\$ 3.374,64	R\$ 1.178,33	R\$ 13.814,73
Transplante	Procedimento	R\$ 73.914,89	R\$ 66.523,40	R\$ 81.306,38
	Acompanhamento no 1º ano	R\$ 8.924,27	R\$ 4.381,07	R\$ 33.363,43
	Acompanhamento nos demais anos	R\$ 7.507,11	R\$ 4.137,01	R\$ 31.608,67

Legenda: AUDC - ácido ursodesoxicólico.

7.1.5 Taxas de desconto e correções do modelo

Foi utilizada correção pelo método trapezoide e aplicadas taxas de desconto de 5%, tanto para a efetividade, quanto para os custos, como preconizado na diretriz do Ministério da Saúde⁵².

7.1.6 Pressupostos

Foram adotados os seguintes pressupostos:

- Todos os pacientes iniciam a coorte no estado de colangite.
- Todos os pacientes no estágio colangite são elegíveis ao tratamento com bezafibrato + AUDC ou AUDC em monoterapia.

- Assumiu-se que todos os pacientes após transplante hepático fariam o controle da colangite biliar primária com AUDC uma vez que o bezafibrato possui contraindicações relacionadas a funções hepáticas.
- Assumiu-se que a mortalidade pós-transplante seria igual entre as intervenções.

7.1.7 Análise de sensibilidade e outros cenários

Foram realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística com o objetivo de avaliar o impacto das incertezas dos parâmetros no resultado. Na análise de sensibilidade determinística um único parâmetro por vez foi variado com base em seu valor no cenário base, mantendo-se os demais parâmetros constantes. A análise de sensibilidade probabilística multivariada foi conduzida por meio de simulação de Monte Carlo de segunda ordem, onde variáveis do modelo foram associadas com distribuições probabilísticas em um total de 1000 simulações. Os parâmetros utilizados nas análises de sensibilidade estão apresentados no **Apêndice 3**.

7.1.8 Resultados

Considerando o horizonte temporal de 15 anos e os potenciais benefícios clínicos entre as terapias comparadas, o tratamento da colangite biliar primária com a associação do bezafibrato + AUDC foi associado a uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 5.235,49 por ano de vida ajustado por qualidade (AVAQ) quando comparado ao tratamento com AUDC em monoterapia. Os resultados da análise de custo utilidade são apresentados na **Tabela 5**.

Tabela 5. Resultado da análise de custo-utilidade

Opções		Custos	QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	RCUI
Alternativa	Bezafibrato + AUDC	R\$ 36.422,37	10,41190			
Referência	AUDC monoterapia	R\$ 34.756,48	10,05967	0,35222	R\$ 1.665,90	R\$ 4.729,65

Legenda: AUDC - ácido ursodesoxicólico; RCUI - razão de custo-utilidade incremental.

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais impactaram o resultado a análise de custo-utilidade foram o custo do estado colangite para o braço do AUDC em monoterapia e da associação do bezafibrato + AUDC, respectivamente. Os resultados são apresentados na **Tabela 6** e na **Figura 9**.

Tabela 6. Resultados da análise de sensibilidade determinística

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Custo anual: colangite (UDCA)	R\$ 68.365,77	-R\$ 297.763,52
Custo anual: colangite (bezafibrato)	-R\$ 51.171,92	R\$ 300.154,21
Utilidade: colangite	R\$ 4.859,32	R\$ 4.635,13
Utilidade: transplante	R\$ 4.678,34	R\$ 4.778,80

Custo anual: transplante (acompanhamento ano 1)	R\$ 4.735,17	R\$ 4.699,93
Custo anual: transplante (transplante)	R\$ 4.738,64	R\$ 4.720,66
Peso médio da população (kg)	R\$ 4.730,61	R\$ 4.729,26
Custo anual: transplante (acompanhamento demais anos)	R\$ 4.729,65	R\$ 4.729,65

Legenda: AUDC - ácido ursodesoxicólico.

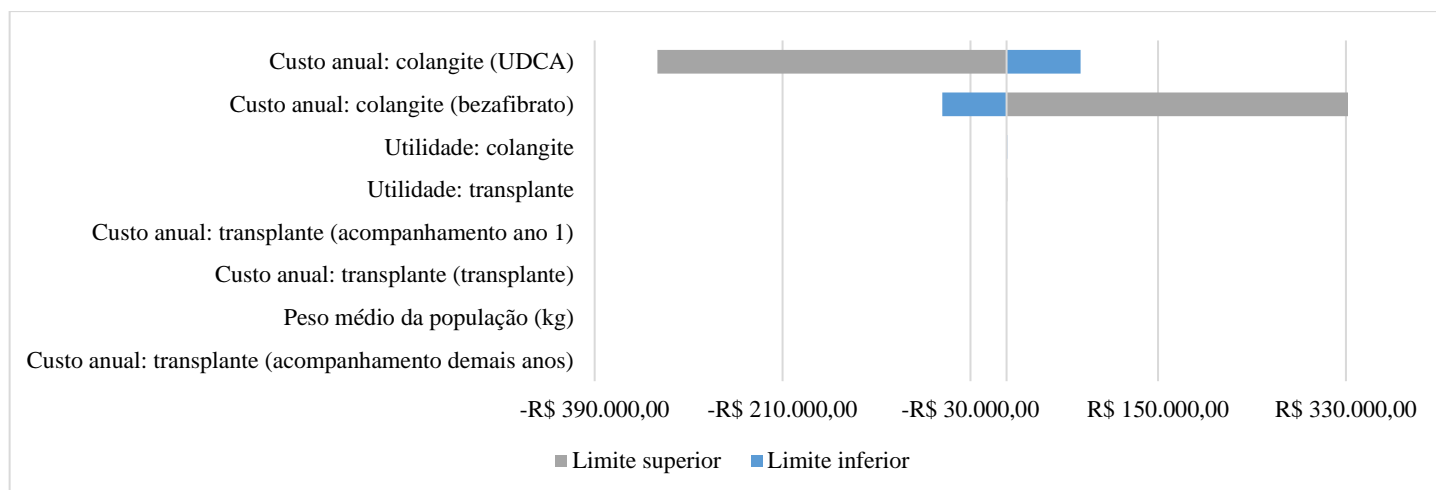


Figura 9. Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística

Legenda: AUDC - ácido ursodesoxicólico.

A análise de sensibilidade probabilística com 1.000 simulações, apresentada na **Figura 10**. A maior parte das simulações (53,5%) se situaram no quadrante de maior efetividade incremental e maior custo incremental, sendo que o restante das simulações (46,5%) indicou a tecnologia como dominante (maior efetividade incremental e menor custo incremental). O tratamento da colangite biliar primária com a associação do bezafibrato + AUDC não foi dominado (menor efetividade incremental e maior custo incremental) em nenhuma das simulações. Considerando um limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000 por AVAQ, 65,4% das simulações foram custo-efetivas.

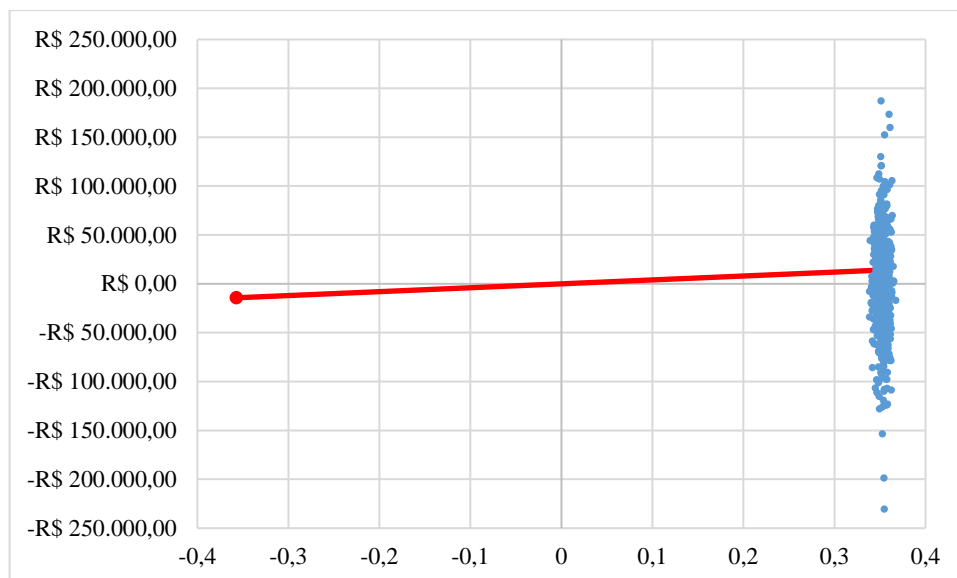


Figura 10. Análise de sensibilidade probabilística (1.000 simulações)

7.1.9 Considerações finais

O tratamento da colangite biliar primária com a associação do bezafibrato + AUDC foi associado uma efetividade incremental de 0,30 e um custo incremental de R\$ 1.768,78, com razão de custo-utilidade incremental de R\$ 5.826,21 por AVAQ.

Especificidades no formato de relato dos desfechos de estudos sobre colangite biliar primária podem ter afetado a análise. Isso se deve ao perfil de junção dos desfechos de (1) sobrevida livre de morte e (2) sobrevida livre de transplante hepático, que não são relatados separadamente. Apesar de ser um método adotado por estudos clínicos³⁴, observacionais⁴³ e utilizado por ferramentas validadas para avaliação de risco e prognóstico de pacientes, como, por exemplo, o GLOBE score⁵⁶, esse formato impossibilita a desagregação de dados específicos para cada um dos desfechos mencionados, que são utilizados de forma individual na avaliação econômica. Para diminuir possíveis influências indiretas, foi utilizado o estudo de Tanaka et al (2021) que relata a taxa de incidência anual para cada um dos desfechos individualmente, sendo possível avaliar criticamente as curvas de sobrevida fornecidas e calcular probabilidades anuais de ambos os desfechos para cada um dos braços comparados⁴³. Vale ressaltar que o estudo de Tanaka et al (2021) refere-se a uma coorte retrospectiva que incluiu pacientes japoneses e mesmo com a fragilidade de aproximação para o cenário brasileiro, os dados foram validados por especialista.

Há uma clara limitação das evidências científicas utilizadas no modelo. Observa-se uma escassez de estudos primários que relatem a qualidade de vida de pacientes com colangite biliar primária em cenário nacional ou internacional. Foram adotadas metodologias descritas e validadas para possibilitar a execução da avaliação econômica e contornar dificuldades associadas a falta de dados^{49, 57}.

Os parâmetros que mais afetaram o modelo foram o custo anual de tratamento e acompanhamento no estado colangite para o braço do AUDC em monoterapia e da associação do bezafibrato + AUDC, respectivamente. Esse perfil já era esperado uma vez que pode haver uma grande variação na demanda por cuidado, monitoramento e recursos de pacientes com colangite biliar primária a depender da evolução do quadro clínico do paciente.

Na análise de sensibilidade probabilística, a associação do bezafibrato + AUDC foi dominante em 46,5% das simulações, não sendo dominada em nenhuma das simulações. As demais análises (53,5%) indicaram a tecnologia como de maior efetividade incremental e maior custo incremental. Considerando um limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000 por AVAQ, mais de metade as simulações (65,4%) foram custo-efetivas.

7.2 Impacto orçamentário

Para a incorporação do uso do bezafibrato para pacientes com colangite biliar primária, foi avaliado o impacto orçamentário da sua incorporação no SUS (**Quadro 8**).

Quadro 8. Características da análise de impacto orçamentário para avaliação do bezafibrato para Colangite Biliar Primária

Objetivos	Avaliar o impacto orçamentário da incorporação do bezafibrato para colangite biliar primária
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
População-alvo	Pacientes com colangite biliar primária (CBP) que apresente prurido e/ou resposta bioquímica incompleta ao ácido ursodesoxicólico
Metodologia de cálculo da população	Demanda aferida e método epidemiológico
Intervenção	Bezafibrato associado ao ácido ursodesoxicólico
Comparadores	Ácido ursodesoxicólico (AUDC)
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Análise	Impacto orçamentário
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística

7.2.1 População elegível

Foram construídos dois cenários, um utilizando demanda aferida, a partir de dados disponibilizados pelo DATA-SUS, e outro pelo método epidemiológico. Em ambos os casos, o cenário referência considerou a utilização do AUCDC em monoterapia, único medicamento disponível no SUS para o tratamento da colangite biliar primária²¹, enquanto o cenário alternativo avalia a associação do AUCDC com o bezafibrato como sugerido por diretrizes clínicas internacionais para segunda linha de tratamento da colangite biliar primária²⁰.

o Demanda aferida

O cálculo por demanda aferida utilizou dados de dispensação AUCDC de 50 mg (SIGTAP 604630034), 150 mg (SIGTAP 604630042) e 300 mg (SIGTAP 604630050), extraídos do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) e disponibilizados pelo DATA-SUS, referentes ao período de 2019 a 2024. Considerando a publicação relativamente recente do PCDT de Colangite Biliar Primária, em 2019, e o aumento de dispensação do AUCDC com perfil crescente e linear, foi realizada uma aproximação na quantidade de pacientes com colangite biliar primária com base na projeção populacional para os anos de 2026 a 2030. A projeção da população considerou a quantidade média de comprimidos utilizados por paciente ao ano, cujo cálculo utilizou a quantidade total de comprimidos de AUCDC dispensados entre 2019 a 2024 e uma posologia média de 14 mg/kg/dia, como recomendado em bula e no PCDT^{21, 46}. Com a estimativa anual de pacientes em uso do AUCDC entre os anos de 2019 e 2024, foi possível fazer uma projeção para os anos de 2026 a 2030. A população com colangite biliar primária calculada por demanda aferida é apresentada na **Tabela 7**.

Tabela 7. População com colangite biliar primária calculada por demanda aferida

2026	2027	2028	2029	2030
5.833	6.556	7.268	8.107	8.948

Para cálculo da população elegível do cenário alternativo, também foi considerada a proporção de pacientes que utilizariam bezafibrato + AUCDC entre aqueles que fazem uso do AUCDC em monoterapia. Para isso, foi utilizada a proporção de pacientes que utilizam bezafibrato segundo Cañado et al (2022) – estudo que avaliou dados do banco multicêntrico do Grupo Brasileiro de Estudo da Colestase, para análise demográfica, clínica e de desfecho de tratamento de pacientes brasileiros com colangite biliar primária⁴⁰. De acordo com Cañado et al (2022), 5,7% da população utiliza bezafibrato + AUCDC em função de uma resposta inadequada ao AUCDC em monoterapia, sendo que 12% utilizam fibratos de forma geral (considerando o uso do ciprofibrato, bezafibrato e fenofibrato)⁴⁰. Com base nesses dados foi calculada a taxa de incidência e a probabilidade anual do paciente utilizar bezafibrato, iniciando em 5,7% e chegando a 12% em cinco anos. Com esses dados foi calculada a população elegível por demanda aferida, apresentada na **Tabela 8**.

Tabela 8. População elegível calculada por demanda aferida

	2026	2027	2028	2029	2030
Cenário referência					
AUDC monoterapia	5.833	6.556	7.268	8.107	8.948
Bezafibrato + AUDC	0	0	0	0	0
Cenário alternativo					
AUDC monoterapia	5.612	6.185	6.696	7.263	7.900
Bezafibrato + AUDC	221	371	571	844	1.047

Legenda: AUDC - ácido ursodesoxicólico.

o Método epidemiológico

A população elegível foi definida pelo método epidemiológico partindo-se da estimativa da população nacional para pessoas com idade igual ou superior a 30 anos, fornecida pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em um horizonte temporal de 5 anos (2026-2030). Mensurou-se a população brasileira com colangite biliar primária aplicando a prevalência de 14,60 casos por 100.000 habitantes obtido pela análise de Lv et al (2021)⁵⁸, que calculou a prevalência mundial de colangite biliar primária com base, principalmente, em dados da América do Norte, Europa e Ásia. A população com colangite biliar primária calculada pelo método epidemiológico é apresentada na **Tabela 9**.

Tabela 9. População com colangite biliar primária calculada pelo método epidemiológico

2026	2027	2028	2029	2030
19.064	19.585	20.098	20.602	21.091

Assim como utilizado no cálculo populacional por demanda aferida, também foi aplicada a proporção de pacientes que utilizariam a associação bezafibrato + AUDC com base no estudo de Cançado et al (2022), com probabilidade anual do paciente utilizar bezafibrato variando de 5,7% em 2026 e chegando a 12% em 2030⁴⁰. A população elegível pelo método epidemiológico é apresentada na **Tabela 10**.

Tabela 10. População elegível calculada pelo método epidemiológico

	2026	2027	2028	2029	2030
Cenário referência					
AUDC monoterapia	19.064	19.585	20.098	20.602	21.091
Bezafibrato + AUDC	0	0	0	0	0
Cenário alternativo					
AUDC monoterapia	18.521	18.694	18.772	18.751	18.622
Bezafibrato + AUDC	543	891	1.326	1.851	2.469

Legenda: AUDC - ácido ursodesoxicólico.

7.2.2 Difusão da tecnologia

Com a incorporação do bezafibrato, espera-se uma participação estimada de 50% no primeiro, com aumento progressivo para 60%, 70%, 80% e 90% para os anos de 2027, 2028, 2029 e 2030 respectivamente. Os dados considerados foram validados com especialista.

7.2.3 Custos

Os custos diretos considerados na análise de impacto orçamentário foram os custos do tratamento e acompanhamento para colangite biliar primária com AUDC no cenário referência e com a associação AUDC + bezafibrato no cenário alternativo.

Para o cálculo de custo do tratamento com o bezafibrato a dose diária de 400mg/dia foi baseada na posologia adotada em estudos clínicos^{28-30, 34} e diretrizes clínicas^{16, 17}. Esse dado foi confirmado com especialista. O custo do AUDC foi baseado em uma posologia média de 14 mg/kg/dia, segundo recomendado pelo PCDT de CBP e pela bula do medicamento^{21, 46}.

Além do tratamento, também foram considerados custos de acompanhamento dos pacientes que fazem uso do AUDC ou da associação AUDC + bezafibrato. A utilização média por ano relativa a visitas a emergência (SIGTAP 03.01.06.009-6) e consultas com especialista (SIGTAP 03.01.01.007-2) foram extraídas do estudo de Gish et al (2025)⁵³ – uma coorte retrospectiva que avaliou conjuntos de dados de solicitações de internação, ambulatoriais e de medicamentos dos Estados Unidos para pacientes com colangite biliar primária. Em ambos os casos, o custo dos procedimentos foi extraído do SIGTAP. Para ambos os tratamentos foram considerados dados de hospitalização foram obtidos por meio do SIH para o CID K47.3 (Cirrose biliar primária), disponibilizados pelo DATA-SUS. Assumindo que pacientes em uso da associação AUDC + bezafibrato teriam o prurido controlado, como demonstrado em estudos clínicos³⁴, o braço do AUDC incluiu ainda a utilização da sertralina comprimido de 25 mg na posologia de 50 a 100 mg/dia para controle de prurido dos pacientes^{11, 45}. Todos os dados foram validados com especialista. Os dados considerados para o custeio de cada cenário são apresentados no **Apêndice 4**.

7.2.4 Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas. No **Apêndice 4** estão descritos os parâmetros utilizados para a construção do modelo para o caso base e as variações realizadas na análise de sensibilidade.

7.2.5 Resultados

Os resultados foram separados a partir dos dois cenários: por demanda aferida (a partir dos dados do DATA-SUS) e por dados epidemiológicos.

o Cenário por demanda aferida

No cenário referência, foram estimados 5.833 pacientes com colangite biliar primária que fazem utilização do AUDC em monoterapia em 2026. Essa quantidade de pacientes cresceu progressivamente até alcançar 8.948 pacientes em 2030. Para o primeiro ano do cenário alternativo a quantidade estimada de pacientes que utilizariam AUDC ou a associação bezafibrato + AUDC foi de 5.612 e 221, respectivamente – aumentando para 7.900 e 1.047 em 2030. Com essa população, foi estimado um impacto orçamentário de R\$ 36.849,39 no primeiro ano e de R\$ R\$ 174.594,97 no quinto ano, correspondendo a um impacto orçamentário de R\$ 509.101,98 em cinco anos, como apresentado na **Tabela 11**.

Tabela 11. Impacto orçamentário da incorporação do bezafibrato calculado por demanda aferida

	2026	2027	2028	2029	2030	
Cenário atual	R\$ 19.436.928,97	R\$ 21.845.835,14	R\$ 24.218.635,22	R\$ 27.014.179,75	R\$ 29.816.385,18	
Cenário proposto	R\$ 19.473.778,37	R\$ 21.907.625,59	R\$ 24.313.892,46	R\$ 27.154.789,68	R\$ 29.990.980,15	
Impacto orçamentário	R\$ 36.849,39	R\$ 61.790,45	R\$ 95.257,24	R\$ 140.609,93	R\$ 174.594,97	R\$ 509.101,98

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais afetaram o modelo foram o custo do acompanhamento em pacientes que utilizam ácido ursodesoxicólico em monoterapia ou com a associação bezafibrato + ácido ursodesoxicólico, respectivamente. Os resultados são apresentados na **Tabela 12** e na **Figura 11**.

Tabela 12. Resultados da análise de sensibilidade determinística do cenário calculado por demanda aferida

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Custo acompanhamento: UDCA	R\$ 2.697.330,27	-R\$ 8.149.585,33
Custo acompanhamento: beza + UDCA	-R\$ 1.177.651,84	R\$ 8.478.066,89
Custo: bezafibrato 400mg	R\$ 346.226,48	R\$ 1.490.479,87
% não respondedores ao UDCA: ano 5	R\$ 477.581,49	R\$ 540.622,47
Projeção de população elegível: 2030	R\$ 491.642,49	R\$ 526.561,48
Projeção de população elegível: 2029	R\$ 495.040,99	R\$ 523.162,98
Projeção de população elegível: 2028	R\$ 499.576,26	R\$ 518.627,71
% não respondedores ao UDCA: ano 4	R\$ 499.576,26	R\$ 518.627,71
% não respondedores ao UDCA: ano 3	R\$ 502.922,94	R\$ 515.281,03
Projeção de população elegível: 2027	R\$ 502.922,94	R\$ 515.281,03
% não respondedores ao UDCA: ano 2	R\$ 505.417,04	R\$ 512.786,92
Projeção de população elegível: 2026	R\$ 505.417,04	R\$ 512.786,92
Custo: UDCA 300mg	R\$ 509.101,98	R\$ 509.101,98
Custo: UDCA 50mg	R\$ 509.101,98	R\$ 509.101,98
Custo: UDCA 150mg	R\$ 509.101,98	R\$ 509.101,98

Peso médio da população (kg)	R\$ 509.101,98	R\$ 509.101,98
% não respondedores ao UDCA: ano 1	R\$ 509.101,98	R\$ 509.101,98

Legenda: AUDC - ácido ursodesoxicólico.

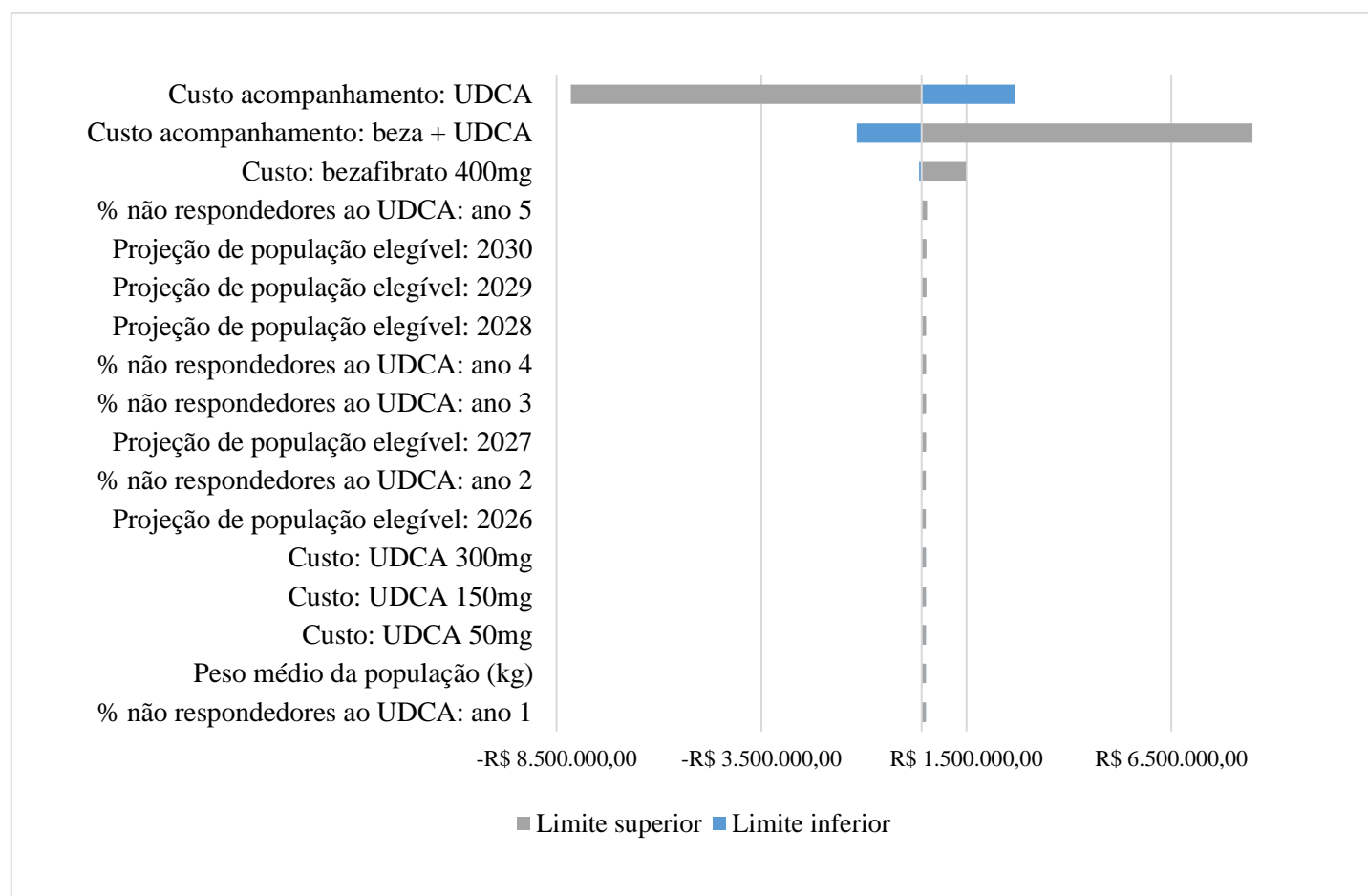


Figura 11. Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística para o cenário de demanda aferida
Legenda: AUDC - ácido ursodesoxicólico.

o Método epidemiológico

Por meio de dados epidemiológicos disponíveis na literatura, foram estimados 19.064 pacientes com colangite biliar primária que fazem utilização do ácido ursodesoxicólico em monoterapia em 2026. Essa quantidade de pacientes cresceu progressivamente até alcançar 21.091 pacientes em 2030. Para o primeiro ano do cenário alternativo a quantidade estimada de pacientes que utilizariam ácido ursodesoxicólico ou a associação bezafibrato + ácido ursodesoxicólico foi de 18.51 e 543, respectivamente – aumentando para 18.622 e 2.469 em 2030. Com essa população, foi estimado um impacto orçamentário de R\$ 90.562,19 no primeiro ano e de R\$ 411.535,17 no quinto ano, correspondendo a um impacto orçamentário de R\$ 1.180.158,00 em cinco anos, como apresentado na **Tabela 13**.

Tabela 13. Impacto orçamentário da incorporação do bezafibrato calculado pelo método epidemiológico

	2026	2027	2028	2029	2030	
Cenário atual	R\$ 63.525.190,21	R\$ 65.260.691,17	R\$ 66.970.584,36	R\$ 68.651.522,61	R\$ 70.279.752,72	
Cenário proposto	R\$ 63.615.752,40	R\$ 65.409.160,11	R\$ 67.191.579,94	R\$ 68.960.118,73	R\$ 70.691.287,89	
Impacto orçamentário	R\$ 90.562,19	R\$ 148.468,94	R\$ 220.995,58	R\$ 308.596,12	R\$ 411.535,17	R\$ 1.180.158,00

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais afetaram o modelo foram o custo do acompanhamento em pacientes que utilizam ácido ursodesoxicólico ou a associação bezafibrato + ácido ursodesoxicólico, respectivamente. Os resultados são apresentados na **Tabela 14** e na **Figura 12**.

Tabela 14. Resultados da análise de sensibilidade determinística do cenário calculado pelo método epidemiológico

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Custo acompanhamento: UDCA	R\$ 6.252.727,35	-R\$ 18.891.692,87
Custo acompanhamento: beza + UDCA	-R\$ 2.729.934,83	R\$ 19.653.151,60
Custo tratamento: UDCA	R\$ 6.731.748,96	R\$ 1.174.608,24
Custo tratamento: beza + UDCA	-R\$ 2.247.520,63	R\$ 1.185.707,76
Prevalência: CBP	R\$ 154.390,53	R\$ 3.249.476,14
Projeção de população elegível: 2030	R\$ 1.139.004,48	R\$ 1.221.311,52
% não respondedores ao UDCA: ano 5	R\$ 1.139.004,48	R\$ 1.221.311,52
Projeção de população elegível: 2029	R\$ 1.149.298,39	R\$ 1.211.017,61
% não respondedores ao UDCA: ano 4	R\$ 1.149.298,39	R\$ 1.211.017,61
Projeção de população elegível: 2028	R\$ 1.158.058,44	R\$ 1.202.257,56
% não respondedores ao UDCA: ano 3	R\$ 1.158.058,44	R\$ 1.202.257,56
Projeção de população elegível: 2027	R\$ 1.165.311,11	R\$ 1.195.004,89
% não respondedores ao UDCA: ano 2	R\$ 1.165.311,11	R\$ 1.195.004,89
% não respondedores ao UDCA: ano 1	R\$ 1.171.101,78	R\$ 1.189.214,22
Projeção de população elegível: 2026	R\$ 1.171.101,78	R\$ 1.189.214,22

Legenda: AUDC - ácido ursodesoxicólico; CBP - Colangite Biliar Primária.

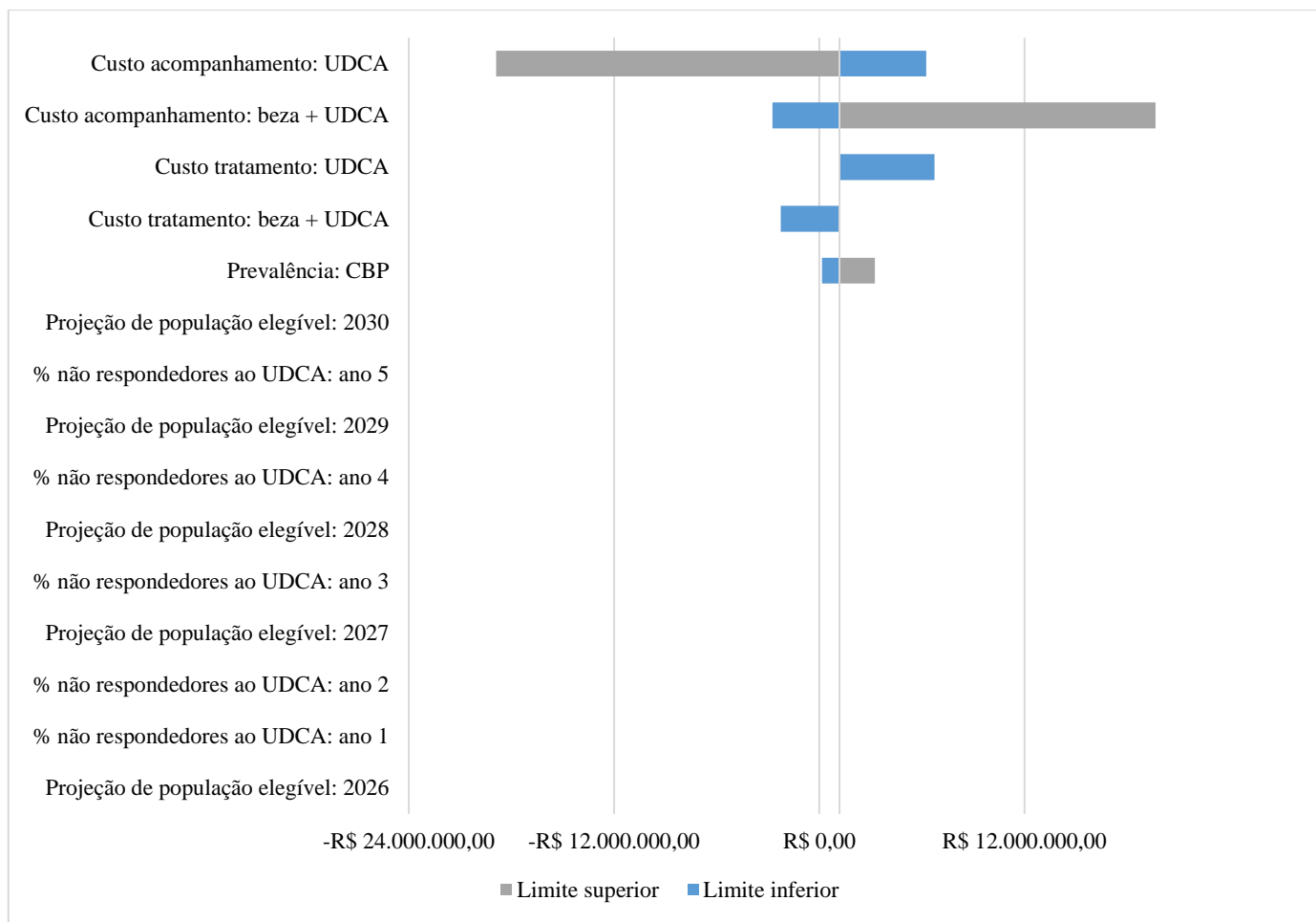


Figura 12. Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística para o cenário calculado pelo método epidemiológico
Legenda: AUDC - ácido ursodesoxicólico; CBP - Colangite Biliar Primária.

7.2.6 Considerações finais

O impacto orçamentário em cinco anos relativo à incorporação do bezafibrato para colangite biliar primária foi de R\$ 509.101,98 e R\$ 1.180.158,00 nos cenários por demanda aferida e método epidemiológico, respectivamente. A diferença entre os cenários se deve discrepância em relação à população elegível, que possui fragilidades em ambos os casos. Além da aproximação baseada na quantidade média de comprimidos utilizados por ano, com a publicação relativamente recente do PCDT de Colangite Biliar Primária, em 2029, o número de pacientes com colangite biliar primária calculados em função da dispensação do ácido ursodesoxicólico entre os anos de 2019 e 2024 pode ainda estar abaixo do esperado, subestimando o número de pacientes. Nesse sentido, optou-se por projetar o aumento anual da população elegível com base no observado em anos anteriores. Devido à falta de dados epidemiológicos para o Brasil ou América Latina, o cálculo do impacto orçamentário pelo método epidemiológico utilizou dados de prevalência global da colangite biliar primária extraídos de uma revisão sistemática publicada em 2021 que inclui estudos de prevalência para América do Norte, região da Ásia-Pacífico e Europa. Destaca-se, ainda, o perfil variável na prevalência da colangite biliar primária,

relatada em um intervalo de 1,91 a 40,2 pacientes por 100.000 habitantes entre estudos já publicados – consideradas e analisadas nas análises de sensibilidade.

Nos dois cenários, os parâmetros que mais afetaram o modelo foram o custo de acompanhamento de pacientes que utilizam AUCD em monoterapia ou a associação bezafibrato + AUCD. Esse perfil é esperado uma vez que o acompanhamento e monitoramento de pacientes com colangite biliar primária deve oscilar em função da gravidade do quadro, sendo que pacientes mais graves demandam mais cuidado e recursos. Não foi realizada análise de transplantes hepáticos evitados tendo em vista a fragilidade dos estudos disponíveis na literatura que, quando disponíveis para populações maiores, são específicos para realidade de alguns países e baseados em predições de desfechos compostos, como sobrevida livre de morte ou de transplante hepático – podendo agregar mais incerteza à avaliação.

8. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foi conduzida uma busca nas agências de ATS, utilizando os termos para a busca “Bezafibrato” e “Bezafibrate”. Não foram encontrados registros, documentos específicos ou recomendações específicas que endossem o uso do bezafibrato para o tratamento da CBP, nas agências: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ – Estados Unidos), Canada’s Drug Agency (CDA-AMC – Canadá), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC – México), Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS – Colômbia), Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED – Portugal), National Institute for Health and Care Excellence (NICE – Reino Unido), Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS – Austrália), Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU – Suécia), e Scottish Medicines Consortium (SMC – Escócia).

Apesar da ausência de indicação formal nas bulas e nas agências de ATS mencionadas, está documentada na literatura científica e nos *guidelines* de diversos países, assim, reconhecem o bezafibrato como uma opção terapêutica *off-label*. No Brasil, a SBH¹⁶ recomenda seu uso, na dose de 400 mg/dia, como terapia de segunda linha em combinação com AUCD para pacientes com CBP que apresentam resposta inadequada à monoterapia com AUCD. Essa recomendação é compartilhada pela entidade internacional AISF da Itália¹⁷. Os *guidelines* da China⁸ e dos Estados Unidos³, consideram os fibratos uma opção terapêutica *off-label* para pacientes com resposta inadequada ao AUCD. A prescrição do bezafibrato, no entanto, é indicada apenas na ausência de sinais de doença hepática descompensada ou hipertensão portal clinicamente significativa¹⁶⁻¹⁸.

É imprescindível o monitoramento rigoroso de parâmetros hepáticos (bilirrubina, creatina fosfoquinase e creatinina) após o início do tratamento, a fim de detectar precocemente possíveis eventos adversos, como lesão hepática ou outras complicações relacionadas à terapia com fibratos^{8, 17}. Ressalta-se que, embora os fibratos sejam considerados uma alternativa terapêutica em cenários selecionados, seu uso não é recomendado em casos de descompensação

hepática, devido à carência de estudos robustos nessa população^{3, 8}. Já a associação EASL, não emitiu nenhuma recomendação formal para seu uso de bezafibrato no tratamento de CBP²⁰.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov, Cortellis™ e base de ensaios clínicos da Anvisa, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de colangite biliar primária. A busca foi realizada em 21 de novembro de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) **Anvisa Ensaios Clínicos:** K830 – Colangite⁵⁹
- (2) **ClinicalTrials:** *Primary Biliary Cholangitis | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020*⁶⁰
- (3) **Cortellis:** *Current Development Status (Indication (Primary biliary cholangitis) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical))*⁶¹

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de dados de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados sobre a situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias⁶²⁻⁶⁴. Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) e no CDA (*Canada's Drug Agency*)^{65, 66}.

Foi excluída a tecnologia ácido ursodesoxicólico, comparador desta demanda, e por estar presente no PCDT de colangite biliar primária vigente conforme a Portaria Conjunta nº 11, de 09 de setembro de 2019.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, identificaram-se 5 tecnologias para compor o esquema terapêutico da colangite biliar primária (**Quadro 9**).

Quadro 9: Medicamentos potenciais para o tratamento de colangite biliar primária

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise (agência (ano))	Recomendação de agência de ATS
Elafibranor (Iqirvo®)	Agonista PPAR alfa e delta	VO	Fase 3 ^a ⁶⁷ ; Fase 3 ^b ⁶⁸ ; Fase 3 ^a ⁶⁹ ; Fase 3 ^c ⁷⁰ Centro de pesquisa no Brasil	Anvisa (2025) FDA (2024) EMA (2024)	NICE (2024) CDA (2025)
Seladelpar (Lyvdelzi®)	Agonista PPAR alfa e delta	VO	Fase 3 ^c ⁷¹ ; Fase 3 ^d ⁷² ; Fase 3 ^d ⁷³ ; Fase 3 ^c ⁷⁴	EMA (2024) FDA (2024)	CDA (2025)

Saroglitazar Magnesium	Agonista PPAR gama e alfa	VO	Fase 2 e 3 ^{d 75} ; Fase 3 ^{a 76} ; Fase 3 ^{b 77}	-	-
Linerixibat	inibidor do cotransportador de sódio e ácidos biliares ileal	IV	Fase 3 ^{d 78} ; Fase 3 ^{c 79} Centro de pesquisa no Brasil	-	-
CS-0159	Agonista do receptor X farnesoide	VO	Fase 2 ^{c 80}	-	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em janeiro de 2026.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; Nice - National Institute for health and care excellence; CDA - Canada's Drug Agency; PPAR – Peroxisome Proliferator-Activated Receptor.

^a Recrutando

^b Ativo, ainda não recrutando

^c Ativo, sem recrutamento

^d Completo

o Informações adicionais sobre as tecnologias incluídas

Elafibranor é uma molécula pequena, em desenvolvimento em quatro ensaios clínicos no momento com pacientes com colangite biliar primária e resposta inadequada ou intolerância ao ácido ursodesoxicólico. São eles: NCT06730061, fase 3, em recrutamento, com previsão de conclusão em 2032⁶⁷; NCT06383403, fase 3, ativo, não recrutando, com previsão de conclusão em 2026⁶⁸; NCT06016842, fase 3, em recrutamento, com previsão de conclusão em 2029⁶⁹; NCT04526665, fase 3, ativo, não recrutando, com previsão de conclusão em 2028⁷⁰. O elafibranor está registrado nas três agências sanitárias pesquisadas e está recomendado no NICE (2024)⁸¹ e CDA (2025)⁸² associado ao ácido ursodesoxicólico, se a colangite biliar primária não tiver respondido suficientemente bem ao ácido ursodesoxicólico, ou isoladamente, se o ácido ursodesoxicólico não for tolerado.

Seladelpar é uma molécula pequena, desenvolvida em quatro ensaios clínicos no momento, com a população de pacientes com colangite biliar primária, com prurido ou com resposta incompleta ou intolerância ao ácido ursodesoxicólico. São eles: NCT06060665, fase 3 ativo sem recrutamento no momento, com previsão de conclusão em 2026⁷¹; NCT04620733, fase 3 completo em 2023⁷²; NCT03602560, fase 3 completa em 2020⁷³; e NCT03301506, fase 3, ativo sem recrutamento com previsão de conclusão em 2028⁷⁴. O medicamento possui registro sanitário junto às agências EMA e FDA, ambas em 2024, e há uma avaliação de recomendação em andamento no NICE⁸³. O medicamento está com recomendação preliminar pelo CDA para pacientes com colangite biliar primária em associação ao ácido ursodesoxicólico que apresentem resposta incompleta, ou em monoterapia para aqueles com intolerância ao ácido ursodesoxicólico. A consulta pública desta recomendação preliminar termina em janeiro de 2026⁸⁴.

Saroglitazar Magnesium é uma molécula pequena, em desenvolvimento em três ensaios clínicos, com pacientes com colangite biliar primária. São eles: NCT05133336, fase 2 e 3 completas em 2025⁷⁵; NCT06427395, fase 3 em recrutamento, com previsão de conclusão em 2027⁷⁶; e NCT07216235, fase 3 ainda não recrutando, com previsão de conclusão em 2032⁷⁷. O medicamento não possui registro em nenhuma das agências sanitárias pesquisadas para nenhuma indicação. Em dezembro de 2020, o medicamento obteve a designação Fast Track e, em janeiro de 2021, a

designação de medicamento órfão para o tratamento da colangite biliar primária. Na EMA, obteve a designação de medicamento órfão para o tratamento da colangite biliar primária em julho de 2021⁸⁵.

Linerixibat é uma molécula pequena, em desenvolvimento em dois ensaios clínicos no momento: NCT04950127, fase 3 concluída em 2024⁷⁸, e NCT04167358, fase 3 ativo, sem recrutamento, com previsão de conclusão em 2027⁷⁹. Não foram identificados registros sanitários nas agências pesquisadas, e o medicamento está com avaliação de recomendação em andamento para esta condição pelo NICE, com previsão de conclusão em janeiro de 2027⁸⁶.

CS-0159 é uma molécula pequena, ainda sem denominação comum internacional, em desenvolvimento no ensaio clínico NCT05896124, fase 2, ativo sem recrutamento e com previsão de conclusão em 2025; entretanto, não houve atualização de seu status para completo⁸⁰. Em julho de 2025, recebeu a designação de medicamento órfão para colangite biliar primária⁸⁷.

Calculou-se o custo anual de um paciente adulto (**Tabela 15**), com o preço CMED PMVG 18% (publicação de 08/01/2026), do medicamento Elafibranor (Iqirvo[®])⁸⁸.

Tabela 15: Custo anual do medicamento no horizonte tecnológico com registro na Anvisa para tratamento da colangite biliar primária

Medicamento	Apresentação	Posologia	Preço PMVG 18% publicada 08/12/2025	Custo Anual para um paciente adulto
Elafibranor (Iqirvo [®])	80 mg comprimido revestido - caixa com 30 comprimidos	80 mg uma vez ao dia com ou sem alimento.	R\$ 20.655,23	R\$ 247.862,76

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi realizada uma busca sistemática da literatura no dia 23 de abril de 2025. Foram identificados oito ECRs^{26-30, 32, 34} que avaliaram a eficácia e a segurança do bezafibrato. Cinco ECRs comparam Bezafibrato + AUCD *versus* AUCD^{26, 27, 29, 30, 33, 34}, dois comparando bezafibrato *versus* AUCD²⁸ e o último referente a comparação bezafibrato *versus* placebo³².

Quando comparada à monoterapia com AUCD, a associação bezafibrato + AUCD demonstrou ser mais eficaz na redução dos marcadores bioquímicos ALP, GGT e bilirrubina total em seis meses, um e dois anos para pacientes com colangite biliar primária e resposta inadequada ao AUCD. Para seis dos sete estudos que descreveram desfechos referentes a parâmetros bioquímicos o risco de viés foi classificado como “Algumas preocupações” ou “Alto risco” devido, principalmente, à vieses nos domínios de processo de randomização, desvios nas intervenções pretendidas e seleção dos resultados relatados. Apesar da certeza no conjunto das evidências desses desfechos ter variado entre muito baixa e moderada, todos os desfechos com evidência moderada foram baseados em apenas um ECR e, por esse motivo, o domínio de inconsistência não foi avaliado conforme recomendado pelo consórcio GRADE³⁸, contribuindo para uma certeza mais alta. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos nos escores de qualidade de vida avaliada por meio do questionário *Nottingham Health Profile* e a certeza da evidência para esse desfecho foi classificada como muito baixa.

Dois ECRs avaliaram o desfecho de transplante hepático. Um dos estudos³⁴ relatou um transplante e um paciente em lista de espera para transplante no grupo do bezafibrato + AUCDC e nenhum evento no grupo AUCDC. O segundo estudo³⁰ descreveu que nenhum paciente foi transplantado. Não foi encontrada diferença significativa na mortalidade de pacientes com colangite biliar primária no estudo que comparou bezafibrato + AUCDC *versus* AUCDC em oito anos. A ausência de dados robustos sobre desfechos clínicos como transplante e mortalidade impactou na avaliação da qualidade da evidência, classificada como baixa, que impede conclusões sobre impacto direto na progressão da doença.

Em relação a segurança do medicamento, embora não tenha sido encontrada diferença estatística na avaliação do bezafibrato + AUCDC *versus* AUCDC, o grupo que recebeu o bezafibrato apresentou maior risco em quase todos os desfechos avaliados (eventos adversos totais, eventos adversos graves, aumento da concentração de TGO/AST, aumento da concentração de creatinina e proporção de pacientes com comprometimento renal). Todavia, o reduzido número de participantes e a baixa frequência de eventos observados tornaram os intervalos de confiança muito amplos.

O tratamento da colangite biliar primária com a associação do bezafibrato + AUCDC foi associado uma efetividade incremental de 0,35 e um custo incremental de R\$ 1.665,90, com razão de custo-utilidade incremental de R\$ 4.729,659 por AVAQ. A tecnologia avaliada foi dominante em 46,5% das simulações e as demais análises (53,5%) a indicaram como de maior efetividade incremental e maior custo incremental. Considerando um limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000 por AVAQ, mais de metade as simulações (65,4%) foram custo-efetivas. Limitações do modelo estão associadas à escassez de dados na literatura sobre a colangite biliar primária e no formato de relato de desfechos clínicos sobre a condição. Para contornar essas dificuldades foram utilizadas estratégias e metodologias validadas^{49, 57}.

O impacto orçamentário em cinco anos relativo à incorporação do bezafibrato para colangite biliar primária foi de R\$ 509.101,98 e R\$ 1.180.158,00 nos cenários por demanda aferida e método epidemiológico, respectivamente. Nos dois cenários, os parâmetros que mais afetaram o modelo foram o custo de acompanhamento de pacientes que utilizam ácido ursodesoxicólico em monoterapia ou a associação bezafibrato + AUCDC. Esse perfil é esperado uma vez que o acompanhamento e monitoramento de pacientes com colangite biliar primária deve oscilar em função da gravidade do quadro, sendo que pacientes mais graves demandam mais cuidado e recursos.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 90/2025 foi aberta de 31/10/2025 a 10/11/2025 para a inscrição de interessados em participar da Perspectiva do Paciente sobre este tema. Entretanto, não houve inscrições. A Secretaria-Executiva da Conitec também realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, foi identificada uma representante que não conseguiu participar da 149ª Reunião Ordinária da Conitec. Assim, não houve a participação.

12. DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL

O plenário reafirmou o escopo da apreciação: analisar o uso do bezafibrato em pessoas com colangite biliar primária com resposta bioquímica incompleta ao ácido ursodesoxicólico, prurido clinicamente relevante não controlado ou contra-indicação ao ácido ursodesoxicólico, no contexto de atualização do PCDT. Registrou-se que outras tecnologias obtiveram registro sanitário após a priorização desta pauta; se surgirem demandas formais, o PCDT poderá ser revisitado, mas a deliberação presente permanece focada exclusivamente no bezafibrato. Foi reiterada a distinção entre centros de referência, responsáveis pelo seguimento especializado, e o fluxo de dispensação pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

No eixo de organização e implementação, registrou-se que o ácido ursodesoxicólico integra o Grupo 1B do CEAF e os fibratos estão no Grupo 2, com aquisição predominantemente estadual, o que pode influenciar a difusão da tecnologia após eventual incorporação. Foram aportados dados administrativos indicando aproximadamente 11 mil usuários em tratamento com ácido ursodesoxicólico, sugeridos como cenário de sensibilidade para estimar população elegível à associação com bezafibrato. Observou-se que, na prática de compras do SUS, há maior dispersão de mercado para ciprofibrato e fenofibrato, o que motivou a questão central do debate: efeito de classe dos fibratos versus especificidade do bezafibrato para a CBP.

O especialista convidado destacou que a base de evidências clínicas de maior robustez na CBP é específica para bezafibrato, com destaque para o ensaio BEZURSO como referência metodológica e prova de conceito de resposta bioquímica, sem suporte equivalente para extrapolar benefícios a outros fibratos. O colegiado, portanto, convergiu por evitar recomendação por classe e restringir a decisão ao fármaco bezafibrato, com alerta para que a redação do PCDT e os instrumentos de implementação não induzam substituição por outros fibratos sem evidência na CBP.

Quanto aos desfechos, membros questionaram a relevância prognóstica da melhora de fosfatase alcalina, gama-GT e bilirrubina sobre eventos clínicos maiores como progressão para cirrose, transplante e mortalidade. O especialista informou que a fosfatase alcalina integra escores prognósticos reconhecidos e que sua normalização é um sinal de melhor evolução na CBP. Assinalou-se, contudo, que os ensaios disponíveis apresentam amostras modestas e seguimento limitado, o que restringe inferências causais definitivas sobre mortalidade e transplante, embora haja plausibilidade biológica de que a redução sustentada da colestase repercuta em menor risco de desfechos de longo prazo.

O prurido colestático foi caracterizado como desfecho prioritário pelo alto impacto funcional e psicossocial e por, quando refratário, poder constituir indicação especial para priorização em lista de transplante. Relatos clínicos indicaram melhora do prurido com bezafibrato, reconhecendo-se a subjetividade das medidas e o tamanho amostral reduzido dos estudos focados nesse sintoma. Registrou-se que a recidiva de CBP no enxerto pode ocorrer, embora de maneira incomum.

No plano de implementação, pontuou-se que o bezafibrato é de baixo custo e já está disponível no SUS para outra indicação, o que favorece a logística de adoção. Entretanto, alertou-se para o risco operacional de aquisição por classe em compras estaduais; por isso, a recomendação e o PCDT devem explicitar que a indicação é específica para bezafibrato. Sugeriu-se que as análises econômicas apresentadas à consulta pública explicitem cenários de sensibilidade baseados no contingente estimado de 11 mil usuários atuais de ácido ursodesoxicólico, uma vez que elegibilidade e taxa de adoção dependerão de critérios objetivos de inclusão e do perfil de resposta. A percepção majoritária foi de impacto orçamentário manejável, dadas a população-alvo restrita e a ausência de barreiras logísticas adicionais relevantes.

Sobre a população-alvo e critérios, consolidou-se que a indicação deve contemplar três situações: resposta bioquímica incompleta ao ácido ursodesoxicólico com definição objetiva baseada em fosfatase alcalina, gama-GT e bilirrubina; prurido clinicamente relevante e refratário às medidas usuais; ou contra-indicação documentada ao ácido ursodesoxicólico. Recomendou-se descrever claramente os critérios de elegibilidade e o plano de seguimento clínico e laboratorial, incluindo monitoramento de prurido e eventos adversos, e reforçar que não se trata de recomendação por classe.

Quanto a riscos, incertezas e lacunas, o colegiado reconheceu limitações de amostra e duração nos ensaios clínicos, subjetividade das medidas de prurido, ausência de comprovação direta de efeito em mortalidade e transplante e risco operacional de indução de compras por classe. Como estratégias de mitigação, deliberou-se por incorporar a literatura observacional citada; definir com precisão o subgrupo elegível; monitorar resultados em vida real; e coordenar-se com as áreas de assistência farmacêutica para orientar aquisições por molécula.

Diante da relevância clínica do manejo do prurido e da consolidação de resposta bioquímica, da viabilidade de implementação e do alinhamento com a melhor evidência disponível para a molécula avaliada, o colegiado deliberou por consenso o encaminhamento à consulta pública com recomendação inicial favorável à incorporação do bezafibrato para CBP nas condições de elegibilidade definidas.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, na 149ª Reunião Ordinária Conitec, realizada em 04 de março de 2026, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada para Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do bezafibrato para o tratamento da CBP.

Durante a reunião, os membros do Comitê ressaltaram a falta de opções terapêuticas disponíveis no SUS para o tratamento da CBP além do AUDC, com perspectiva de desenvolvimento de estudos e registro de medicamentos com elevado custo de tratamento. Foi ressaltado que a associação do bezafibrato ao AUDC pode ser uma alternativa farmacológica para o controle do prurido, que causa prejuízos financeiros, sociais e clínicos ao paciente com CBP. Para recomendação, os membros do Comitê consideraram ainda os benefícios clínicos relacionados à eficácia e segurança do bezafibrato, que, em associação ao AUDC, demonstrou melhor resposta de marcadores bioquímicos em relação ao tratamento com o AUDC em monoterapia. Sob aspecto econômico, a RCUI e o valor de impacto orçamentário em cinco anos sugeriram a viabilidade de incorporação do medicamento no SUS.

14. REFERÊNCIAS

1. Trivella J, John BV, Levy C. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment. *Hepatol Commun.* 2023;7(6).
2. Tanaka A, Ma X, Takahashi A, Vierling JM. Primary biliary cholangitis. *Lancet.* 2024;404(10457):1053-66.
3. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2019;69(1):394-419.
4. Galoosian A, Hanlon C, Zhang J, Holt EW, Yimam KK. Clinical Updates in Primary Biliary Cholangitis: Trends, Epidemiology, Diagnostics, and New Therapeutic Approaches. *J Clin Transl Hepatol.* 2020;8(1):49-60.
5. You H, Ma X, Efe C, Wang G, Jeong SH, Abe K, et al. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatol Int.* 2022;16(1):1-23.
6. Jie-Rae Tan J, Lam Chung AH, Loo JH, Ethan Quek JW, Sharma S, Lee Singh C, et al. Global Epidemiology of Primary Biliary Cholangitis: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2025.
7. Bittencourt PL, Cancado EL, Couto CA, Levy C, Porta G, Silva AE, et al. Brazilian society of hepatology recommendations for the diagnosis and management of autoimmune diseases of the liver. *Arq Gastroenterol.* 2015;52 Suppl 1:15-46.
8. You H, Duan W, Li S, Lv T, Chen S, Lu L, et al. Guidelines on the Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis (2021). *J Clin Transl Hepatol.* 2023;11(3):736-46.
9. Pandit S, Samant H. Primary Biliary Cholangitis. [Última atualização 12 de fevereiro de 2023]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Acesso em: 23 de maio de 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459209/>.
10. Krishna M. Histological Grading and Staging of Chronic Hepatitis. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2021;17(4):222-6.
11. Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hubscher S, et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut.* 2018;67(9):1568-94.
12. Barba Bernal R, Ferrigno B, Medina Morales E, Castro CM, Goyes D, Trivedi H, et al. Management of Primary Biliary Cholangitis: Current Treatment and Future Perspectives. *Turk J Gastroenterol.* 2023;34(2):89-100.
13. Food and Drug Administration. Serious liver injury being observed in patients without cirrhosis taking Ocaliva (obeticholic acid) to treat primary biliary cholangitis. May 26, 2021 [Internet]. Acesso em: 27 de maio de 2025. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/serious-liver-injury-being-observed-patients-without-cirrhosis-taking-ocaliva-obeticholic-acid-treat>.
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas/ Medicamentos [Internet]. Acesso em: 6 de junho de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>.
15. Cancado GGL, Couto CA, Guedes LV, Braga MH, Terrabuio DRB, Cancado ELR, et al. Fibrates for the Treatment of Primary Biliary Cholangitis Unresponsive to Ursodeoxycholic Acid: An Exploratory Study. *Front Pharmacol.* 2021;12:818089.
16. Couto CA, Terrabuio DRB, Cançado ELR, Porta G, Levy C, Silva AEB, et al. Atualização das Recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia para Diagnóstico e Tratamento de Doenças Autoimunes do Fígado. *Arquivos de Gastroenterologia.* 2019;56:232-41.
17. Panel AE. Position paper of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF): Management and treatment of primary biliary cholangitis. *Dig Liver Dis.* 2024;56(9):1461-74.
18. Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, Mayo MJ, Pratt DS, Vuppalanchi R, et al. Application of the Latest Advances in Evidence-Based Medicine in Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2023;118(2):232-42.
19. Harms MH, Van Buuren HR, Van der Meer AJ. Improving prognosis in primary biliary cholangitis - Therapeutic options and strategy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2018;34-35:85-94.
20. EASL. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017;67(1):145-72.
21. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Colangite Biliar Primária [recurso eletrônico] – Brasília: MS, 2020. 21 p. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/pcdt_colangitebiliar_isbn_17-08-2020.pdf.

22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. CEDUR®(bezafibrato) 400 mg comprimidos revestidos de liberação prolongada (Bula Profissional) [Internet]. Acesso em: 6 de junho de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=155730060>.
23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bezafibrato 200 mg comprimidos revestidos (Bula profissional) [Internet]. Acesso em: 28 de julho de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=bezafibrato>.
24. Brasil, Ministério da Saúde. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>.
25. Brasil, Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde (BPS). Disponível em: <https://bps-legado.saude.gov.br/login.jsf>.
26. Nakai S, Masaki T, Kurokohchi K, Deguchi A, Nishioka M. Combination therapy of bezafibrate and ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a preliminary study. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(1):326-7.
27. Kanda T, Yokosuka O, Imazeki F, Saisho H. Bezafibrate treatment: a new medical approach for PBC patients? *J Gastroenterol*. 2003;38(6):573-8.
28. Iwasaki S, Ohira H, Nishiguchi S, Zeniya M, Kaneko S, Onji M, et al. The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: A prospective, multicenter study. *Hepatology Research*. 2008;38(6):557-64.
29. Itakura J, Izumi N, Nishimura Y, Inoue K, Ueda K, Nakanishi H, et al. Prospective randomized crossover trial of combination therapy with bezafibrate and UDCA for primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res*. 2004;29(4):216-22.
30. Hosonuma K, Sato K, Yamazaki Y, Yanagisawa M, Hashizume H, Horiguchi N, et al. A prospective randomized controlled study of long-term combination therapy using ursodeoxycholic acid and bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis and dyslipidemia. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(3):423-31.
31. De Vries E, Bolier R, Goet J, Pares A, Verbeek JPHM, De Vree M, et al. Bezafibrate is more effective than placebo in pruritus of chronic cholestasis: The fitch trial. *Hepatology* v70 suppl1 2019. 2019;70:9A.
32. de Vries E, Bolier R, Goet J, Parés A, Verbeek J, de Vree M, et al. Fibrates for Itch (FITCH) in Fibrosing Cholangiopathies: a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2021;160(3):734-43.e6.
33. Corpechot C, Rousseau A, Chazouillères O, Antonia LG, Habersetzer F, Mathurin P, et al. Estimated risk reduction of mortality and transplantation with bezafibrate in patients with PBC and inadequate response to UDCA: application of the UK-PBC and Global PBC risk scores to the BEZURSO trial. *Journal of Hepatology*. 2018;68:S4-S5.
34. Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, Le Gruyer A, Habersetzer F, Mathurin P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *New England journal of medicine*. 2018;378(23):2171-81.
35. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
36. Turner RM, Davey J, Clarke MJ, Thompson SG, Higgins JP. Predicting the extent of heterogeneity in meta-analysis, using empirical data from the Cochrane Database of Systematic Reviews. *Int J Epidemiol*. 2012;41(3):818-27.
37. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE Handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October; 2013. Disponível em: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.
38. Neumann I, Sousa-Pinto B, Meerpohl J, Dahm P, Brennan S, Alonso P, et al. Autor gráfico: Cuello, C. GRADE Book. Última modificação: 02 de janeiro de 2025. Disponível em: <https://book.gradepro.org/guideline/inconsistency>.
39. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145-72.
40. Cancado GGL, Braga MH, Ferraz MLG, Villela-Nogueira CA, Terrabuio DRB, Cancado ELR, et al. Clinical features and treatment outcomes of primary biliary cholangitis in a highly admixed population. *Ann Hepatol*. 2022;27(1):100546.
41. Sajadi SMJ, Tamizifar B, Sanei MH, Babak A. Factors associated with progression and outcomes of primary biliary cholangitis: A cohort study, 2010-2019. *J Res Med Sci*. 2024;29:59.
42. Prince M, Chetwynd A, Newman W, Metcalf JV, James OF. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology*. 2002;123(4):1044-51.
43. Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, Matsumoto K, Chazouilleres O, Takikawa H, et al. Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2021;75(3):565-71.

44. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2024 [recurso eletrônico] – Brasília; MS, 2024. 252 p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2024.pdf.
45. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2022;75(4):1012-3.
46. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. URSACOL®(ácido ursodesoxicólico) 50 mg, 150 mg e 300 mg comprimidos simples (Bula Profissional) [Internet]. Acesso em: 23 de junho de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=100840067>.
47. Montano-Loza AJ, Lytvyak E, Hirschfield G, Hansen BE, Ebadi M, Berney T, et al. Prognostic scores for ursodeoxycholic acid-treated patients predict graft loss and mortality in recurrent primary biliary cholangitis after liver transplantation. *J Hepatol*. 2024;81(4):679-89.
48. Rice S, Albani V, Minos D, Fattakhova G, Mells GF, Carbone M, et al. Effects of Primary Biliary Cholangitis on Quality of Life and Health Care Costs in the United Kingdom. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(4):768-76 e10.
49. Brasil, Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas. Versão 18 de dezembro de 2023; 35 p. Disponível em: https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2024/Diretrizes_Metodologicas_Qualidade_de_Vida_em_Analis_Economicas.pdf.
50. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1):162.
51. Janssen MF, Pickard AS, Shaw JW. General population normative data for the EQ-5D-3L in the five largest European economies. *Eur J Health Econ*. 2021;22(9):1467-75.
52. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica, 2. ed. – Brasília; MS, 2014.132 p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf.
53. Gish RG, MacEwan JP, Levine A, Lebovitch D, Bessonova L, Wheeler D, et al. Burden of illness for patients with primary biliary cholangitis: an observational study of clinical characteristics and healthcare resource utilization. *J Comp Eff Res*. 2025;14(4):e240174.
54. van Hooff MC, de Veer RC, Karam V, Adam R, Taimr P, Polak WG, et al. Type of calcineurin inhibitor and long-term outcomes following liver transplantation in patients with primary biliary cholangitis - an ELTR study. *JHEP Rep*. 2024;6(8):101100.
55. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf.
56. Carbone M, Harms MH, Lammers WJ, Marmon T, Pencek R, MacConell L, et al. Clinical application of the GLOBE and United Kingdom-primary biliary cholangitis risk scores in a trial cohort of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatol Commun*. 2018;2(6):683-92.
57. Santos M, Monteiro AL, Biz AN, Guerra A, Cramer H, Canuto V, et al. Guidelines for Utility Measurement for Economic Analysis: The Brazilian Policy. *Value Health Reg Issues*. 2022;31:67-73.
58. Lv T, Chen S, Li M, Zhang D, Kong Y, Jia J. Regional variation and temporal trend of primary biliary cholangitis epidemiology: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(6):1423-34.
59. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta ensaios clínicos da Anvisa [Internet]. Acesso em: 1 de novembro de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/>.
60. ClinicaTrials página inicial. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Acesso em: 1 de novembro de 2025. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/search?cond=Primary%20Biliary%20Cholangitis&studyComp=2020-01-01_&aggFilters=phase:3%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int.
61. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acesso em: 1 de novembro de 2025. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
62. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta medicamentos da Anvisa [Internet]. Acesso em: 1 de janeiro de 2026. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>.

63. European Medicines Agency. Página Inicial da EMA [Internet]. Acesso em: 1 de janeiro de 2026. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>.
64. U.S. Food and Drug Administration. Página Inicial da FDA - Approved Drugs [Internet]. Acesso em: 1 de janeiro de 2026. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
65. National Institute for Health and Care Excellence. Página Inicial do NICE [Internet]. Acesso em: 1 de janeiro de 2026. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>.
66. Canada's Drug Agency. Página Inicial da CDA [Internet]. Acesso em: 1 de janeiro de 2026. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>.
67. ClinicaTrials página inicial. Estudo de Fase III - NCT06730061. ClínicTrials.gov [Internet]. Acesso em: 1 de janeiro de 2026. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06730061>.
68. ClinicaTrials página inicial. Estudo de Fase III - NCT06383403. ClínicTrials.gov [Internet]. Acesso em: 1 de janeiro de 2026. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06383403>.
69. ClinicaTrials página inicial. Estudo de Fase III - NCT06016842. ClínicTrials.gov [Internet]. Acesso em: 1 de janeiro de 2026. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06016842>.
70. ClinicaTrials página inicial. Estudo de Fase III - NCT04526665. ClínicTrials.gov [Internet]. Acesso em: 1 de janeiro de 2026. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04526665>.
71. ClinicaTrials página inicial. Estudo de Fase III - NCT06060665. ClínicTrials.gov [Internet]. Acesso em: 1 de janeiro de 2026. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06060665>.
72. ClinicaTrials página inicial. Estudo de Fase III - NCT04620733. ClínicTrials.gov [Internet]. Acesso em: 1 de janeiro de 2026. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04620733>.
73. ClinicaTrials página inicial. Estudo de Fase III - NCT03602560. ClínicTrials.gov [Internet]. Acesso em: 1 de janeiro de 2026. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03602560>.
74. ClinicaTrials página inicial. Estudo de Fase III - NCT03301506. ClínicTrials.gov [Internet]. Acesso em: 1 de janeiro de 2026. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03301506>.
75. ClinicaTrials página inicial. Estudo de Fase II e III - NCT05133336. ClínicTrials.gov [Internet]. Acesso em: 1 de janeiro de 2026. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05133336>.
76. ClinicaTrials página inicial. Estudo de Fase III - NCT06427395. ClínicTrials.gov [Internet]. Acesso em: 1 de janeiro de 2026. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06427395>.
77. ClinicaTrials página inicial. Estudo de Fase III - NCT07216235. ClínicTrials.gov [Internet]. Acesso em: 1 de janeiro de 2026. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07216235>.
78. ClinicaTrials página inicial. Estudo de Fase III - NCT04950127. ClínicTrials.gov [Internet]. Acesso em: 1 de janeiro de 2026. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04950127>.
79. ClinicaTrials página inicial. Estudo de Fase III - NCT04167358. ClínicTrials.gov [Internet]. Acesso em: 1 de janeiro de 2026. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04167358>.
80. ClinicaTrials página inicial. Estudo de Fase II - NCT05896124. ClínicTrials.gov [Internet]. Acesso em: 1 de janeiro de 2026. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05896124>.
81. National Institute for Health and Care Excellence. Elafibranor for previously treated primary biliary cholangitis. Technology appraisal guidance; Reference number: TA1016. Publicado em 14 de novembro de 2024. Acesso em: 1 de janeiro de 2026. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1016>.
82. Canada's Drug Agency. Elafibranor. Therapeutic Area: Primary biliary cholangitis. Recomendação/Relatório Final: 18 de junho de 2025 [Internet]. Acesso em: 1 de janeiro de 2026. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/elafibranor>.
83. National Institute for Health and Care Excellence. Seladelpar for previously treated primary biliary cholangitis [ID6429]. Em desenvolvimento. Reference number: GID-TA11540. Data prevista de publicação: a definir. Acesso em: 1 de janeiro de 2026. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11540>.
84. Canada's Drug Agency. Seladelpar. Therapeutic Area: Primary biliary cholangitis. Recomendação: 22 de janeiro de 2026 [Internet]. Acesso em: 1 de janeiro de 2026. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/seladelpar>.
85. Cortellis. Acesso em: 1 de janeiro de 2026. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/53350>.
86. National Institute for Health and Care Excellence. Linerixibat for treating pruritus in people with primary biliary cholangitis [ID6265]. Em desenvolvimento. Reference number: GID-TA11307. Data prevista de publicação: 06 de janeiro de 2027. Acesso em: 1 de janeiro de 2026. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11307>.

87. Cortellis. Acesso em: 1 de janeiro de 2026. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/137832>.
88. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED. Secretaria Executiva. Publicada em 08/01/2026. Acesso em: 1 de janeiro de 2026. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>.
89. Comet Initiative (Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials) [Internet]. Acesso em: 09 de abril de 2025. Disponível em: <https://www.comet-initiative.org/Studies>.
90. Murillo Perez CF, Ioannou S, Hassanally I, Trivedi PJ, Corpechot C, van der Meer AJ, et al. Optimizing therapy in primary biliary cholangitis: Alkaline phosphatase at six months identifies one-year non-responders and predicts survival. *Liver Int.* 2023;43(7):1497-506.
91. Elman S, Hynan LS, Gabriel V, Mayo MJ. The 5-D itch scale: a new measure of pruritus. *Br J Dermatol.* 2010;162(3):587-93.
92. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Synth Methods.* 2010;1(2):97-111.
93. Langan D, Higgins JPT, Jackson D, Bowden J, Veroniki AA, Kontopantelis E, et al. A comparison of heterogeneity variance estimators in simulated random-effects meta-analyses. *Res Synth Methods.* 2019;10(1):83-98.
94. Pereira TV, Patsopoulos NA, Salanti G, Ioannidis JP. Critical interpretation of Cochran's Q test depends on power and prior assumptions about heterogeneity. *Res Synth Methods.* 2010;1(2):149-61.
95. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002;21(11):1539-58.
96. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011;343:d4002.
97. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
98. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Acesso em: 22 de dezembro de 2025. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>.
99. EPO. European Patent Office. Acesso em: 22 de dezembro de 2025. Disponível em: https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP.
100. WIPO. World Intellectual Property Organization. Acesso em: 22 de dezembro de 2025. Disponível em: <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>.
101. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Acesso em: 22 de dezembro de 2025. Disponível em: <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>.
102. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. Food and Drug Administration – FDA. Acesso em: 22 de dezembro de 2025. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>.
103. Brasil. Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Acesso em: 22 de dezembro de 2025. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm.
104. Brasil. Lei nº10.196, de 14 de fevereiro 2001. Altera e acresce dispositivos à Lei no 9.279, de 14 de maio de 1996, que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial, e dá outras providências. Acesso em: 22 de dezembro de 2025. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm.
105. Bittermann T, Hubbard RA, Serper M, Lewis JD, Hohmann SF, VanWagner LB, et al. Healthcare utilization after liver transplantation is highly variable among both centers and recipients. *Am J Transplant.* 2018;18(5):1197-205.

APÊNDICE 1 – METODOLOGIA DA REVISÃO SISTEMÁTICA

o Desfechos incluídos na síntese de evidências

Foi realizada consulta à *Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials* (COMET Initiative)⁸⁹, no dia 09 de abril de 2025, no entanto a plataforma não retornou nenhum resultado de estudos sobre a CBP. Dessa forma, a definição dos desfechos foi realizada de acordo com o observado nas diretrizes internacionais e revisões sistemáticas de pacientes com CBP além de discussão com especialistas em gastroenterologia em duas reuniões entre maio e abril de 2025.

A ALP foi sugerida como desfecho primário por ser um dos principais marcadores bioquímicos na CBP, utilizado para identificar pacientes não respondedores e previsão de sobrevida⁹⁰. Além dessa, sugeriu-se a sobrevida livre de transplante hepático ou complicações hepáticas, definidas como ascite, sangramento varicoso, encefalopatia hepática ou um aumento do nível de bilirrubina total para >50 µmol por litro. Os desfechos de eficácia secundários foram relacionados com outros marcadores bioquímicos (bilirrubina total, GGT), proporção de pacientes com resposta bioquímica definida pelo estudo, mortalidade por todas as causas, redução da intensidade do prurido e melhora da qualidade de vida.

Os desfechos de segurança considerados foram: eventos adversos totais, eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos, além de três desfechos relacionados com hepatite medicamentosa aumento da aspartato aminotransferase (AST) e da alanina aminotransferase (ALT) e relacionado com danos renais causado pelo uso do fibrato (creatinina). Foi realizada a hierarquização das escalas para os desfechos relacionados ao prurido e a qualidade de vida, por meio da consulta da literatura e da especialista e caso múltiplos instrumentos fossem relatados em um mesmo ensaio, seriam extraídos os de maior prioridade hierárquica.

o Alteração na intensidade do prurido - hierarquia das escalas:

- I. 5-D Itch Scale: avalia duração (horas por dia com prurido), o grau (intensidade da coceira), a direção (melhora, piora ou estabilidade), a incapacidade (impacto em atividades diárias) e a distribuição do prurido (áreas do corpo acometidas, numa pontuação de 5 a 25, sendo de 1 a 5 em cada domínio⁹¹).
- II. PBC-40/PBC-27 itch domain;
- III. Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS);
- IV. Numerical Rating Scale (NRS);
- V. Visual Analogue Scale (VAS) pruritus;
- VI. Outras escalas numéricas de avaliação do prurido.

○ Qualidade de vida – hierarquia dos instrumentos:

- I. PBC-40: instrumento de avaliação de qualidade de vida específico para colangite biliar primária
- II. PBC-27: derivado do PBC-40;
- III. Medidas genéricas, tais como EQ-5D, SF-36;
- IV. Outros instrumentos de avaliação de qualidade de vida.

○ Extração dos dados:

Os dados primários dos estudos incluídos foram extraídos por dois pesquisadores independentes e, no caso de divergências, um terceiro pesquisador foi consultado. Foram extraídos os seguintes dados: idade, sexo, critérios de inclusão dos participantes nos estudos, proporção de pacientes em diferentes estágios das doenças, além dos resultados relacionados aos desfechos (ALP, bilirrubina, GGT, mortalidade, transplante hepático e os eventos adversos selecionados).

○ Análise dos dados:

Para os desfechos contínuos, foi calculada a diferença de média entre os dois pontos (da linha de base e do resultado ao final do acompanhamento) para cada grupo de tratamento com intervalos de confiança de 95%. Como estimativa sumária, foi calculada a diferença média (DM) entre os resultados encontrados nos dois grupos de tratamento. Para os desfechos binários, foram calculados Risco Relativo (RR). As análises foram feitas utilizando o software R Studio®.

Adotou-se um modelo de meta-análise de efeitos aleatórios, considerando a heterogeneidade clínica e metodológica previamente antecipada entre os estudos incluídos⁹². A agregação dos resultados por meta-análise foi realizada pelo método do inverso da variância. A variância entre estudos foi estimada por máxima verossimilhança restrita (REML)⁹³. A heterogeneidade estatística foi detectada por meio do teste Q de Cochrane⁹⁴ e quantificada pela estatística I^2 ⁹⁵. Resultados com $p < 0,10$ no teste Q foram considerados indicativos de heterogeneidade estatística [3. A avaliação da assimetria do gráfico de funil não foi conduzida, uma vez que o número de estudos por desfecho foi inferior a 10⁹⁶.

○ Avaliação do risco de viés:

Para a avaliação do risco de viés, os desfechos foram organizados em desfechos objetivos (parâmetros bioquímicos - eficácia e segurança), semi-objetivos (descontinuação por eventos adversos) e subjetivos (eventos adversos totais, eventos adversos graves, qualidade de vida e prurido), com base em estudo publicado³⁶. A avaliação foi realizada por dois revisores independentes, através da ferramenta de risco de viés para ECRs da Cochrane, Risk of Bias 2 (RoB 2)³⁵. Um terceiro revisor foi consultado em casos de discrepâncias.

o **Avaliação da certeza de evidências:**

Com o objetivo de avaliar a certeza do conjunto de evidências, foi aplicado a abordagem do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)³⁷. A avaliação foi realizada por dois revisores independentes e um terceiro revisor foi consultado em casos de discrepâncias.

Quadro 10. Estratégia de busca, de acordo com a base consultada - Bezafibrato no tratamento de Colangite Biliar Primária (Data da busca: 23 de abril de 2025)

Base de dados	Estratégia de busca	Quantidade
Medline (via Pubmed)	(("Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh]) OR (Biliary Cirrhosis) OR (Cirrhosis, Biliary) OR (Primary Biliary Cholangitis) OR (Biliary Cholangitides, Primary) OR (Biliary Cholangitis, Primary) OR (Cholangitides, Primary Biliary) OR (Cholangitis, Primary Biliary) OR (Primary Biliary Cholangitides) OR (Primary Biliary Cirrhosis) OR (Biliary Cirrhosis, Primary) OR (Biliary Cirrhosis, Primary, 1)) AND ("Bezafibrate"[Mesh]) OR (Bezalip) OR (Cedur) OR (BM-15.075) OR (BM 15.075) OR (BM15.075) OR (Bezamerck) OR (Bezafisal) OR (Lipox) OR (Reducterol) OR (Azufibrat) OR (Befibrat) OR (Beza-Lande) OR (Beza Lande) OR (Beza-Puren) OR (Beza Puren) OR (Bezabeta) OR (Bezacur) OR (Bezafibrat PB) OR (Regadrin B) OR (Sklerofibrat) OR (Solibay) OR (Béfizal) OR (Difaterol) OR (Eulitop) OR (durabezur))	148
Embase via Elsevier	('primary biliary cirrhosis'/exp OR 'biliary cirrhosis, primary' OR 'primary biliary cholangitis' OR 'primary biliary cirrhosis') AND ('bezafibrate'/exp OR '2 [4 [2 (4 chlorobenzamido) ethyl] phenoxy] 2 methylpropanoic acid' OR '2 [4 [2 (4 chlorobenzamido) ethyl] phenoxy] 2 methylpropionic acid' OR 'befizal' OR 'benzafibrate' OR 'benzofibrate' OR 'bezafibrate retard' OR 'bezalip' OR 'bezalip mono' OR 'bezalip retard' OR 'bezatol' OR 'bezifal' OR 'bezofibrate' OR 'bf 759' OR 'bf759' OR 'bm 15.075' OR 'bm 15075' OR 'bm15.075' OR 'bm15075' OR 'calberzol' OR 'calberzol xl' OR 'cedur' OR 'cedur retard' OR 'lipozate' OR 'lo 44' OR 'lo44' OR 'norlip' OR 'bezafibrate') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	230
BVS (LILACS)	(mh:("Cirrose Hepática Biliar") OR (Liver Cirrhosis, Biliary) OR (Cirrose Hepática Biliar) OR (Cirrose Biliar) OR (Cirrose Biliar Primária) OR (Cirrose Biliar Primária 1) OR (Colangite Biliar Primária) OR (Colangites Biliares Primárias)) AND (mh:("Bezafibrato") OR (Bezafibrate) OR (Bezafibrato))	3
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Bezafibrate] explode all trees #3 (Liver Cirrroses, Biliary; Cirrhosis) OR (Biliary) OR (Biliary Cirrhosis) OR (Biliary Cirrhosis, Primary, 1) OR (Primary Biliary Cirrhosis) OR (Cholangitides, Primary Biliary) OR (Primary Biliary Cholangitides) OR (Biliary Cholangitides, Primary) OR (Biliary Cirrhosis, Primary) OR (Cholangitis, Primary Biliary) OR (Biliary Cholangitis, Primary) OR (Primary Biliary Cholangitis) #4 (Beza-Lande) OR (Beza Lande) OR (Bezacur) OR (Regadrin B) OR (Bezafibrat PB) OR (Reducterol) OR (Cedur) OR (Sklerofibrat) OR (Befibrat) OR (Bezalip) OR (Bezamerck) OR (Azufibrat) OR (Lipox) OR (BM15.075) OR (BM-15.075) OR (BM 15.075) OR (Difaterol) OR (Beza Puren) OR (Beza-Puren) OR (Bezafisal) OR (Solibay) OR (Bezabeta) OR (Béfizal) OR (durabezur) OR (Eulitop) #5 #1 OR #3 #6 #2 OR #4 #7 #5 AND #6	30
TOTAL		411

APÊNDICE 2 – RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA

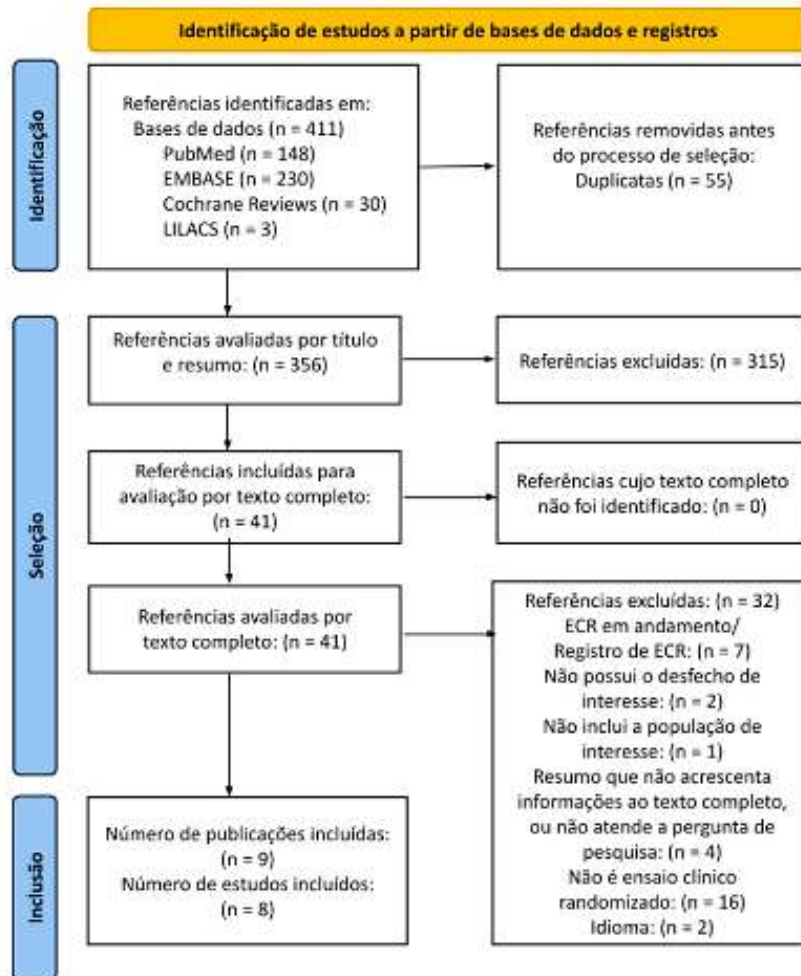


Figura 13. Fluxograma da seleção dos estudos

Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. <http://www.prisma-statement.org/>⁹⁷.

Quadro 11. Lista de publicações excluídas após leitura dos textos completos e as respectivas razões de exclusão

ECR em andamento/ Registro de ECR
CTIS. Efficacy and safety of bezafibrate 400 mg and bezafibrate 200 mg as adjunctive treatments in patients with primary biliary cholangitis and non-optimal biochemical response to ursodeoxycholic acid therapy: a 12-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial with a 12-month, double-blind. https://trialssearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-504086-23-00 . 2024 (ECR com status ongoing).
NCT. Use of Bezafibrate in Patients with Primary Biliary Cirrhosis to Archive Complete Biochemical Response in Non-responders. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02937012 . 2016 (ECR com status ongoing).
NCT. Efficacy and Safety of Bezafibrate 400 mg and Bezafibrate 200 mg as Adjunctive Treatments in Patients with Primary Biliary Cholangitis and Non-optimal Biochemical Response to Ursodeoxycholic Acid Therapy. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06443606 . 2024 (ECR com status ongoing).
NCT. Phase 3 Study of Bezafibrate in Combination with Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cirrhosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01654731 . 2012 (registro de ECR).
NCT. The Effect of Bezafibrate on Cholestatic Itch. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02701166 . 2016 (registro de ECR).
NCT. A Study to Assess Efficacy and Safety of Bezafibrate in Patients with Primary Biliary Cholangitis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04751188 . 2021 (registro de ECR).
Bolier R, de Vries ES, Parés A, Helder J, Kemper EM, Zwinderman K, et al. Fibrates for the treatment of cholestatic itch (FITCH): study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> . 2017;18(1):230. (protocolo do FITCH).

Desfecho

Kremer A, Le Cleac'h A, Wolf K, Chazouilleres O, Lemoine S, De Chaisemartin L, et al. Does the beneficial antipruritic effect of bezafibrate in primary biliary cholangitis depend on autotaxin activity? *Hepatology*. 2018;68:1083A.

Kremer AE, Le Cleac'h A, Lemoine S, Wolf K, De Chaisemartin L, Chollet-Martin S, et al. Antipruritic effect of bezafibrate and serum autotaxin measures in patients with primary biliary cholangitis. *Gut*. 2019;68(10):1902-3.

População

Kurihara T, Niimi A, Maeda A, Shigemoto M, Yamashita K. Bezafibrate in the treatment of primary biliary cirrhosis: comparison with ursodeoxycholic acid. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(10):2990-2.

Resumo

Corpechot C, Chazouilleres O, Humbert L, Rousseau A, Le Gruyer A, Habersetzer F, et al. Changes in serum bile acid levels associated with bezafibrate add-on therapy in patients with primary biliary cholangitis and inadequate biochemical response to ursodeoxycholic acid: Results from the BEZURSO trial (NCT01654731). *Hepatology*. 2017;66:168A.

Corpechot C, Chazouilleres O, Rousseau A, Guyader D, Habersetzer F, Mathurin P, et al. A 2-year multicenter, double-blind, randomized, placebocontrolled study of bezafibrate for the treatment of primary biliary cholangitis in patients with inadequate biochemical response to ursodeoxycholic acid therapy (Bezurso). *Journal of Hepatology*. 2017;66(1):S89.

Corpechot C, Rousseau A, Lemoine S, Farid G, Belkacem KB, Poupon R, et al. Bezafibrate add-on therapy in high-risk primary biliary cholangitis is associated with prolonged predicted survival even in patients with incomplete biochemical improvements. *Journal of Hepatology*. 2019;70(1):e386-e7.

Sato K, Hosonuma K, Yamazaki Y, Yanagisawa M, Hashizume H, Horiguchi N, et al. Long-term prognosis of combination therapy with ursodeoxycholic acid and bezafibrate for primary biliary cirrhosis: A prospective, multicenter, randomized controlled study. *Hepatology International*. 2014;8(1):S15.

Tipo de estudo

Bezama F I, González V S, Zañartu A N, Soffia P A, Böhm G P, Díaz P LA, et al. Un estudio controlado contra placebo sobre el uso de bezafibrato en colangitis biliar primaria. *Gastroenterol latinoam*. 2020;31(1):56-60.

Akbar SM, Furukawa S, Nakanishi S, Abe M, Horiike N, Onji M. Therapeutic efficacy of decreased nitrite production by bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol*. 2005;40(2):157-63.

Chung SW, Lee JH, Kim MA, Leem G, Kim SW, Chang Y, et al. Additional fibrate treatment in UDCA-refractory PBC patients. *Liver Int*. 2019;39(9):1776-85.

Corpechot C, Chazouillères O, Lemoine S, Rousseau A. Letter: reduction in projected mortality or need for liver transplantation associated with bezafibrate add-on in primary biliary cholangitis with incomplete UDCA response. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(2):236-8.

Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A. Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 2018;379(10):985.

Fujinaga Y, Nakatani T, Sawada Y, Saikawa S, Shimozato N, Nagamatsu S, et al. Predictability of the incidence of complications in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology International*. 2014;8(1):S15-S6.

Fujinaga Y, Nakatani T, Tomooka F, Ishida K, Kaya D, Takagi H, et al. Therapeutic outcomes and factors affecting the prognosis in primary biliary cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology*. 2015;110:S893.

Iwasaki S, Tsuda K, Ueta H, Aono R, Ono M, Saibara T, et al. Bezafibrate may have a beneficial effect in pre-cirrhotic primary biliary cirrhosis. *Hepatology Research*. 1999;16(1):12-8.

Korula J. In primary biliary cholangitis, adding bezafibrate to ursodeoxycholic acid increased complete biochemical response. *Ann Intern Med*. 2018;169(8):Jc45.

Kurihara T, Furukawa M, Tsuchiya M, Akimoto M, Ishiguro H, Hashimoto H, et al. Effect of bezafibrate in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*. 2000;61(2):74-82.

Kurihara T, Maeda A, Shigemoto M, Yamashita K, Hashimoto E. Investigation into the efficacy of bezafibrate against primary biliary cirrhosis, with histological references from cases receiving long term monotherapy. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(1):212-4.

Lee J, Chung S, Lee CH, Kim MA, Leem G, Kim SW, et al. Clinical outcomes associated with additional fibrate treatment in UDCA-refractory PBC patients: A multicenter study. *Journal of Hepatology*. 2019;70(1):e399-e400.

Lens S, Leoz M, Nazal L, Bruguera M, Parés A. Bezafibrate normalizes alkaline phosphatase in primary biliary cirrhosis patients with incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Liver Int*. 2014;34(2):197-203.

Ohmoto K, Mitsui Y, Yamamoto S. Effect of bezafibrate in primary biliary cirrhosis: a pilot study. *Liver*. 2001;21(3):223-4.

Ohmoto K, Yoshioka N, Yamamoto S. Long-term effect of bezafibrate on parameters of hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol*. 2006;41(5):502-3.

Takano K, Saeki C, Nakagawa R, Hokari A, Ishikawa T, Tajiri H, et al. Long term prognosis and clinical features in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology International*. 2015;9(1):S131-S2.

Idioma

Klose G, Nitschmann S. Bezafibrate for primary biliary cholangitis: Bezafibrate in combination with ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis (BEZURSO) trial. *Internist (Berl)*. 2018;59(12):1344-6.

Pariente A. Bezafibrate efficacy in patients with primary biliary cholangitis and inadequate response to ursodesoxycholic acid. Hepato-Gastro et Oncologie Digestive. 2018;25(9):938-42.

o Efeitos desejáveis – comparação: bezafibrato versus ácido ursodesoxicólico

Um ECR com 45 participantes (20 do grupo do bezafibrato e 25 do grupo do AUCD) foi analisado para avaliação da alteração dos níveis da ALP e da GGT em seis meses e em um ano²⁸.

Em seis meses, a variação dos níveis de ALP em relação à linha de base para o grupo que utilizou o bezafibrato foi de -464,82 (SD 353,42) e para o grupo do AUCD foi de -315,60 (SD 506,73), resultando em uma diferença média de -149,22 (IC95% -401,10 a 102,66) na comparação entre os dois grupos. Em um ano, a variação dos níveis de fosfatase alcalina em relação à linha de base para o grupo que utilizou o bezafibrato foi de -423,60 (SD 349,63) e para o grupo do AUCD foi de -273,8 (SD 500,80), resultando em uma diferença média de -149,80 (IC95% de -398,83 a 99,23) na comparação entre os dois grupos.

Em seis meses, a variação dos níveis de GGT em relação à linha de base para o grupo que utilizou o bezafibrato foi de -317,99 (SD 703,66) e para o grupo do AUCD foi de -229,47 (SD 191,61), resultando em uma diferença média de -88,52 (IC95% -405,92 a 228,88) na comparação entre os dois grupos. Em um ano, a variação dos níveis de GGT em relação à linha de base para o grupo que utilizou o bezafibrato foi de -290,39 (SD 689,06) e para o grupo do AUCD foi de -243,00 (SD 199,03), resultando em uma diferença média de -47,39 (IC95% -359,29 a 264,51) na comparação entre os dois grupos.

Os resultados indicam que se espera uma redução média da ALP e da GGT maior no grupo que utilizou o bezafibrato em comparação com o grupo que utilizou o AUCD nos dois períodos. No entanto, nenhuma das estimativas sumárias são consideradas estatisticamente diferentes de zero. É importante destacar que, diferente dos demais estudos incluídos na revisão sistemática, esse incluiu pacientes não tratados nas quatro semanas anteriores com AUCD ou bezafibrato. Ou seja, não eram pacientes não respondedores ao AUCD.

Quadro 12. Avaliação do risco de viés dos desfechos de parâmetros bioquímicos (bilirrubina total, ALP e GGT), de estudos incluídos na revisão sistemática

Estudo (ano)	Domínio					Avaliação Geral
	Processo de Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados faltantes de desfecho	Mensuração de desfecho	Relato seletivo de desfecho	
DESFECHO: Objetivos (bilirrubina total, fosfatase alcalina, gama-GT, mortalidade)						
Corpechot (2018)	Baixo risco A sequência de randomização foi adequada (geração computadorizada em blocos). O estudo foi duplo-cego (participantes e pesquisadores), embora detalhes operacionais faltem. As características demográficas, clínicas e laboratoriais foram balanceadas entre os grupos no baseline e nenhum desequilíbrio significativo foi detectado, indicando randomização eficaz.	Baixo risco O estudo foi duplo-cego (pacientes e investigadores não sabiam a alocação). Quatro pacientes no grupo placebo e dois no bezafibrato interromperam o AUCD. Estudo com alta adesão. Todas as análises principais incluíram todos os pacientes randomizados, mesmo os que desistiram (análise por ITT).	Baixo risco Para a resposta bioquímica, taxas de faltantes assimétricas (placebo > bezafibrato), porém fizeram a imputação múltipla e análises de sensibilidade, e cobriram diferenças. Os outros desfechos utilizaram métodos estatísticos robustos.	Baixo risco Métodos laboratoriais objetivos e padronizados, critérios clínicos objetivos e cegamento mantido. Pacientes e investigadores não sabiam a alocação (bezafibrato vs. placebo).	Baixo risco Protocolo Registrado (NCT01654731). Todos os desfechos pré-especificados foram reportados. O artigo expandiu o desfecho primário para incluir múltiplos parâmetros, não apenas fosfatase alcalina, mas foi feito com transparência. Desfechos adicionais, análises post hoc são transparentes e biologicamente plausíveis.	Baixo risco
Hosonuma (2015)	Algumas preocupações Randomização em blocos por pesquisador independente, com envelopes selados e alocação independente. Desequilíbrio basal, diferenças significativas em IgM e plaquetas.	Algumas preocupações Todos os pacientes randomizados foram incluídos na análise, sugerindo ITT. A interrupção do bezafibrato em 3/13 pacientes (23%) pode ter afetado a eficácia da combinação. Estudo aberto sem cegamento.	Baixo risco Todos os participantes parecem ter sido incluídos na análise, sem perdas relevantes para os desfechos laboratoriais	Baixo risco Mensuração padronizada em laboratório. Coletados prospectivamente em intervalos definidos (exames laboratoriais automatizados).	Baixo risco O estudo está registrado no University Hospital Medical Information Network Clinical Trial Registry (UMIN-CTR ID: C00000225). Cumpru integralmente o protocolo registrado. Todos os desfechos primários/secundários foram reportados (ALP, Escore de Mayo, Sobrevida, Creatinina e eventos adversos). Desfechos Adicionais Reportados: dosagem de citocinas.	Algumas preocupações
Itakura (2004)	Alto risco O estudo menciona que os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos, mas não especifica o método de randomização. E não menciona se a alocação foi oculta. Os grupos eram balanceados na maioria das	Algumas preocupações O estudo não menciona explicitamente se a análise foi por ITT (exclusão de participantes que abandonaram). Ausência de monitoramento da adesão ao tratamento. Não ficou claro se os dados dos dois pacientes que saíram do estudo foram incluídos	Algumas preocupações Dois pacientes (12,5% da amostra) descontinuaram o estudo (um do grupo A por prurido alérgico e um do grupo B por artrite). Não há menção a dados faltantes nos exames mensais dos demais participantes. O estudo não	Baixo risco Os parâmetros foram medidos por testes laboratoriais padronizados. Os investigadores não estavam cegados.	Algumas preocupações O estudo não cita um protocolo registrado, mas o resumo e métodos descrevem que ALP, GGT e outros parâmetros bioquímicos eram desfechos primários	Alto risco

	características basais, exceto pela distribuição de gênero.	nos resultados. Falta de cegamento.	descreve se usou métodos para compensar dados faltantes.			
Iwasaki (2008) - estudo 1	Algumas preocupações O estudo menciona que os pacientes foram randomizados, mas não detalha o método. O estudo foi aberto. Não houve diferenças significativas entre os grupos.	Algumas preocupações Não está claro se houve cegamento de participantes ou equipe. Para desfechos objetivos, isso tem menos impacto, mas ainda pode influenciar na condução do ensaio.	Baixo risco Todos os participantes parecem ter sido incluídos na análise, sem perdas relevantes para os desfechos laboratoriais.	Baixo risco Os desfechos são objetivos, mensurados por testes laboratoriais, sem influência de avaliadores.	Algumas preocupações O protocolo do estudo não foi previamente registrado, o que levanta incerteza sobre possível relato seletivo, embora os desfechos bioquímicos relevantes tenham sido apresentados.	Algumas preocupações
Iwasaki (2008) - estudo 2	Algumas preocupações Não foram descritos o método de geração da sequência aleatória, contudo a alocação dos pacientes entre os grupos foi realizada de forma centralizada.	Algumas preocupações O estudo foi aberto para ambas as intervenções (AUDC e bezafibrato), pois não havia placebo disponível para bezafibrato. O estudo não especifica se usou ITT ou análise por protocolo. Não há relato de abandono, e tem alta adesão.	Baixo risco Todos os participantes parecem ter sido incluídos na análise, sem perdas relevantes para os desfechos laboratoriais.	Baixo risco Os desfechos são objetivos, mensurados por testes laboratoriais, sem influência de avaliadores.	Algumas preocupações O protocolo do estudo não foi previamente registrado, o que levanta incerteza sobre possível relato seletivo, embora os desfechos bioquímicos relevantes tenham sido apresentados.	Algumas preocupações
Kanda (2003)	Alto risco A randomização é mencionada, mas não são descritos detalhes sobre geração da sequência ou ocultação da alocação. Os parâmetros laboratoriais não estavam balanceados entre os grupos na linha de base.	Algumas preocupações O estudo não menciona se os pacientes ou médicos sabiam da alocação dos grupos. Falta de cegamento, o que pode ter influenciado na avaliação dos desfechos. Dados insuficientes sobre adesão ao bezafibrato. Todos os 22 pacientes randomizados foram incluídos na análise.	Alto risco O autor não informa o número de pacientes que tiveram cada desfecho analisado e não é possível avaliar se houve perdas desbalanceadas entre os grupos. As perdas não foram destacadas como significativas e os dados bioquímicos principais parecem completos.	Baixo risco Os desfechos são objetivos e mensurados por métodos laboratoriais padronizados, com baixo risco de influência do conhecimento da intervenção.	Alto risco Ausência de protocolo registrado impossibilita verificar se houve relato seletivo dos desfechos de interesse.	Alto risco

Nakai (2017)	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto risco	Baixo risco	Alto risco	Alto risco
	O estudo descreve que os pacientes foram divididos em dois grupos aleatoriamente, mas não detalha o método usado. Não menciona se a alocação foi ocultada. Os autores não detalham se houve diferenças significativas entre os grupos no baseline (carta para editor).	O estudo não menciona se os pacientes ou pesquisadores sabiam a qual grupo os participantes foram alocados. Ausência de relato sobre adesão ao tratamento. Não está claro se a análise foi por ITT. Como é uma carta para um editor, há ausência de detalhes metodológicos.	O estudo apresenta resultados para parâmetros bioquímicos (3, 6, 9, 12 meses). Não há menção a dados faltantes para esses desfechos. Porém o autor não informa o número de pacientes que tiveram cada desfecho analisado e não é possível avaliar se houve perdas desbalanceadas entre os grupos.	Parâmetros laboratoriais são desfechos objetivos, com baixa suscetibilidade a viés de mensuração, mesmo sem cegamento.	Não há referência a um protocolo prévio, impossibilitando a comparação entre o planejado e o reportado. Todos os parâmetros bioquímicos mencionados no resumo/métodos foram reportados nos resultados. A bilirrubina total foi medida, mas os autores destacam que não houve diferença significativa entre os grupos, sem dados quantitativos no gráfico. Resultados negativos podem ter sido minimizados.	

Quadro 13. Avaliação do risco de viés do desfecho semi-subjetivo (descontinuação por eventos adversos), de estudos incluídos na revisão sistemática

Estudo (ano)	Domínio					Avaliação Geral
	Processo de Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados faltantes de desfecho	Mensuração de desfecho	Relato seletivo de desfecho	
DESFECHO: Semi-subjetivo (descontinuação por eventos adversos, transplante hepático)						
Corpechot (2018)	Baixo risco A sequência de randomização foi adequada (geração computadorizada em blocos). O estudo foi duplo-cego (participantes e pesquisadores), embora detalhes operacionais faltem. As características demográficas, clínicas e laboratoriais foram balanceadas entre os grupos no baseline e nenhum desequilíbrio significativo foi detectado, indicando randomização eficaz.	Baixo risco O estudo foi duplo-cego (pacientes e investigadores não sabiam a alocação). Quatro pacientes no grupo placebo e dois no bezafibrato interromperam o AUDC. Estudo com alta adesão. Todas as análises principais incluíram todos os pacientes randomizados, mesmo os que desistiram (análise por ITT).	Baixo risco O estudo relata a quantidade e motivos para saídas antecipadas e/ou desistências. São fornecidos os dados para quase todos os participantes.	Baixo risco Relatados por investigadores cegados. Pacientes e investigadores não sabiam a alocação. Apesar de ser um julgamento clínico, foi duplo-cego.	Baixo risco Protocolo Registrado (NCT01654731). Todos os desfechos pré-especificados foram reportados.	Baixo risco

Hosonuma (2015)	Algumas preocupações Randomização em blocos por pesquisador independente, com envelopes selados + alocação independente. Desequilíbrio basal, diferenças significativas em IgM e plaquetas.	Algumas preocupações Todos os pacientes randomizados foram incluídos na análise, sugerindo ITT. A interrupção do bezafibrato em 3/13 pacientes (23%) pode ter afetado a eficácia da combinação. Estudo aberto sem cegamento.	Baixo risco As descontinuações foram documentadas. O paciente que descontinuou o bezafibrato (por dores musculares) teve seus dados laboratoriais incluídos até o momento da saída.	Baixo risco Apesar do estudo ser aberto, as descontinuações foram devido a piora da função renal dos pacientes, com base em dados laboratoriais. Descontinuações documentadas (3 casos no grupo AUDC + bezafibrato).	Baixo risco O estudo está registrado no University Hospital Medical Information Network Clinical Trial Registry (UMIN-CTR ID: C00000225). Cumpriu integralmente o protocolo registrado. Todos os desfechos primários/secundários foram reportados	Algumas preocupações
------------------------	---	--	---	--	---	-----------------------------

Quadro 14. Avaliação do risco de viés dos desfechos subjetivos (eventos adversos totais, eventos adversos graves, prurido e qualidade de vida), de estudos incluídos na revisão sistemática

Estudo (ano)	Domínio					Avaliação Geral
	Processo de Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados faltantes de desfecho	Mensuração de desfecho	Relato seletivo de desfecho	
DESFECHO: Subjetivo (eventos adversos totais, eventos adversos graves, prurido, qualidade de vida)						
Corpechot (2018)	Baixo risco A sequência de randomização foi adequada (geração computadorizada em blocos). O estudo foi duplo-cego (participantes e pesquisadores), embora detalhes operacionais faltem. As características demográficas, clínicas e laboratoriais foram balanceadas entre os grupos no baseline e nenhum desequilíbrio significativo foi detectado, indicando randomização eficaz.	Baixo risco O estudo foi duplo-cego (pacientes e investigadores não sabiam a alocação). Quatro pacientes no grupo placebo e dois no bezafibrato interromperam o AUDC. Estudo com alta adesão. Todas as análises principais incluíram todos os pacientes randomizados, mesmo os que desistiram (análise por ITT).	Alto risco Dados subjetivos. Eventos adversos totais e graves sem nenhum dado faltante. Qualidade de vida/prurido: quase metade dos pacientes com dados faltantes.	Alto risco Pacientes e investigadores não sabiam a alocação. Eventos adversos (totais e graves) relatados por investigadores cegados. Para qualidade de vida/prurido subjetividade inerente às escalas não validadas. Foram autorrelatados.	Baixo risco Protocolo Registrado (NCT01654731). Todos os desfechos pré-especificados foram reportados.	Alto risco
Hosonuma (2015)	Algumas preocupações Randomização em blocos por pesquisador independente, com envelopes selados + alocação independente. Desequilíbrio basal, diferenças significativas em IgM e plaquetas.	Algumas preocupações Todos os pacientes randomizados foram incluídos na análise, sugerindo ITT. A interrupção do bezafibrato em 3/13 pacientes (23%) pode ter afetado a eficácia da combinação. Estudo aberto sem cegamento.	Baixo risco Todos os eventos adversos foram registrados (Tabela 2), incluindo os 3 casos de redução/interrupção do bezafibrato. Todos os casos de elevação de creatinina (comprometimento renal) foram reportados (incluindo os 2 pacientes que	Alto risco Estudo aberto: médicos podem ter monitorado mais intensamente o grupo AUDC + bezafibrato (ex.: dosagem frequente de creatinina). Pode ter superestimado eventos adversos no grupo combinado. Os eventos adversos subjetivos foram autorrelatados (ex.: dor	Baixo risco O estudo está registrado no University Hospital Medical Information Network Clinical Trial Registry (UMIN-CTR ID: C00000225). Cumpriu integralmente o protocolo registrado. Todos os desfechos	Alto risco

			reduziram/interromperam o bezafibrato).	muscular); e eventos adversos objetivos foram monitorados (ex.: elevação de creatinina). Todavia não houve critérios padronizados para a classificação de eventos adversos (ex.: "comprometimento renal" definido apenas por creatinina elevada).	primários/secundários foram reportados	
Iwasaki (2008) - estudo 2	Algumas preocupações Não foram descritos o método de geração da sequência aleatória, contudo a alocação dos pacientes entre os grupos foi realizada de forma centralizada.	Algumas preocupações O estudo foi aberto para ambas as intervenções (AUDC e bezafibrato), pois não havia placebo disponível para bezafibrato. O estudo não especifica se usou ITT ou análise por protocolo. Não há relato de abandono, e tem alta adesão.	Baixo risco Todos os participantes parecem ter sido incluídos na análise, sem perdas relevantes para os desfechos laboratoriais. Relata que 3 pacientes tiveram elevação de CPK (1 com mialgia), mas continuaram no estudo.	Alto risco O estudo foi aberto, o que pode influenciar o relato. Não há descrição de critérios padronizados.	Algumas preocupações O estudo não cita um protocolo registrado. Falta de critérios não padronizado. Os eventos adversos foram mencionados como parte da avaliação de segurança. Não está claro se houve subnotificação.	Alto risco
Kanda (2003)	Alto risco A randomização é mencionada, mas não são descritos detalhes sobre geração da sequência ou ocultação da alocação. Os parâmetros laboratoriais não estavam balanceados entre os grupos na linha de base.	Algumas preocupações O estudo não menciona se os pacientes ou médicos sabiam da alocação dos grupos. Falta de cegamento, o que pode ter influenciado na avaliação dos desfechos. Dados insuficientes sobre adesão ao bezafibrato. Todos os 22 pacientes randomizados foram incluídos na análise.	Alto risco Eventos adversos totais e graves foram relatados para todos os pacientes (apenas um evento leve no grupo bezafibrato). Não padroniza a coleta.	Alto risco A coleta de eventos adversos (totais e graves) depende da percepção e do relato dos participantes e médicos, sem medidas objetivas nem cegamento, aumentando risco de detecção diferencial.	Alto risco O estudo não cita um protocolo registrado. Desfechos pré-especificados nos métodos. Provavelmente subnotificação de eventos adversos.	Alto risco
De Vries (2021)	Algumas preocupações Os pacientes foram randomizados em blocos usando um software computacional. A randomização foi realizada com método adequado e estratificação para balancear grupos. Pacientes, investigadores e equipe foram mascarados para a alocação. Os grupos apresentaram características demográficas e laboratoriais diferentes.	Baixo risco O estudo foi duplo-cego (pacientes e investigadores desconheciam a alocação). O placebo foi idêntico em aparência ao bezafibrato. A adesão foi monitorada por diários preenchidos pelos pacientes e contagem de comprimidos. A análise principal foi por ITT, todos os pacientes randomizados foram incluídos. Uma análise por protocolo mostrou resultados consistentes.	Baixo risco Todos os participantes parecem ter sido incluídos na análise. Prurido (escala VAS), quatro pacientes descontinuaram, sendo três no grupo placebo e um no grupo bezafibrato, todos na primeira semana.	Alto risco Pacientes e investigadores desconheciam a alocação (duplo-cego). E o placebo era indistinguível do bezafibrato. Para prurido utilizaram a Escala Visual Analógica (VAS) não validada, e pacientes registraram prurido diariamente em diários (manhã/noite).	Baixo risco Protocolo registrado (NCT02701166). Alinhamento com o protocolo registrado. E transparência ao reportar resultados negativos. Os desfechos pré-definidos foram reportados.	Alto risco

PATENTES

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics⁹⁸, Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)⁹⁹, PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)¹⁰⁰, INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)¹⁰¹ e Orange Book (da Food and Drug Administration – FDA)¹⁰², com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 22 de dezembro de 2025, utilizando as seguintes estratégias:

- 1) **Cortellis e Orange book:** foi utilizada a palavra-chave: ["\"bezafibrate\""]
- 2) **Espacenet; PatentScope:** foi utilizado, no campo de busca, o número de depósito do documento de patente internacional.
- 3) **INPI:** foi utilizado, no campo “Contenha o Número do Pedido”, o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram considerados apenas os documentos de patente vigentes e relacionados à tecnologia, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas. Para a tecnologia bezafibrato, foi identificado 1 documento patentário vigentes na base de patentes do INPI, como demonstrado no **Quadro 15**.

Quadro 15. Patente vigente para a tecnologia bezafibrato depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de validade	Tipo de patente
BR112017016766	Composição compreendendo um agonista fxr e fibrato, bem como uso para tratar doença hepática colestática.	Intercept Pharmaceuticals, INC. (US).	05/02/2036	Combinação de medicamentos ^a , formulação ^b .

Notas: a. Combinação de medicamentos: Uso de uma combinação de medicamentos para tratamento. b. Formulação: Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulações, etapas de processamento desde o composto "bruto" até a formulação final, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética e estabilidade/toxicidade do medicamento.

Fonte: Cortellis Inteligente⁹⁸ e INPI¹⁰¹.

Vale lembrar que, a partir do ato de concessão, configura-se o direito de exclusividade, cuja vigência é contada a partir da data do depósito do pedido, conforme o art. 40 da Lei nº 9.279/1996¹⁰³. Esse direito confere ao titular a prerrogativa de impedir que terceiros, não autorizados, produzam, utilizem, coloquem à venda, vendam ou importem produto objeto da patente, bem como processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, conforme as disposições do art. 42 da referida Lei¹⁰³.

A legislação também assegura ao titular da patente a exclusividade de exploração da tecnologia no território nacional, até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo término de sua vigência, pela desistência do titular em mantê-la, ou por decisão judicial transitada em julgado que a declare nula¹⁰⁴.

É sobretudo importante ressaltar, neste contexto, que a restrição conferida pela patente não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas. Também estão excluídos os atos voltados à produção de informações, dados e resultados de testes, com vistas à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou no exterior, para fins de exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração de sua vigência, conforme disposto nos incisos II e VII do art. 43 da Lei da Propriedade Industrial (Lei nº 9.279/1996)¹⁰³.

Relatório preliminar

APÊNDICE 3 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Tabela 16. Probabilidade de morrer por ciclo para pacientes no estado “Colangite”

Ciclo	AUDC	AUDC + bezafibrato
1	0,00%	0,07%
2	0,56%	0,11%
3	0,88%	0,04%
4	1,03%	0,24%
5	0,64%	0,28%
6	0,58%	0,49%
7	0,87%	0,36%
8	0,59%	0,00%
9	0,88%	0,28%
10	1,19%	0,29%
11	0,30%	0,29%
12	0,60%	0,43%
13	1,22%	0,57%
14	1,13%	0,04%
15	1,26%	0,87%

Legenda: AUDC - ácido ursodesoxicólico.

Fonte: adaptado de Tanaka et al (2021)⁴³.

Tabela 17. Probabilidade de morrer por ciclo para pacientes no estado “Transplante”

Ciclo	% morte
1	0,70%
2	2,12%
3	1,52%
4	1,80%
5	1,15%
6	1,68%
7	1,06%
8	1,51%
9	1,77%
10	0,97%
11	3,18%
12	5,35%
13	3,23%
14	5,19%
15	0,52%

Fonte: Adaptado de Montano-Loza et al (2024)⁴⁷

Tabela 18. Desutilidades aplicadas por estado de saúde

	Proporção de pacientes		Utilidade (média)	
	Estado "Colangite"	Estado "Transplante"		
Utilidade basal	Assintomáticos: pré-transplante	100,00%	0%	0,917
	Assintomáticos: pós-transplante	0%	100%	0,838
Desutilidade por sintomas	Coceira	48,20%	15,0%	-0,015
	Fadiga	63,40%	42,5%	-0,064
	Dor nos ossos	43,10%	33,0%	-0,099
	Icterícia	3,00%	4,0%	-0,064
	Problemas de concentração	29,50%	25,5%	-0,086
	Desconforto hepático	25,70%	9,0%	-0,05

Relatório preliminar

Tabela 19. Dados utilizados para custeio por estado

Estado: colangite biliar primária								
Braço: ácido ursodesoxicólico + bezafibrato								
Procedimento	Proporção de pacientes	Utilização por ano (média)	Utilização por ano (mín)	Utilização por ano (máx)	Custo anual (médio)	Custo anual (mínimo)	Custo anual (máximo)	Fonte
Ácido ursodesoxicólico 300 mg (comprimido)	100%	1460	1095	1460	R\$ 2.164,74	R\$ 865,05	R\$ 8.468,00	Bula - 14mg/kg/dia. Peso: IBGE - média da população acima de 30 anos (67,7kg). BPS: 29/05/2025.
Bezafibrato 400 mg (comprimido)	100%	365	365	365	R\$ 718,94	R\$ 665,61	R\$ 1.040,25	BPS. 28/05/2025.
Visita à emergência (03.01.06.009-6)	5,0%	16,6	1	28,1	R\$ 9,13	R\$ 0,55	R\$ 15,46	Gish, 2025 ⁵³ . SIGTAP.
Hospitalização (dias)	19,0%	7,3	1	40	R\$ 544,55	R\$ 50,53	R\$ 3.946,22	SIH-SUS.
Consulta com especialista (03.01.01.007-2)	100%	2,3	1	14,6	R\$ 23,00	R\$ 10,00	R\$ 146,00	Gish, 2025 ⁵³ . SIGTAP.
Hemograma completo (02.02.02.038-0)	100%	4	1	6	R\$ 16,44	R\$ 4,11	R\$ 24,66	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de bilirrubina total e frações (02.02.01.020-1)	100%	4	1	6	R\$ 8,04	R\$ 2,01	R\$ 12,06	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de fosfatase alcalina (02.02.01.042-2)	100%	4	1	6	R\$ 8,04	R\$ 2,01	R\$ 12,06	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Contagem de plaquetas (02.02.02.002-9)	100%	4	1	6	R\$ 10,92	R\$ 2,73	R\$ 16,38	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de proteínas totais e frações (02.02.01.062-7)	100%	4	1	6	R\$ 7,40	R\$ 1,85	R\$ 11,10	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) (02.02.01.064-3)	100%	4	1	6	R\$ 8,04	R\$ 2,01	R\$ 12,06	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de transaminase glutâmico-piruvica (TGP) (02.02.01.065-1)	100%	4	1	6	R\$ 8,04	R\$ 2,01	R\$ 12,06	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de gama-glutamil-transferase (gama GT) (02.02.01.046-5)	100%	4	1	6	R\$ 14,04	R\$ 3,51	R\$ 21,06	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Braço: ácido ursodesoxicólico								

Procedimento	Proporção de pacientes	Utilização por ano (média)	Utilização por ano (mínimo)	Utilização por ano (máximo)	Custo anual (médio)	Custo anual (mínimo)	Custo anual (máximo)	Fonte
Ácido ursodesoxicólico 300 mg (comprimido)	100%	1460	1095	1460	R\$ 2.164,74	R\$ 865,05	R\$ 8.468,00	Bula - 14mg/kg/dia. Peso: IBGE - média da população acima de 30 anos (67,7kg). BPS: 29/05/2025.
Hospitalização (dias)	19,0%	7,3	1	40	R\$ 544,55	R\$ 50,53	R\$ 3.946,22	SIH-SUS.
Visita à emergência (03.01.06.009-6)	11,4%	16,6	1	28,1	R\$ 20,82	R\$ 1,25	R\$ 35,24	Gish, 2025 ⁵³ . SIGTAP.
Consulta com especialista (03.01.01.007-2)	100%	2,3	1	14,6	R\$ 23,00	R\$ 10,00	R\$ 146,00	Gish, 2025 ⁵³ . SIGTAP.
Sertralina 25mg (comprimido)	48%	1095	730	1460	R\$ 581,05	R\$ 231,26	R\$ 1.114,27	BSK UK, 2018 ¹¹ . Lindor, 2021 ⁴⁵ . BPS. Bula.
Hemograma completo (02.02.02.038-0)	100%	2	1	2	R\$ 8,22	R\$ 4,11	R\$ 8,22	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de bilirrubina total e frações (02.02.01.020-1)	100%	2	1	6	R\$ 4,02	R\$ 2,01	R\$ 12,06	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de fosfatase alcalina (02.02.01.042-2)	100%	2	1	6	R\$ 4,02	R\$ 2,01	R\$ 12,06	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Contagem de plaquetas (02.02.02.002-9)	100%	2	1	6	R\$ 5,46	R\$ 2,73	R\$ 16,38	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de proteínas totais e frações (02.02.01.062-7)	100%	2	1	6	R\$ 3,70	R\$ 1,85	R\$ 11,10	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de transaminase glutamico-oxalacetica (TGO) (02.02.01.064-3)	100%	2	1	6	R\$ 4,02	R\$ 2,01	R\$ 12,06	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de transaminase glutamico-piruvica (TGP) (02.02.01.065-1)	100%	2	1	6	R\$ 4,02	R\$ 2,01	R\$ 12,06	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de gama-glutamil-transferase (gama GT) (02.02.01.046-5)	100%	2	1	6	R\$ 7,02	R\$ 3,51	R\$ 21,06	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Estado: transplante hepático								
Procedimento: transplante								

Procedimento	Proporção de pacientes	Utilização por ano (média)	Utilização por ano (mínimo)	Utilização por ano (máximo)	Custo anual (médio)	Custo anual (mínimo)	Custo anual (máximo)	Fonte
Exames para inclusão em lista de candidatos a transplante de fígado	100%	1	1	1	R\$ 2.466,00	R\$ 2.219,40	R\$ 2.712,60	SIGTAP.
Acompanhamento de pacientes no pré transplante de fígado (05.06.01.019-8)	100%	1	1	1	R\$ 135,00	R\$ 121,50	R\$ 148,50	SIGTAP.
Retirada de fígado para transplante (05.03.03.004-0)	100%	1	1	1	R\$ 2.340,00	R\$ 2.106,00	R\$ 2.574,00	SIGTAP.
Transplante de fígado (05.05.02.005-0 ou 05.05.02.006-8)	100%	1	1	1	R\$ 68.838,89	R\$ 61.955,00	R\$ 75.722,78	SIGTAP.
Acompanhamento de pacientes pós-transplante de fígado (05.06.01.011-2)	100%	1	1	1	R\$ 135,00	R\$ 121,50	R\$ 148,50	SIGTAP.

Acompanhamento: primeiro ano

Procedimento	Proporção de pacientes	Utilização por ano (média)	Utilização por ano (mínimo)	Utilização por ano (máximo)	Custo anual (médio)	Custo anual (mínimo)	Custo anual (máximo)	Fonte
Ácido ursodesoxicólico 300 mg (comprimido)	100%	1460	1095	1460	R\$ 2.164,74	R\$ 865,05	R\$ 8.468,00	Bula - 14mg/kg/dia. Peso: IBGE - média da população acima de 30 anos (67,7kg). BPS: 29/05/2025.
Tacrolimo 1mg (cápsula)	65,3%	3285	2555	4015	R\$ 2.637,84	R\$ 1.835,26	R\$ 12.584,62	Hoff, 2024. Bula: 0,10 – 0,15 mg/kg/dia. Peso: IBGE - média da população acima de 30 anos (67,7kg). BPS: 05/06/2025.
Ciclosporina 50mg (cápsula)	26,3%	2007	1249	3453	R\$ 1.975,92	R\$ 558,43	R\$ 4.749,57	Hoff, 2024 ⁵⁴ . Bula. Dose de indução (2 semanas): 10/15mg/kg/dia. Dose de manutenção: 2-6mg/kg/dia. Peso: IBGE - média da população acima de 30 anos (67,7kg). BPS: 05/06/2025.

Micofenolato de mofetila 500 mg
(comprimido)

Hoff, 2024⁵⁴. Bula: 3g/dia
administrada como 1,5g 2x ao dia.
BPS: 05/06/2025.

30,5% 2190 2190 2190 R\$ 562,68 R\$ 433,50 R\$ 3.272,96

Prednisona 5 mg (comprimido)

Hoff, 2024⁵⁴. PCDT de Transplante
hepático em adultos. 1o mês:
20mg/dia. Demais meses: 10-15
mg/dia. BPS: 05/06/2025.

30,9% 1125 790 1125 R\$ 19,81 R\$ 7,32 R\$ 344,15

Azatioprina 50 mg (comprimido)

Hoff, 2024⁵⁴. Bula. Dia 1: 5mg/kg/dia.
Manutenção: 1-4mg/kg/dia. Peso:
IBGE - média da população acima de
30 anos (67,7kg). BPS: 05/06/2025.

16,8% 1095 730 2190 R\$ 140,20 R\$ 61,32 R\$ 735,84

**Acompanhamento de pacientes pós-
transplante de fígado (05.06.01.011-2)**

SIGTAP.

100% 1 1 1 R\$ 135,00 R\$ 135,00 R\$ 135,00

**Tratamento de intercorrência pós-
transplante de fígado (05.06.02.009-6)**

Montano-Loza, 2024⁴⁷. SIGTAP.

16% 1 1 1 R\$ 61,12 R\$ 61,12 R\$ 61,12

Hospitalização (dias)

Bittermann, 2018¹⁰⁵. SIH-SUS.

30,0% 7 3 15 R\$ 824,48 R\$ 239,34 R\$ 2.336,58

Visita à emergência (quantidade)

SIGTAP.

30,0% 12 1 21,6 R\$ 39,60 R\$ 3,30 R\$ 71,28

Consulta com especialista (03.01.01.007-2)

SIGTAP

100% 12 6 24 R\$ 120,00 R\$ 60,00 R\$ 240,00

Hemograma completo (02.02.02.038-0)

PCDT de Colangite Biliar Primária^{21, 46}.
EASL, 2017²⁰. SIGTAP.

100% 12 6 18 R\$ 49,32 R\$ 24,66 R\$ 73,98

**Dosagem de bilirrubina total e frações
(02.02.01.020-1)**

PCDT de Colangite Biliar Primária^{21, 46}.
EASL, 2017²⁰. SIGTAP.

100% 12 6 18 R\$ 24,12 R\$ 12,06 R\$ 36,18

**Dosagem de fosfatase alcalina (02.02.01.042-
2)**

PCDT de Colangite Biliar Primária^{21, 46}.
EASL, 2017²⁰. SIGTAP.

100% 12 6 18 R\$ 24,12 R\$ 12,06 R\$ 36,18

Contagem de plaquetas (02.02.02.002-9)

PCDT de Colangite Biliar Primária^{21, 46}.
EASL, 2017²⁰. SIGTAP.

100% 12 6 18 R\$ 32,76 R\$ 16,38 R\$ 49,14

**Dosagem de proteínas totais e frações
(02.02.01.062-7)**

PCDT de Colangite Biliar Primária^{21, 46}.
EASL, 2017²⁰. SIGTAP.

100% 12 6 18 R\$ 22,20 R\$ 11,10 R\$ 33,30

**Dosagem de transaminase glutâmico-
oxalacética (TGO) (02.02.01.064-3)**

PCDT de Colangite Biliar Primária^{21, 46}.
EASL, 2017²⁰. SIGTAP.

100% 12 6 18 R\$ 24,12 R\$ 12,06 R\$ 36,18

**Dosagem de transaminase glutâmico-
piruvica (TGP) (02.02.01.065-1)**

PCDT de Colangite Biliar Primária^{21, 46}.
EASL, 2017²⁰. SIGTAP.

100% 12 6 18 R\$ 24,12 R\$ 12,06 R\$ 36,18

Procedimento	Proporção de pacientes	Utilização por ano (média)	Utilização por ano (mínimo)	Utilização por ano (máximo)	Custo anual (médio)	Custo anual (mínimo)	Custo anual (máximo)	Fonte
Dosagem de gama-glutamil-transferase (gama GT) (02.02.01.046-5)	100%	12	6	18	R\$ 42,12	R\$ 21,06	R\$ 63,18	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Acompanhamento: demais anos								
Ácido ursodesoxicólico 300 mg (comprimido)	100%	1095	1095	1460	R\$ 1.623,56	R\$ 865,05	R\$ 8.468,00	Bula - 14mg/kg/dia. Peso: IBGE - média da população acima de 30 anos (67,7kg). BPS: 29/05/2025.
Tacrolimo 1mg (cápsula)	65,3%	3285	2555	4015	R\$ 2.637,84	R\$ 1.835,26	R\$ 12.584,62	Hoff, 2024 ⁵⁴ . Bula: 0,10 – 0,15 mg/kg/dia. Peso: IBGE - média da população acima de 30 anos (67,7kg). BPS: 05/06/2025.
Ciclosporina 50mg (cápsula)	26,3%	2007	1249	3453	R\$ 1.975,92	R\$ 558,43	R\$ 4.749,57	Hoff, 2024 ⁵⁴ . Bula. Dose de indução (2 semanas): 10/15mg/kg/dia. Dose de manutenção: 2-6mg/kg/dia. Peso: IBGE - média da população acima de 30 anos (67,7kg). BPS: 05/06/2025.
Micofenolato de mofetila 500 mg (comprimido)	30,5%	2190	2190	2190	R\$ 562,68	R\$ 433,50	R\$ 3.272,96	Hoff, 2024 ⁵⁴ . Bula: 3g/dia administrada como 1,5g 2x ao dia. BPS: 05/06/2025.
Prednisona 5 mg (comprimido)	30,9%	1460	1460	1460	R\$ 25,71	R\$ 13,53	R\$ 446,63	Hoff, 2024 ⁵⁴ . PCDT de Transplante hepático em adultos. 1o mês: 20mg/dia. Demais meses: 10-15 mg/dia. BPS: 05/06/2025.
Azatioprina 50 mg (comprimido)	16,8%	1095	730	2190	R\$ 140,20	R\$ 61,32	R\$ 735,84	Hoff, 2024 ⁵⁴ . Bula. Dia 1: 5mg/kg/dia. Manutenção: 1-4mg/kg/dia. Peso: IBGE - média da população acima de 30 anos (67,7kg). BPS: 05/06/2025.

Acompanhamento de pacientes pós-transplante de fígado (05.06.01.011-2)	100%	1	1	1	R\$ 135,00	R\$ 135,00	R\$ 135,00	SIGTAP.
Tratamento de intercorrência pós-transplante de fígado (05.06.02.009-6)	16%	1	1	1	R\$ 61,12	R\$ 61,12	R\$ 61,12	Montano-Loza, 2024 ⁴⁷ . SIGTAP.
Hospitalização (dias)	10,0%	4	3	15	R\$ 157,04	R\$ 79,78	R\$ 778,86	Bittermann, 2018 ¹⁰⁵ . SIH-SUS.
Visita à emergência (quantidade)	10,0%	6	3	12	R\$ 6,60	R\$ 3,30	R\$ 13,20	SIGTAP.
Consulta com especialista (03.01.01.007-2)	100%	6	3	12	R\$ 60,00	R\$ 30,00	R\$ 120,00	SIGTAP
Hemograma completo (02.02.02.038-0)	100%	6	3	12	R\$ 24,66	R\$ 12,33	R\$ 49,32	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de bilirrubina total e frações (02.02.01.020-1)	100%	6	3	12	R\$ 12,06	R\$ 6,03	R\$ 24,12	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de fosfatase alcalina (02.02.01.042-2)	100%	6	3	12	R\$ 12,06	R\$ 6,03	R\$ 24,12	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Contagem de plaquetas (02.02.02.002-9)	100%	6	3	12	R\$ 16,38	R\$ 8,19	R\$ 32,76	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de proteínas totais e frações (02.02.01.062-7)	100%	6	3	12	R\$ 11,10	R\$ 5,55	R\$ 22,20	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) (02.02.01.064-3)	100%	6	3	12	R\$ 12,06	R\$ 6,03	R\$ 24,12	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) (02.02.01.065-1)	100%	6	3	12	R\$ 12,06	R\$ 6,03	R\$ 24,12	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de gama-glutamil-transferase (gama GT) (02.02.01.046-5)	100%	6	3	12	R\$ 21,06	R\$ 10,53	R\$ 42,12	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.

Tabela 20. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade

Descrição do parâmetro	Estimativa Pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Fonte
Peso médio da população (kg)	67,70	62,00	74,60	IBGE.
Custo anual: colangite (bezafibrato)	R\$ 3.541,32	R\$ 1.611,98	R\$ 13.737,37	Descrito acima.
Custo anual: colangite (AUDC)	R\$ 3.374,64	R\$ 1.178,33	R\$ 13.814,73	Descrito acima.
Custo anual: transplante (transplante)	R\$ 73.914,89	R\$ 66.523,40	R\$ 81.306,38	Descrito acima.
Custo anual: transplante (acompanhamento ano 1)	R\$ 8.924,27	R\$ 4.381,07	R\$ 33.363,43	Descrito acima.
Custo anual: transplante (acompanhamento demais anos)	R\$ 7.507,11	R\$ 4.137,01	R\$ 31.608,67	Descrito acima.
Utilidade: colangite	0,708176219	0,69199487	0,720541235	Rice, 2021 ⁴⁸ . Santos 2021 ⁵⁰ . Jansen, 2021 ⁵¹ .
Utilidade: transplante	0,672609137	0,628673053	0,71381073	Rice, 2021 ⁴⁸ . Santos 2021 ⁵⁰ . Jansen, 2021 ⁵¹ .

APÊNDICE 4 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Tabela 21. Dados utilizados para custeio por cenário

Cenário referência								
UDCA monoterapia: tratamento								
Procedimento	Proporção de pacientes	Utilização por ano (média)	Utilização por ano (mín)	Utilização por ano (máx)	Custo anual (médio)	Custo anual (mínimo)	Custo anual (máximo)	Fonte
Ácido ursodesoxicólico 50 mg (comprimido)	0,1%	6935	6570	7665	R\$ 7,45	R\$ 7,05	R\$ 8,23	Bula - 14mg/kg/dia. Peso: IBGE - média da população acima de 30 anos (67,7kg). BPS: 29/05/2025.
Ácido ursodesoxicólico 150 mg (comprimido)	21,6%	2555	2190	2555	R\$ 419,97	R\$ 359,97	R\$ 419,97	BPS: 28/05/2025.
Ácido ursodesoxicólico 300 mg (comprimido)	78,3%	1460	1095	1460	R\$ 1.694,93	R\$ 1.271,19	R\$ 1.694,93	Gish, 2025 ⁵³ . SIGTAP.
UDCA monoterapia: acompanhamento								
Procedimento	Proporção de pacientes	Utilização por ano (média)	Utilização por ano (mínimo)	Utilização por ano (máximo)	Custo anual (médio)	Custo anual (mínimo)	Custo anual (máximo)	Fonte
Visita à emergência (03.01.06.009-6)	11,4%	16,6	1	28,1	20,8164	1,254	35,2374	Gish, 2025 ⁵³ . SIGTAP.
Hospitalização (dias)	19,0%	7,3	1	40	R\$ 544,55	R\$ 74,60	R\$ 2.983,84	Bittermann, 2018 ¹⁰⁵ . SIH-SUS.
Sertralina 25mg (comprimido)	48%	1095	730	1460	R\$ 581,05	R\$ 387,37	R\$ 774,73	BSK UK, 2018 ¹¹ . Lindor, 2021 ⁴⁵ . BPS. Bula.
Consulta com especialista (03.01.01.007-2)	100%	2,3	1	14,6	R\$ 23,00	R\$ 10,00	R\$ 146,00	Gish, 2025 ⁵³ . SIGTAP.
Hemograma completo (02.02.02.038-0)	100%	2	1	2	R\$ 8,22	R\$ 4,11	R\$ 8,22	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21,46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.

Dosagem de bilirrubina total e frações (02.02.01.020-1)	100%	2	1	6	R\$ 4,02	R\$ 2,01	R\$ 12,06	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de fosfatase alcalina (02.02.01.042-2)	100%	2	1	6	R\$ 4,02	R\$ 2,01	R\$ 12,06	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Contagem de plaquetas (02.02.02.002-9)	100%	2	1	6	R\$ 5,46	R\$ 2,73	R\$ 16,38	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de proteínas totais e frações (02.02.01.062-7)	100%	2	1	6	R\$ 3,70	R\$ 1,85	R\$ 11,10	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) (02.02.01.064-3)	100%	2	1	6	R\$ 4,02	R\$ 2,01	R\$ 12,06	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de transaminase glutâmico-piruvica (TGP) (02.02.01.065-1)	100%	2	1	6	R\$ 4,02	R\$ 2,01	R\$ 12,06	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de gama-glutamil-transferase (gama GT) (02.02.01.046-5)	100%	2	1	6	R\$ 7,02	R\$ 3,51	R\$ 21,06	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.

Cenário alternativo

Bezafibrato + UDCA: tratamento

Procedimento	Proporção de pacientes	Utilização por ano (média)	Utilização por ano (mínimo)	Utilização por ano (máximo)	Custo anual (médio)	Custo anual (mínimo)	Custo anual (máximo)	Fonte
Bezafibrato 400 mg (comprimido)	100%	365	365	365	R\$ 718,94	R\$ 718,94	R\$ 718,94	BPS.
Ácido ursodesoxicólico 50 mg (comprimido)	0,1%	6935	6570	7665	R\$ 7,45	R\$ 7,05	R\$ 8,23	Bula - 14mg/kg/dia. Peso: IBGE - média da população acima de 30 anos (67,7kg). BPS: 29/05/2025.
Ácido ursodesoxicólico 150 mg (comprimido)	21,6%	2555	2190	2555	R\$ 419,97	R\$ 359,97	R\$ 419,97	Bula - 14mg/kg/dia. Peso: IBGE - média da população acima de 30 anos (67,7kg). BPS: 29/05/2025.
Ácido ursodesoxicólico 300 mg (comprimido)	78,3%	1460	1095	1460	R\$ 1.694,93	R\$ 1.271,19	R\$ 1.694,93	Bula - 14mg/kg/dia. Peso: IBGE - média da população acima de 30 anos (67,7kg). BPS: 29/05/2025.

Bezafibrato + UDCA: acompanhamento

Procedimento	Proporção de pacientes	Utilização por ano (média)	Utilização por ano (mínimo)	Utilização por ano (máximo)	Custo anual (médio)	Custo anual (mínimo)	Custo anual (máximo)	Fonte
Hospitalização (dias)	19,0%	7,3	1	40	R\$ 544,55	R\$ 74,60	R\$ 2.983,84	Bittermann, 2018 ¹⁰⁵ . SIH-SUS.
Visita à emergência (quantidade)	5%	16,6	1	5%	R\$ 9,13	R\$ 0,55	R\$ 15,46	SIGTAP.
Consulta com especialista (03.01.01.007-2)	100%	2,3	1	14,6	R\$ 23,00	R\$ 10,00	R\$ 146,00	SIGTAP
Hemograma completo (02.02.02.038-0)	100%	4	1	6	R\$ 16,44	R\$ 4,11	R\$ 24,66	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de bilirrubina total e frações (02.02.01.020-1)	100%	4	1	6	R\$ 8,04	R\$ 2,01	R\$ 12,06	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de fosfatase alcalina (02.02.01.042-2)	100%	4	1	6	R\$ 8,04	R\$ 2,01	R\$ 12,06	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Contagem de plaquetas (02.02.02.002-9)	100%	4	1	6	R\$ 10,92	R\$ 2,73	R\$ 16,38	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de proteínas totais e frações (02.02.01.062-7)	100%	4	1	6	R\$ 7,40	R\$ 1,85	R\$ 11,10	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) (02.02.01.064-3)	100%	4	1	6	R\$ 8,04	R\$ 2,01	R\$ 12,06	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de transaminase glutâmico-piruvica (TGP) (02.02.01.065-1)	100%	4	1	6	R\$ 8,04	R\$ 2,01	R\$ 12,06	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.
Dosagem de gama-glutamil-transferase (gama GT) (02.02.01.046-5)	100%	4	1	6	R\$ 14,04	R\$ 3,51	R\$ 21,06	PCDT de Colangite Biliar Primária ^{21, 46} . EASL, 2017 ²⁰ . SIGTAP.

Tabela 22. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade do impacto orçamentário por demanda aferida

Descrição do parâmetro	Limite Inferior	Limite Superior	Fonte
Projeção de população elegível: 2026	5.250	6.416	Projeção SIA-SUS.
Projeção de população elegível: 2027	5.900	7.211	Projeção SIA-SUS.
Projeção de população elegível: 2028	6.541	7.995	Projeção SIA-SUS.
Projeção de população elegível: 2029	7.296	8.918	Projeção SIA-SUS.
Projeção de população elegível: 2030	8.053	9.843	Projeção SIA-SUS.
Peso médio da população (kg)	62	74,6	IBGE.
Custo: UDCA 50mg	R\$ 1,08	R\$ 1,55	BPS.
Custo: UDCA 150mg	R\$ 0,58	R\$ 3,06	BPS.
Custo: UDCA 300mg	R\$ 0,79	R\$ 5,80	BPS.
Custo: bezafibrato 400mg	R\$ 1,82	R\$ 2,85	BPS.
Custo acompanhamento: UDCA	R\$ 493,46	R\$ 4.044,81	Descrito acima
Custo acompanhamento: beza + UDCA	R\$ 105,39	R\$ 3.266,73	Descrito acima
% não respondedores ao UDCA: ano 1	0,0513	0,0627	Cançado, 2022 ⁴⁰ .
% não respondedores ao UDCA: ano 2	0,068221	0,0833814	Cançado, 2022 ⁴⁰ .
% não respondedores ao UDCA: ano 3	0,084818	0,1036664	Cançado, 2022 ⁴⁰ .
% não respondedores ao UDCA: ano 4	0,101097	0,1235626	Cançado, 2022 ⁴⁰ .
% não respondedores ao UDCA: ano 5	0,117063	0,1430773	Cançado, 2022 ⁴⁰ .

Tabela 23. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade do impacto orçamentário pelo método epidemiológico

Descrição do parâmetro	Limite Inferior	Limite Superior	Fonte
Prevalência: CBP	0,001910%	0,040200%	Lv, 2021 ⁵⁸ .
Projeção de população elegível: 2026	19.064	17.157	Lv, 2021 ⁵⁸ . Projeção IBGE.
Projeção de população elegível: 2027	19.585	17.626	Lv, 2021 ⁵⁸ . Projeção IBGE.
Projeção de população elegível: 2028	20.098	18.088	Lv, 2021 ⁵⁸ . Projeção IBGE.
Projeção de população elegível: 2029	20.602	18.542	Lv, 2021 ⁵⁸ . Projeção IBGE.
Projeção de população elegível: 2030	21.091	18.982	Lv, 2021 ⁵⁸ . Projeção IBGE.
Custo tratamento: UDCA	R\$ 1.338,24	R\$ 2.123,12	BPS.
Custo tratamento: beza + UDCA	R\$ 2.357,16	R\$ 2.842,07	BPS.
Custo acompanhamento: UDCA	R\$ 493,46	R\$ 4.044,81	Descrito acima
Custo acompanhamento: beza + UDCA	R\$ 105,39	R\$ 3.266,73	Descrito acima
% não respondedores ao UDCA: ano 1	0,0513	0,0627	Cançado, 2022 ⁴⁰ .
% não respondedores ao UDCA: ano 2	0,068221166	0,083381426	Cançado, 2022 ⁴⁰ .
% não respondedores ao UDCA: ano 3	0,084817975	0,103666414	Cançado, 2022 ⁴⁰ .
% não respondedores ao UDCA: ano 4	0,101096644	0,123562565	Cançado, 2022 ⁴⁰ .
% não respondedores ao UDCA: ano 5	0,117063272	0,143077333	Cançado, 2022 ⁴⁰ .



Conitec

Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



Relatório

