

Brasília, DF | julho de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Elafibranor para o tratamento de pacientes com colangite biliar primária com resposta inadequada ou intolerantes ao ácido ursodesoxicólico

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

Vértice - Unifesp

Andréa da Silva Dourado

Daniele Yukari Kawakami

Nadya Lie Fattori

Daniela Oliveira de Melo

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Aramís Tupinã Alcântara de Moreira (CMTS/DGITS/SCTIE/MS)

Patentes

Munike Gonçalves Guimarães (CMTS/DGITS/SCTIE/MS)

Ana Carolina de Freitas Lopes (CMTS/DGITS/SCTIE/MS)

Perspectiva do Paciente

Marina Kuebler Silva - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

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

Adriana Prates Sacramento - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Pedro Henrique Santos Moraes - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

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

Revisão

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

Cecília Menezes Farinasso - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Rafael Poloni - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SCTIE/MS

Marco Legal

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).

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

farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

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

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

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

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

FIGURAS

Figura 1. Patogênese da Colangite Biliar Primária.....	14
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos elaborado pelo demandante.	22
Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos.	27
Figura 4. Risco de viés dos estudos incluídos avaliados pela ferramenta RoB 2.0.....	41
Figura 5. Estrutura do modelo proposto pelo demandante.	51
Figura 6. Curvas de extrapolação de acordo com distribuição paramétrica.	55
Figura 7. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística.	60
Figura 8. Análise de sensibilidade probabilística apresentada pelo demandante	60
Figura 9. Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística ajustada.	66
Figura 10. Representação gráfica da análise de sensibilidade probabilística de 10.000 simulações ajustada.	67
Figura 11. Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário ajustada.	75

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia	19
Quadro 2. Preço proposto por custo unitário	20
Quadro 3. Pergunta PICOT (população, intervenção, comparadores, "outcomes" [desfecho] e tipo de estudo) elaborada pelo demandante.....	21
Quadro 4. Pergunta PICOT (população, intervenção, comparadores, desfechos [outcomes] e tipo de estudo) ajustada pelo parecerista.	24
Quadro 5. Características dos estudos incluídos.....	28
Quadro 6. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Elafibranor 80mg versus Placebo para Colangite biliar primária (desfechos primários).	42
Quadro 7. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Elafibranor 80mg versus Placebo para Colangite biliar primária (desfechos secundários).	45
Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos pareceristas do NATS	49
Quadro 9. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário apresentado pelo demandante e comentários do parecerista	67
Quadro 10. MHT para tratamento de pessoas com CBP intolerantes ou com resposta inadequada ao ácido ursodesoxicólico	78

TABELAS

Tabela 1. Resultados para o desfecho de resposta bioquímica.	29
Tabela 2. Comparações entre os grupos de participantes para o desfecho de alteração no nível de fosfatase alcalina....	30
Tabela 3. Comparações entre os grupos de participantes para o desfecho de normalização da fosfatase alcalina.	31
Tabela 4. Comparações entre os grupos de participantes para o desfecho de alteração no nível de bilirrubina total.	32
Tabela 5. Comparações entre os grupos para o desfecho de prurido.	33
Tabela 6. Comparações entre os grupos para o desfecho de qualidade de vida.	34
Tabela 7. Comparações entre os grupos para o desfecho de fadiga.	35

Tabela 8. Comparações entre os grupos para o desfecho de dados laboratoriais e marcadores não invasivos de fibrose hepática.	36
Tabela 9. Resultados para o desfecho de eventos adversos totais.....	37
Tabela 10. Resultados para o desfecho de eventos adversos graves.	37
Tabela 11. Resultados para o desfecho de descontinuação por evento adverso.	38
Tabela 12. Resultados para o desfecho de mortalidade.	39
Tabela 13. Características basais dos pacientes incluídos no modelo	52
Tabela 14. Probabilidades de transição entre estados de saúde do componente de doença hepática.....	53
Tabela 15. Valores de AIC e BIC das distribuições paramétricas de tempo até descontinuação por qualquer causa	54
Tabela 16. Distribuição da gravidade do prurido (PBC-40) ao longo do tempo.....	55
Tabela 17. Taxas de mortalidade incrementais de acordo com estado de saúde	56
Tabela 18. Eventos adversos considerados no modelo econômico.....	56
Tabela 19. Utilidade por estado de saúde.....	57
Tabela 20. Valores de desutilidade considerados no modelo.....	57
Tabela 21. Custo por estado de saúde apresentado pelo demandante	58
Tabela 22. Custos de manejo em fim de vida por estado de saúde apresentado pelo demandante.....	58
Tabela 23. Resultados da análise de custo-utilidade apresentada pelo demandante.....	59
Tabela 24. Utilidade por estado de saúde ajustado para realidade brasileira.....	63
Tabela 25. Resultados da análise de custo-utilidade ajustada.....	63
Tabela 26. Parâmetros utilizados nas análises de sensibilidade.	63
Tabela 27. Estimativa da população da população elegível da análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante.....	69
Tabela 28. Acompanhamento das coortes em cada ano da análise de impacto orçamentário proposta pelo demandante	69
Tabela 29. Custos da análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante.....	69
Tabela 30. Difusão da tecnologia proposta pelo demandante	70
Tabela 31. Valores variados na análise de cenários proposta pelo demandante	70
Tabela 32. Análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante.....	70
Tabela 33. Resultado da análise de cenário apresentada pelo demandante	71
Tabela 34. Estimativa ajustada da população elegível.....	71
Tabela 35. Análise de impacto orçamentário ajustada	72
Tabela 36. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário ajustada	72
Tabela 37. Custo de aquisição do elafibranor	75

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO.....	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. INTRODUÇÃO	13
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	13
4.2 Diagnóstico da doença	15
4.3 Tratamento recomendado	16
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	18
5.1 Características gerais.....	18
5.2 Preço proposto para incorporação	20
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	21
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante comentadas pelo parecerista	21
6.2 Análise de evidências realizada pelo Vértice	24
6.3 Caracterização dos estudos incluídos	27
6.4 Efeitos desejáveis da tecnologia	29
6.5 Efeitos indesejáveis da tecnologia	36
6.6 Evidência complementar.....	39
6.7 Risco de viés dos estudos incluídos.....	40
6.8 Certeza geral das evidências (GRADE).....	41
6.9 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	48
7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	48
7.1 Análise crítica da avaliação econômica apresentada pelo demandante	48
7.1.1 Tecnologias comparadas e população-alvo	50
7.1.2 Características do modelo.....	50
7.1.3 Estrutura do modelo	51
7.1.4 Parâmetros utilizados	52
7.1.5 Análise de sensibilidade	59
7.1.6 Resultados.....	59
7.1.7 Limitações do modelo	61
7.1.8 Análises adicionais realizadas pelos pareceristas	62
7.2 Impacto orçamentário.....	67
7.2.1 Análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante	68
7.2.2 Análises adicionais realizadas pelos NATS	71
7.3 Custos de aquisição	75

8.	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	76
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	77
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	79
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	80
12.	DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL	80
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	81
14.	REFERÊNCIAS	82
	APÊNDICE 1 – PATENTES VIGENTES	88
	APÊNDICE 2 – METODOLOGIA DA REVISÃO SISTEMÁTICA	90
	APÊNDICE 3 – AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS	97

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório de análise crítica se refere à avaliação da incorporação do elafibranor para o tratamento de pacientes com colangite biliar primária (CBP) com resposta inadequada ou intolerantes ao ácido ursodesoxicólico (AUDC), demandada pela Beaufour Ipsen Farmacêutica LTDA. Este relatório foi elaborado pelo Vértice em colaboração com a Secretaria Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do elafibranor, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Elafibranor.

Indicação: Tratamento de pacientes com colangite biliar primária (CBP) com resposta inadequada ou intolerantes ao ácido ursodesoxicólico (AUDC).

Demandante: Beaufour Ipsen Farmacêutica LTDA.

Introdução: A 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 (PCDT) de CBP. No Sistema Único de Saúde (SUS), não há outras opções terapêuticas de segunda linha disponíveis para pacientes com CBP que apresentem resposta inadequada ou intolerância ao AUDC. Nesse contexto, o elafibranor, agonista duplo de PPAR α/δ com efeitos coleréticos e anti-inflamatórios, surge como alternativa terapêutica, já aprovada pela Anvisa para uso em combinação com AUDC ou como monoterapia, com potencial para suprir essa lacuna assistencial.

Pergunta de pesquisa: O elafibranor em monoterapia ou combinação com AUDC é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com CBP com uma resposta inadequada ou intolerantes ao AUDC?

Evidências clínicas: Foi realizada uma análise crítica com o objetivo de identificar estudos que avaliassem a eficácia e a segurança do elafibranor quando comparado ao placebo. A busca foi realizada nas bases de dados Medline (via Pubmed), Embase (via Elsevier), LILACS e Cochrane Library, em 16 de março de 2026. Ao final do processo de busca e elegibilidade, foram incluídas seis publicações referentes a dois estudos. Uma das publicações incluídas não apresentou comparador e foi considerado como evidência complementar por se tratar de uma extensão aberta de longo prazo do ECR de fase III. Devido à heterogeneidade nos tempos de seguimento reportados, não foi possível realizar meta-análise. Verificou-se que a maioria dos desfechos de eficácia (resposta bioquímica, normalização da fosfatase alcalina, alteração nos níveis de bilirrubina total, prurido, qualidade de vida, fadiga, dados laboratoriais e marcadores não invasivos de fibrose hepática) apresentaram resultados favoráveis ao elafibranor, no entanto a interpretação desses resultados requer cautela, uma vez que diversos intervalos de confiança das estimativas foram amplos, sugerindo baixa precisão, ou incluíram o valor nulo, indicando ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Uma exceção foi o desfecho de alteração nos níveis de fosfatase alcalina, no qual foi observada maior redução com o uso de elafibranor em comparação ao placebo. Em relação à segurança, embora o grupo tratado com elafibranor tenha apresentado maior risco, também não foi encontrada diferença estatisticamente significativa. A certeza geral da evidência variou de muito baixa a alta, sendo em sua maioria limitada por imprecisão e aspectos metodológicos.

Avaliação econômica: O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade por meio de modelo de Markov de 10 estados de saúde, na perspectiva do SUS, com horizonte temporal *life-time* dividido em ciclos trimestrais, para avaliar a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) do elafibranor em relação ao AUDC para o tratamento de pacientes adultos com CBP com resposta inadequada ou intolerantes ao AUDC. Como resultado, o elafibranor foi associado a uma RCUI de R\$ 661.295,00 por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ). No modelo apresentado pelo demandante foram identificadas limitações associadas a pressupostos de desfechos de saúde, ausência de ajuste de dados de utilidade, preço unitário do comparador e *double-counting* de parâmetros. Com isso, foram realizadas análises complementares ajustando parâmetros de custo e efetividade. Com os ajustes realizados pelo NATS, a RCUI obtida foi igual a R\$ 720.196,00 por AVAQ, sendo que todas as simulações da análise de sensibilidade probabilística situaram a tecnologia no quadrante de maior efetividade e maior custo incremental. Considerado um limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000,00 por AVAQ, o elafibranor não foi considerado custo-efetivo em nenhuma simulação.

Análise de impacto orçamentário: Foi realizada uma avaliação de impacto orçamentário da incorporação do elafibranor para pacientes adultos com CBP com resposta inadequada ou intolerantes ao AUDC. A população elegível

foi calculada pelo método epidemiológico utilizando dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e dados de literatura internacional. Os custos considerados foram semelhantes aos da avaliação econômica realizada. O demandante propôs uma difusão de tecnologia que variou de 30% a 70% entre o primeiro e último ano da análise. Com isso, a incorporação do elafibranor foi associada a um impacto orçamentário em cinco anos igual a R\$ 1.202.777.929. Foram realizadas análises complementares devido a preocupações relacionados ao cálculo de população e custos. Com os ajustes realizados pelo NATS, o impacto orçamentário incremental referente à incorporação do elafibranor foi igual a R\$ 296.011.115,19 em 2027 e R\$ 817.027.714,30 em 2031, chegando a R\$ 2.735.242.806,52 em cinco anos. Na análise de sensibilidade determinística, o parâmetro que mais afetou o modelo foi o preço do comprimido de elafibranor.

Recomendações internacionais: Foi realizada uma busca nas principais agências internacionais de ATS sobre o uso de elafibranor para CBP. *Canada's Drug Agency* (CDA - Canadá), *Scottish Medicines Consortium* (SMC – Escócia) e *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE – Reino Unido) recomendam o uso de elafibranor em pacientes com resposta inadequada ou intolerância ao AUCD, condicionado a critérios clínicos e acordos de preço. As decisões baseiam-se em evidências de eficácia superior ao placebo e em análises econômicas consideradas aceitáveis, apesar de haver incertezas. Não foram identificadas recomendações da *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ - Estados Unidos) e da *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services* (SBU - Suécia), e não foi possível acessar informações do *Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud* (CENETEC – México) e do *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC – Austrália).

Monitoramento de Horizonte Tecnológico: Foram identificadas cinco tecnologias potenciais para tratamento de pessoas com CBP com intolerância ou resposta inadequada ao AUCD: linafexor, saroglitazar magnésio, seladelpar, setanaxibe e CNP-104, em fases 2 ou 3 de pesquisa clínica e com designações de aprovação acelerada ou de droga órfã pela FDA ou EMA.

Patentes vigentes: Foram identificados seis documentos patentários vigentes relacionados ao elafibranor, destacando-se: BR 112012012815-9 (uso, vigência prevista até 26/11/2030) e BR112018069023-6 (uso, vigência prevista até 30/03/2037). *Para mais informações, consultar o apêndice.

Considerações finais: As evidências demonstram efeitos desejáveis em desfechos bioquímicos, especialmente na redução da fosfatase alcalina, porém os resultados para os demais desfechos de eficácia, permanecem incertos e com estimativas imprecisas. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para os desfechos de segurança, embora haja tendência de maior ocorrência de eventos adversos com o elafibranor em relação ao placebo. A certeza da evidência variou de muito baixa a alta, sendo predominantemente limitada por imprecisão e restrições metodológicas. No contexto do SUS, destaca-se a ausência de opções terapêuticas de segunda linha para pacientes com CBP com resposta inadequada ou intolerância ao AUCD, embora as evidências atuais ainda apresentem limitações importantes quanto à consistência dos benefícios clínicos. Na avaliação econômica ajustada pelo NATS, RCUI do elafibranor, quando comparado ao AUCD, foi igual a R\$ 720.196,00 por AVAQ, sendo que a tecnologia não foi considerada custo-efetiva em nenhuma das simulações ao se considerar um limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000 por AVAQ. Segundo análises complementares do NATS, a incorporação do elafibranor foi associada a um impacto orçamentário incremental em cinco anos igual a R\$ 2.735.242.806,52, com custo de aquisição variando de R\$ 314.747.265,34 até R\$ 1.077.501.781,12 entre os anos de 2027 e 2031, respectivamente.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 30/2026 foi aberta de 9/3/2026 a 19/3/2026 e recebeu cinco inscrições. A representante titular foi definida a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos, não houve representante suplente. No entanto, a representante definida não deu continuidade ao processo preparatório, sem tempo hábil para a consolidação de novas representações pela Secretaria-Executiva da Conitec. Assim, não houve participação.

Discussão do Comitê de Medicamentos na apreciação inicial: A discussão do Comitê de Medicamentos concentrou-se na gravidade da CBP no contexto brasileiro, caracterizada pelo diagnóstico frequentemente tardio e pela resposta limitada ao AUCD. Foram debatidas as evidências de eficácia do elafibranor, destacando-se a redução sustentada da fosfatase alcalina, considerado um marcador substituto de prognóstico de CBP. Também foram discutidas as

limitações dos fibratos utilizados como *off-label*, e as incertezas do uso do elafibranor quanto à demonstração de benefícios em desfechos clínicos finais, como redução da necessidade de transplante hepático e mortalidade.

Recomendação inicial da Conitec: Na 153ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 01 de julho de 2026, os membros do Comitê de Medicamentos deliberaram, por unanimidade, pela disponibilização da matéria para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do elafibranor para o tratamento de pacientes adultos com CBP com resposta inadequada ou intolerantes ao AUDC. A decisão fundamentou-se, principalmente, no elevado impacto orçamentário, incertezas relacionadas à maturidade das evidências clínica, e pelo curto período de experiência pós registro da tecnologia.

Relatório Preliminar

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 das 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.

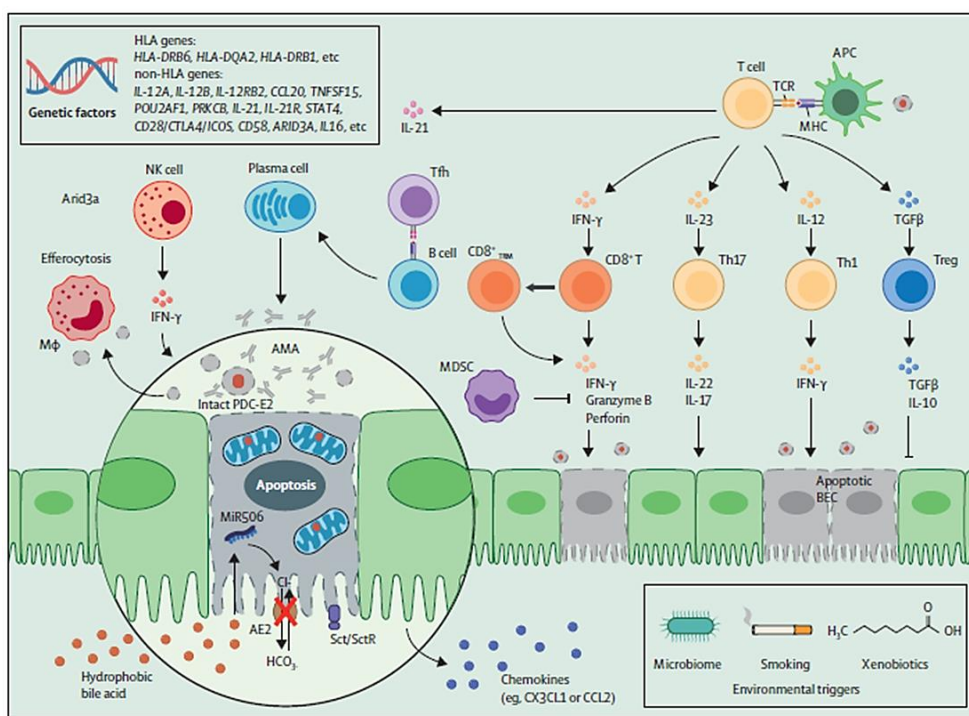


Figura 1. Patogênese da Colangite Biliar Primária.

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), seguida pela Europa (18,6 por 100.000 habitantes) e pela Região do Pacífico Ocidental (9,9 por 100.000 habitantes). Estudos epidemiológicos recentes estimam uma incidência global agrupada de CBP 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.

4.2 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 colestatícos, principalmente fosfatase alcalina (ALP) e Gama-Glutamiltransferase (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 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: 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) e 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 paucicelulares. 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.

4.3 Tratamento recomendado

O manejo da CBP requer diagnóstico precoce, terapia farmacológica baseada em evidências e estratificação de risco contínuo 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 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 os agonistas do receptor ativado por proliferador de peroxissoma (*Peroxisome proliferator-activated receptor* - PPAR agonists) ou o tratamento *off-label* com fibratos^{2, 3}.

O elafibranor (GFT-505) é um agonista duplo de PPAR α/δ , portanto, não está associado aos efeitos adversos cardíacos típicos dos ligantes de PPAR- γ . Devido à melhora observada nos marcadores de disfunção hepática, o elafibranor foi proposto para avaliação na CBP e atualmente está sendo avaliado em diversos ensaios clínicos, com doses moderadas a altas (80–120 mg/dia)¹³. Possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) desde agosto de 2025 para o tratamento da CBP, em combinação com AUCD ou como monoterapia, em adultos com resposta inadequada ou intolerantes a AUCD¹⁴.

O seladelpar (MBX-8025) é um agonista de PPAR- δ com propriedades anti-inflamatórias e coleréticas, estas últimas relacionadas ao seu envolvimento na regulação negativa da síntese de ácidos biliares e na modulação de seu transporte e metabolismo¹³. Até o momento da elaboração deste relatório, o medicamento não possui registro na Anvisa.

Os fibratos, também agonistas de PPAR, regulam diversos processos metabólicos, incluindo o metabolismo de lipídios e ácidos biliares. No Brasil, há três medicamentos dessa classe registrados na Anvisa: bezafibrato, fenofibrato e ciprofibrato¹⁵⁻¹⁷. Embora as bulas destes medicamentos não incluam a indicação para o tratamento da CBP, seu uso está documentado na literatura e previsto como *off-label* em diretrizes, como as da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH)¹⁸, bem como em *guidelines* de associações de outros países, como China⁸, Itália¹⁹ e Estados Unidos³. O bezafibrato encontra-se em avaliação para incorporação pela Conitec, tendo sido apreciado inicialmente na 149ª Reunião Ordinária, com recomendação preliminar favorável a incorporação²⁰. Até o momento da elaboração deste relatório, o processo encontra-se em andamento.

Por fim, 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)²¹ 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 Anvisa²².

As manifestações extra-hepáticas da CBP exigem abordagem específica⁹. O manejo da fadiga na CBP requer uma avaliação multifatorial, considerando possíveis 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, necessita de 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 de 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, 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 PCDT atual, publicado em 2019²³, prevê apenas o AUDC como terapia de primeira linha para CBP no SUS. Não há opções de segunda linha disponíveis para pacientes com contraindicação ou resposta inadequada ao AUDC. Nesse contexto, foi avaliada a incorporação do elafibranor como terapia de segunda linha para pacientes com CBP que possuem resposta inadequada ou intolerância ao AUDC.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

O elafibranor (GFT-505) é um agonista duplo dos receptores α/δ ativados por PPAR. A ativação de PPAR α e PPAR δ reduz a toxicidade biliar por diferentes mecanismos, incluindo diminuição da síntese e aumento da desintoxicação e do

transporte de ácidos biliares, o que contribui para menor lesão de colangiócitos e hepatócitos e melhora da colestase. Além disso, ambos exercem efeitos anti-inflamatórios por meio da modulação de vias como NF-κB e BCL6¹⁴.

Possui registro na Anvisa desde agosto de 2025, sendo indicado para o tratamento da CBP em combinação com AUDC em adultos com uma resposta inadequada ao AUDC, ou como monoterapia em adultos incapazes de tolerar o AUDC¹⁴.

Para a mesma indicação, no cenário internacional, o elafibranor recebeu registro em outubro de 2024 pela FDA²⁴ e setembro de 2024 pela *European Medicines Agency* (EMA)²⁵.

A seguir, estão descritas as principais características da tecnologia e seus aspectos regulatórios (**Quadro 1**).

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento.
Princípio ativo	Elafibranor.
Nome comercial	IQIRVO®.
Apresentação	Comprimidos revestidos de 80 mg.
Fabricante	Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.
Registro na Anvisa	169770006
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento da CBP em combinação com AUDC em adultos com uma resposta inadequada ao AUDC, ou como monoterapia em adultos incapazes de tolerar o AUDC.
Indicação proposta pelo demandante	Tratamento de pacientes adultos com CBP com uma resposta inadequada ou intolerantes ao AUDC.
Posologia e forma de administração	Uso adulto. Administração por via oral. Dose diária de 80 mg, podendo ser administrada com ou sem alimentos.
Contraindicações	Indivíduos com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente da formulação.
Cuidados e precauções	O tratamento com elafibranor requer avaliações clínicas e laboratoriais da função hepática antes do início e após o tratamento. Elafibranor não é recomendado para pacientes que possuem ou desenvolvem cirrose descompensada. Deve-se considerar a interrupção de elafibranor se o paciente progredir para insuficiência hepática moderada ou grave (Child-Pugh B ou C). A creatinofosfoquinase (CPK) deve ser avaliada antes do início e depois do tratamento com elafibranor, no qual medidas periódicas de CPK podem ser consideradas em pacientes iniciando o tratamento com elafibranor, especialmente aqueles com inibidores da HMG-CoA redutase concomitantes.

	Pacientes em tratamento com elafibranor devem ser aconselhados a relatar ao seu médico quaisquer sintomas musculares inexplicáveis, tais como dor e fraqueza. Se forem observados aumentos na CPK ou sinais e sintomas inexplicados de lesão muscular, é recomendada uma investigação da causa imediata e a interrupção do tratamento com elafibranor deve ser considerada. Pacientes devem ser informados do risco potencial para o feto se elafibranor for administrado durante a gravidez. Mulheres com potencial para engravidar devem continuar a usar método efetivo de contracepção por três semanas após a dose final de elafibranor. Antes de iniciar o tratamento com elafibranor em pacientes com potencial de engravidar, deve-se verificar se não estão grávidas. Recomenda-se que mulheres que estejam planejando engravidar busquem aconselhamento com seu médico sobre opções alternativas de tratamento. Elafibranor não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação de um médico ou cirurgião-dentista. Não há dados humanos disponíveis sobre o efeito de elafibranor na fertilidade. Não se sabe se elafibranor ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Elafibranor não é recomendado durante a lactação e por pelo menos 3 semanas após a última dose de elafibranor porque o risco ao lactente não pode ser excluído.
Eventos adversos	As reações adversas com maior frequência de relatos foram dor abdominal (11,1%), diarreia (11,1%), náusea (11,1%) e vômito (11,1%). Reação adversa à droga mais comum levando à descontinuação do tratamento foi o aumento da CPK sérica (3,7%).
Patentes vigentes	Foram identificados seis documentos patentários vigentes relacionados ao elafibranor, destacando-se: BR 112012012815-9 (uso, vigência prevista até 26/11/2030) e BR 112018069023-6 (uso, vigência prevista até 30/03/2037). *Para mais informações, consultar o apêndice 1.

Fonte: Bula do medicamento aprovada pela Anvisa¹⁴.

5.2 Preço proposto para incorporação

O demandante apresentou o preço proposto por custo unitário por comprimido correspondente (**Quadro 2**):

Quadro 2. Preço proposto por custo unitário

Apresentação	PMVG 18% ¹	Preço proposto no dossiê (PMVG 18%) ²
Elafibranor 80 mg comprimido revestido	R\$ 688,51	R\$688,50

Fonte: 1) Lista CMED²⁶ de março/2026; 2) material do demandante. Nota: CMED - frasco com 30 comprimidos R\$20.655,23.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo desse relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante sobre a eficácia e segurança do elafibranor no tratamento de pacientes com CBP com resposta inadequada ou intolerantes ao AUDC, a fim de subsidiar a avaliação quanto à sua incorporação no SUS.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante comentadas pelo parecerista

O demandante formulou a pergunta de pesquisa abaixo no formato PICOT em sua avaliação, cuja estrutura completa encontra-se detalhada no **Quadro 3**.

Pergunta: “IQIRVO® (elafibranor) em monoterapia ou combinação com AUDC é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com CBP com uma resposta inadequada ou intolerantes ao AUDC?”

Quadro 3. Pergunta PICOT (população, intervenção, comparadores, “outcomes” [desfecho] e tipo de estudo) elaborada pelo demandante.

P – População	Pacientes adultos com CBP com uma resposta inadequada ou intolerantes ao AUDC
I – Intervenção	IQIRVO® (elafibranor) em monoterapia ou combinação com AUDC
C – Comparação	Sem restrição de comparador
O – Desfechos (outcomes)	Eficácia (resposta à colestase, resposta bioquímica, normalização nos níveis de fosfatase alcalina, bilirrubinas totais, avaliação da intensidade do prurido, fadiga, dados laboratoriais e marcadores não invasivos de fibrose hepática), segurança ou QVRS.
T – Tipo de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados

Legenda: AUDC – ácido ursodesoxicólico; CBP – colangite biliar primária; QVRS – qualidade de vida relacionada à saúde.

Fonte: dossiê do demandante.

Com base na pergunta PICOT estruturada pelo demandante, foram elaboradas e aplicadas estratégias de busca sistematizadas nas seguintes bases de dados: MEDLINE, Embase, *The Cochrane Library* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). As buscas foram conduzidas até dezembro de 2025, sem aplicação de qualquer restrição quanto ao ano de publicação ou ao idioma dos estudos. As estratégias de busca foram desenvolvidas de acordo com o vocabulário controlado específico de cada base de dados consultada, contemplando descritores e termos relacionados à intervenção em estudo. Não foram inseridos comparadores na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Adicionalmente, foram realizadas buscas complementares conduzidas em *websites* de agências de ATS e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

A seleção dos estudos seguiu os critérios de elegibilidade previamente definidos, conforme detalhado a seguir:

○ Critérios de inclusão

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ECRs de fase III;
- Pacientes adultos com CBP em uso de IQIRVO® (elafibranor) em combinação com o AUDC em adultos com uma resposta inadequada ao AUDC, ou como monoterapia em adultos incapazes de tolerar o AUDC.

○ Critérios de exclusão

- Estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais comparativos ou não, estudos de fase I ou II, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos frente comparadores sem registro no Brasil e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

Em relação à pergunta de pesquisa apresentada pelo parecerista, a população e a intervenção foram consideradas adequadas. O demandante não fez a restrição de comparador, alegando que não há terapias específicas para a população de interesse de acordo com o PCDT²³ vigente. Sobre a descrição dos desfechos, as Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos²⁷ recomendam evitar o uso de termos gerais como “segurança” e “eficácia”. Dessa forma, os desfechos foram descritos de maneira mais detalhada, sendo ainda classificados em desfechos primários e secundários. A **Figura 2** apresenta o fluxograma PRISMA de seleção dos estudos pelo demandante.

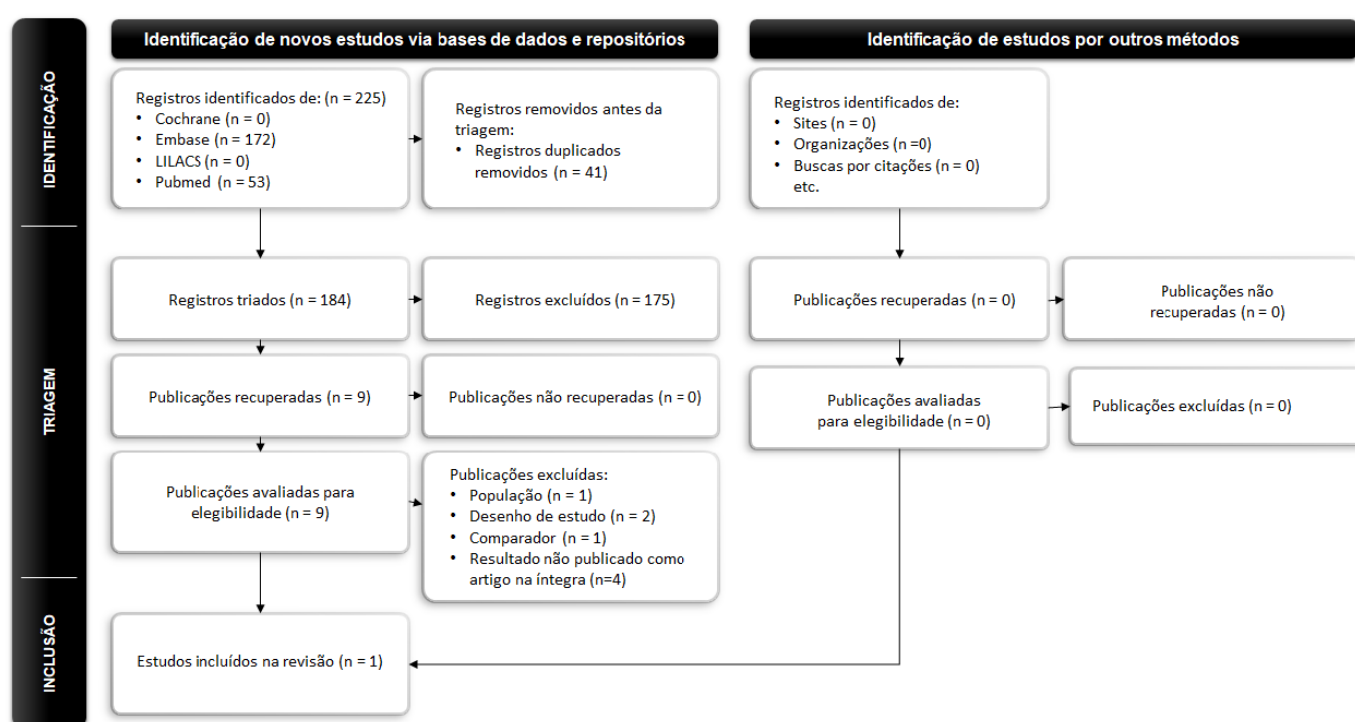


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos elaborado pelo demandante.

Fonte: dossiê do demandante (pág. 38).

A busca resultou na identificação total de 225 publicações. Após a exclusão das duplicatas (n= 41) e leitura de título e resumo (n= 184), a aplicação dos critérios de elegibilidade resultou na seleção de nove estudos para leitura de texto completo. Apenas um estudo, Kowdley et al., 2024²⁸, um ECR de fase III, controlado por placebo e denominado estudo ELATIVE, foi incluído pelo demandante em sua revisão sistemática.

O demandante cumpriu os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Além disso, adotou metodologia adequada ao empregar dois revisores independentes nas etapas de seleção e extração dos dados, com consulta a um terceiro revisor para a resolução de eventuais divergências, assegurando maior confiabilidade ao processo de revisão.

A análise dos dados apresentada pelo demandante mostrou-se limitada à descrição dos resultados do estudo ELATIVE²⁸, sem a realização de análises quantitativas adicionais. Nesse sentido, a condução de medidas de efeito, como o cálculo de risco relativo (RR) e seus respectivos intervalos de confiança (IC), poderia ter contribuído para uma interpretação mais robusta e comparativa dos achados, em consonância com boas práticas metodológicas em avaliação de tecnologias em saúde²⁷.

A abordagem adotada para avaliação do rigor metodológico, por meio da ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0)²⁹, bem como para a avaliação da certeza de evidência, utilizando o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)³⁰ foi considerada adequada.

Adicionalmente, o demandante informa que tais avaliações também foram conduzidas por dois revisores independentes, com consulta a um terceiro para resolução de eventuais divergências. Não obstante, teria sido desejável que o demandante explicitasse de forma mais clara os critérios adotados para a priorização dos seis desfechos considerados nessas avaliações, tendo em vista que, na estrutura PICOT apresentada, foram inicialmente definidos nove desfechos. A ausência dessa justificativa pode comprometer a transparência do processo de seleção dos desfechos. Além disso, o demandante apresentou resultados para diversos desfechos secundários relatados no ECR de fase III, os quais não haviam sido listados previamente e não foram integralmente abordados na presente análise.

O dossiê apresenta quatro estudos³¹⁻³⁴ como evidências complementares, os quais não respondem diretamente à pergunta de pesquisa e tratam-se de resumos sem publicação de artigos completos. Dentre esses, o estudo Kowdley et al., 2024³¹ não foi considerado na análise do Vértice, uma vez que o material suplementar do estudo ELATIVE²⁸ indica que as análises dos escores para CBP não foram plenamente validadas, configurando-se como exploratórias. O estudo Kugelmas, 2024³², por sua vez, consistiu em análise secundária de marcadores de função renal (creatinina sérica, cistatina C e taxa de filtração glomerular estimada), não sendo incluído por não contemplar desfechos previamente definidos como de interesse. O resumo Levy et al., 2024³³ foi caracterizado como uma análise de subgrupo e, portanto, não considerado, tendo em vista que o estudo principal já havia sido incluído, de modo a evitar duplicidade de informações. Por fim,

Prendergast et al., 2025³⁴, foi o único dentre os estudos complementares incorporado à revisão sistemática conduzida pelo Vértice.

6.2 Análise de evidências realizada pelo Vértice

Foram propostos alguns ajustes na pergunta PICOT elaborada pelo demandante:

- Comparador: atualmente, o único medicamento incorporado ao SUS para o tratamento de CBP é o AUDC. Tendo em vista a pergunta de pesquisa, a população para a qual a tecnologia está em avaliação é a de pacientes com resposta inadequada ou intolerância ao AUDC. Nesse sentido, considerando que não há medicamentos incorporados que atendam essa população, o comparador da perspectiva SUS seria o placebo. Vale ressaltar que existem outros medicamentos usados como uma “segunda linha” de tratamento (seladelpar e ácido obeticólico), utilizados quando há resposta incompleta ou intolerância ao AUDC, mas até o momento não possuem registro sanitário no país;
- Desfechos: inclusão de descrição mais detalhada dos desfechos de segurança e priorização dos desfechos entre primários e secundários, seguindo a recomendação das Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos²⁷;
- Ampliação do delineamento dos estudos.

Os ajustes propostos podem ser verificados no quadro abaixo (**Quadro 4**).

Pergunta: “O elafibranor em monoterapia ou combinação com AUDC é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com CBP com uma resposta inadequada ou intolerantes ao AUDC?”

Quadro 4. Pergunta PICOT (população, intervenção, comparadores, desfechos [outcomes] e tipo de estudo) ajustada pelo parecerista.

	Demandante	Parecerista
População	Pacientes adultos com CBP com uma resposta inadequada ou intolerantes ao AUDC.	Adequado.
Intervenção (tecnologia)	IQIRVO® (elafibranor) em monoterapia ou combinação com AUDC.	Adequado.
Comparador	Sem restrição de comparador.	Placebo, podendo estar associado ao AUDC.
Desfechos (Outcomes)	Eficácia (resposta à colestase, resposta bioquímica, normalização nos níveis de fosfatase alcalina, bilirrubinas totais, avaliação da intensidade do prurido, fadiga, dados laboratoriais e marcadores não invasivos de fibrose hepática), segurança ou QVRS.	Primários: resposta bioquímica, alteração dos níveis de fosfatase alcalina e bilirrubina total, prurido e eventos adversos totais. Secundários: Qualidade de vida, fadiga, dados laboratoriais e marcadores não invasivos de fibrose hepática, eventos adversos graves, descontinuação por eventos adversos e mortalidade.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados (ECRs) e/ou estudos observacionais*

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** CBP - Colangite Biliar Primária; AUDC - ácido ursodesoxicólico e QVRS – qualidade de vida relacionado a saúde. (*) Hierarquia dos tipos de estudos: ECRs, grandes estudos emulados, coortes prospectivas, coortes retrospectivas ou transversais. Serão considerados apenas estudos observacionais comparativos.

Os critérios para a seleção estão indicados a seguir:

○ **Critérios de inclusão**

- a) **População:** foram incluídos estudos que avaliam indivíduos adultos, de qualquer sexo, diagnosticados com CBP, definidos de acordo com critérios histológicos, bioquímicos e/ou sorológicos. Foram admitidos estudos cuja população consistisse em pacientes com CBP que apresentassem resposta inadequada ou intolerante ao AUDC;
- b) **Intervenção:** considerou-se o elafibranor, na dose de 80 mg por dia, administrado em associação ao AUDC ou em monoterapia como segunda linha de tratamento;
- c) **Comparadores:** foi considerado como comparador o placebo podendo estar associado ou não ao AUDC, refletindo o padrão de cuidado disponível no SUS e a comparação com a intervenção em segunda linha de tratamento.

d) **Desfechos:**

Primários: resposta bioquímica (considerando: resposta bioquímica, resposta ao tratamento, resposta à colestase), alteração dos níveis de fosfatase alcalina e bilirrubina total, prurido e eventos adversos totais.

Secundários: qualidade de vida, fadiga, dados laboratoriais e marcadores não invasivos de fibrose hepática, eventos adversos graves, descontinuação por eventos adversos e mortalidade.

- e) **Tipos de estudos:** revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ECRs e/ou estudos observacionais, considerando a hierarquia: revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ECRs, grandes estudos emulados, coortes prospectivas, coortes retrospectivas ou transversais. Foram considerados apenas estudos observacionais comparativos.

○ **Critérios de exclusão:**

- (a) Síndromes de sobreposição à 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 elafibranor;
- (d) Revisões da literatura, diretrizes, protocolos, editoriais, cartas ao editor, opiniões, comentários, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica;
- (e) Estudos redigidos em idiomas diferentes do português, espanhol e inglês.

Na análise dos dados, para os desfechos contínuos, foi calculada a diferença de médias (DM) entre os dois pontos (da linha de base e do resultado ao final do acompanhamento) para cada grupo de tratamento associado com intervalos de confiança de 95% (IC95%). Para os desfechos binários, foi calculado o risco relativo (RR), considerando uma análise

intention-to-treat (ITT), também associado ao IC95%. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software RStudio®.

A partir da pergunta PICOT, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via PubMed); EMBASE (via Elsevier); *Cochrane Central*; e LILACS. A busca foi conduzida em 16/03/2026, por dois pesquisadores independentes, sem restrições para comparadores, desfechos e tipos de estudo. O **apêndice 2**, detalha as estratégias de busca utilizadas para identificar as evidências e a comparação do número de publicações encontradas pelo demandante e o Vértice. Além disso, o **apêndice 2** contém a lista das publicações excluídas e o motivo da exclusão.

Foram identificadas 293 publicações e, após exclusão das duplicatas (n = 80) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 46 publicações foram selecionadas para avaliação por texto completo. Após a leitura dos textos completos, foram incluídas seis publicações, referentes a dois estudos, sendo cinco publicações consideradas nas análises quantitativas da revisão sistemática e um resumo incluído como evidência complementar. No fluxograma de seleção dos estudos (**Figura 3**), encontram-se sintetizados os resultados do processo de elegibilidade, bem como as referências excluídas após a leitura dos textos completos, acompanhados de seus respectivos motivos de exclusão. Todo o processo de elegibilidade foi realizado por dois pesquisadores independentes.

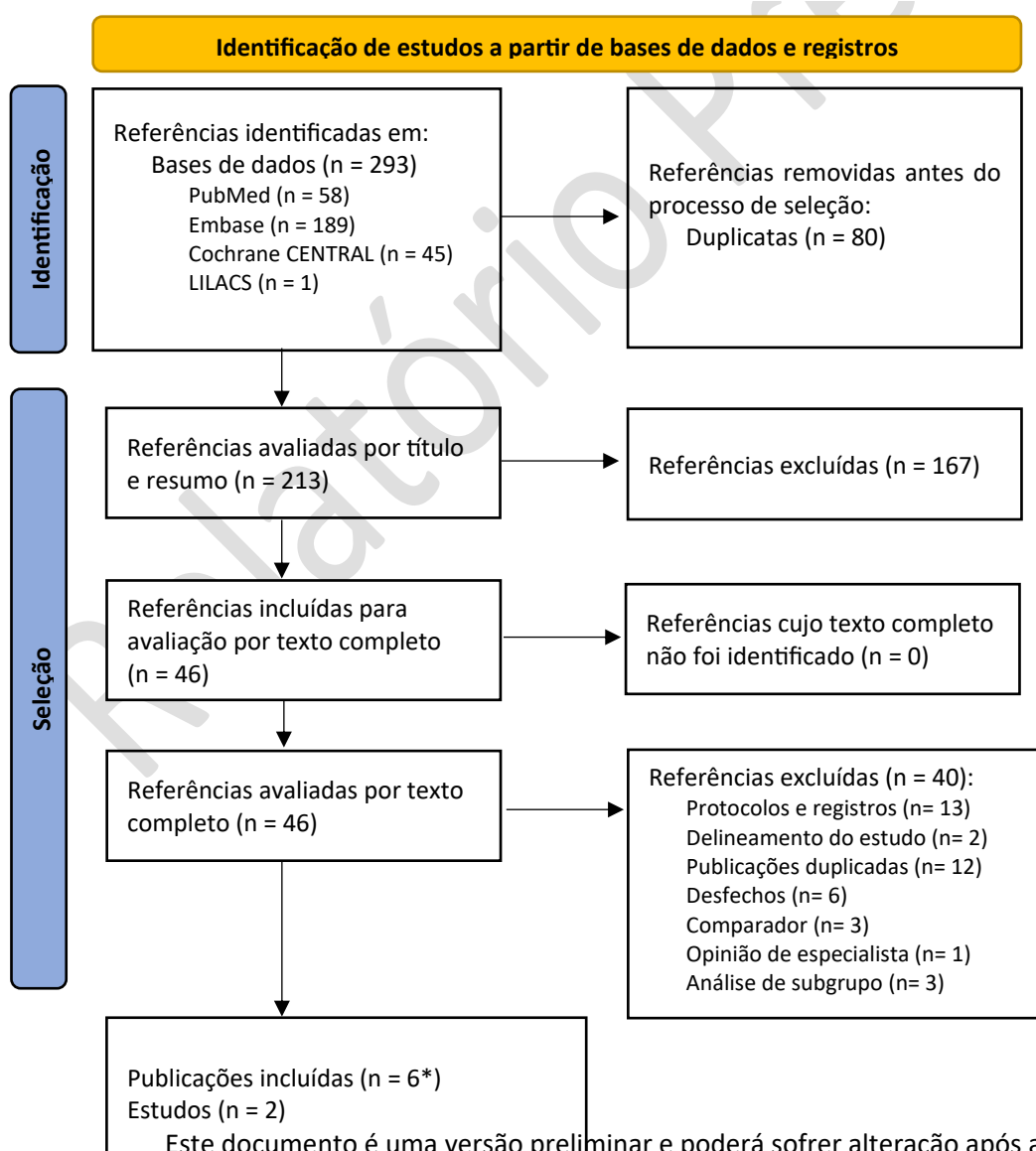


Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos.

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** (*) Cinco publicações consideradas nas análises quantitativas da revisão sistemática e um resumo incluído como evidência complementar.

6.3 Caracterização dos estudos incluídos

Foram incluídas seis publicações referentes a dois ECRs, que avaliaram a eficácia e segurança do elafibranor com base nos desfechos de interesse definidos. Dentre essas, cinco publicações foram consideradas nas análises quantitativas da revisão sistemática, por compararem o elafibranor ao placebo em associação ao AUDC. Adicionalmente, uma publicação de extensão aberta do estudo ELATIVE foi incluída como evidência complementar, uma vez que todos os pacientes nesse seguimento de três anos receberam exclusivamente o elafibranor, sem a presença de um grupo comparador.

Os estudos incluídos contemplaram pacientes com resposta inadequada ou intolerância à terapia com AUDC. O ECR publicado por Schattenberg et al. (2021)³⁵, definiu resposta incompleta ao AUDC como níveis de fosfatase alcalina $\geq 1,67$ vezes o limite superior da normalidade. De modo semelhante, o ECR publicado por Kowdley et al. (2024)²⁸, adotou como critérios de inclusão participantes com nível de fosfatase alcalina pelo menos 1,67 vezes superior ao limite superior da normalidade e um nível de bilirrubina total não superior a duas vezes o limite superior da normalidade. Nesse estudo, a intolerância foi definida como ocorrência de efeitos secundários inaceitáveis. Em todos os casos, o elafibranor foi administrado na dose de 80 mg, uma vez ao dia. O total de participantes incluídos nos ECRs de fase II e III foi de 206, sendo a média de idade ponderada de 57,6 anos com desvio padrão de 8,6. As principais características dos estudos encontram-se detalhadas no **Quadro 5**.

Não foi possível conduzir metanálises para a sumarização dos resultados em razão da heterogeneidade entre os estudos quanto aos tempos de seguimento e às definições dos desfechos avaliados.

Quadro 5. Características dos estudos incluídos.

Autor, ano	Tipo de estudo	Amostra	Idade média (SD) em anos	Sexo Feminino	Intervenção	Comparador	Tempo de seguimento	Centro	Desfechos avaliados
Bowlus, 2024 ³⁶	Resumo – ECR fase III	161 participantes	NI	NI	Elafibranor 80mg Uma vez ao dia (n= 108)	Placebo associado a AUDC (n= 53)	78 semanas	Multicêntrico	Resposta bioquímica; alteração dos níveis de fosfatase alcalina e bilirrubina total
Jones, 2025 ³⁷	Resumo – ECR fase III	161 participantes	57,1 ± 8,7	96%	Elafibranor 80mg Uma vez ao dia (n= 108)	Placebo associado a AUDC (n= 53)	52 semanas	Multicêntrico	Fadiga
Kowdley, 2024 ²⁸	ECR fase III	161 participantes	57,1 ± 8,7	96%	Elafibranor 80mg Uma vez ao dia (n= 108)	Placebo associado a AUDC (n= 53)	52 semanas	Multicêntrico	Resposta bioquímica; alteração dos níveis de fosfatase alcalina e bilirrubina total; prurido; eventos adversos totais; qualidade de vida; fadiga; dados laboratoriais e marcadores não invasivos de fibrose hepática; eventos adversos graves; descontinuação por eventos adversos; mortalidade
Mayo, 2025 ³⁸	Resumo – ECR fase III	161 participantes	NI	NI	Elafibranor 80mg Uma vez ao dia (n= 108)	Placebo associado a AUDC (n= 53)	104 semanas	Multicêntrico	Dados laboratoriais e marcadores não invasivos de fibrose hepática
Schattenberg, 2021 ³⁵	ECR fase II	45 participantes *	59,1 ± 8,15	96%	Elafibranor 80mg Uma vez ao dia (n= 15)	Placebo associado a AUDC (n= 15)	12 semanas	Multicêntrico	Resposta bioquímica; alteração dos níveis de fosfatase alcalina; alteração dos níveis de bilirrubina total; prurido; eventos adversos totais; qualidade de vida; fadiga; dados laboratoriais e marcadores não invasivos de fibrose hepática; eventos adversos graves; descontinuação por eventos adversos; mortalidade
Evidência complementar									
Prendergast, 2025 ³⁴	Resumo – Extensão aberta do ECR fase III	138 participantes	NI	NI	Elafibranor 80mg Uma vez ao dia (n= 138)	Sem comparador	156 semanas (3 anos)	Multicêntrico	Resposta bioquímica; alteração dos níveis de fosfatase; qualidade de vida; dados laboratoriais e marcadores não invasivos de fibrose hepática

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** ECR – ensaio clínico randomizado; NI – não informado; AUDC - ácido ursodesoxicólico. **Nota:** (*) Total de participantes do estudo; no relatório foram considerados apenas os grupos de interesse (elafibranor 80 mg e placebo).

6.4 Efeitos desejáveis da tecnologia

o Resposta bioquímica

Três publicações avaliaram esse desfecho: dois ECRs^{28, 35} e um resumo³⁶ subsequente de um desses estudos. As definições de resposta bioquímica adotadas pelos estudos estão apresentadas no **apêndice 2, quadro 2.3**. Devido à heterogeneidade nos tempos de seguimento reportados, não foi possível realizar uma meta-análise.

O ECR publicado por Schattenberg et al. (2021)³⁵, com 30 participantes (15 no grupo elafibranor 80 mg e 15 no grupo placebo), relatou resultados em 12 semanas. O desfecho de resposta bioquímica foi alcançado em 66,7% (n=10/15) dos pacientes do grupo elafibranor e em 6,67% (n=1/15) do grupo placebo, correspondendo a um RR de 10 (IC95%: 1,46 a 68,69). Este resultado indica que os pacientes tratados com elafibranor tiveram 10 vezes mais chance de alcançar a resposta bioquímica em comparação ao placebo. No entanto, IC95% é muito amplo, sugerindo baixa precisão da estimativa, o que pode ser explicado pelo tamanho amostral pequeno. Assim, há incerteza sobre o tamanho real do efeito.

O ECR de fase III, conduzido por Kowdley et al. (2024)²⁸, incluiu 161 participantes (108 no grupo elafibranor e 53 no grupo placebo) e reportou esse desfecho em 52 semanas. A resposta bioquímica foi alcançada em 50,9% (n=55/108) dos pacientes tratados com elafibranor, em comparação a 3,8% (n=2/53) no grupo placebo, resultando em um RR de 13,49 (IC95%: 3,42 a 53,22). Este achado indica que os pacientes tratados com elafibranor tiveram cerca de 13,5 vezes mais chance de alcançar a resposta bioquímica em comparação ao placebo. Contudo, o IC95% é amplo, sugerindo precisão limitada e, consequentemente, incerteza quanto ao tamanho do efeito. A diferença absoluta foi de 47 pontos percentuais (IC95%: 32 a 57; P<0,001).

O resumo³⁶ analisou a população do ECR de fase III com seguimento de 78 semanas. Considerando a ausência de manejo adequado dos dados faltantes e o risco de perdas desequilibradas entre os grupos, a análise por intenção de tratar (ITT) não é recomendada. Dessa forma, os resultados para esse tempo de seguimento foram descritos de forma narrativa. Nesse contexto, o desfecho foi observado em 70,4% (n=19/27) dos pacientes do grupo elafibranor e em 0% (n=0/13) no grupo placebo.

A **Tabela 1** apresenta as proporções de pacientes que atingiram o desfecho, bem como a comparação entre os grupos de tratamento.

Tabela 1. Resultados para o desfecho de resposta bioquímica.

Autor, ano	Tempo de seguimento (semanas)	Número de pacientes que alcançaram resposta bioquímica - n/N (%)		Comparação entre os grupos: RR (IC95%)
		Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs Placebo
Schattenberg, 2021 ³⁵	12	10/15 (66,7%)	1/15 (6,67%)	10 (1,46 a 68,69)
Kowdley, 2024 ²⁸	52	55/108 (50,9%)	2/53 (3,8%)	13,49 (3,42 a 53,22)
Bowlus, 2024 ³⁶	78	19/27 (70,4%)	0/13 (0%)	-

Fonte: Elaborado pelo Vértice. **Legenda:** n – proporção de pacientes que apresentaram resposta bioquímica; N – população total por grupo; RR – Risco Relativo; IC – intervalo de confiança.

○ Alteração no nível de fosfatase alcalina

Três publicações avaliaram esse desfecho: dois ECRs^{28, 35} e um resumo³⁶ subsequente de um deles. Devido à heterogeneidade nos tempos de seguimento reportados, não foi possível realizar uma meta-análise.

O ECR publicado por Schattenberg et al. (2021)³⁵, com 30 participantes (15 no grupo elafibranor 80 mg e 15 no grupo placebo) apresentou resultados para 12 semanas. A variação relativa média ($\pm$ DP) foi de -48,3% ($\pm$ 14,8) no grupo tratado com elafibranor e de 3,2% ($\pm$ 14,8) no grupo placebo, resultando em uma diferença entre os grupos de -51,5% ($\pm$ 5,4), com um IC95% de -62,10 a -40,91. Esses resultados indicam uma redução mais acentuada da fosfatase alcalina no grupo elafibranor em comparação ao placebo.

O ECR de fase III, Kowdley et al. (2024), analisou 141 participantes (94 no grupo elafibranor e 47 no grupo placebo) para esse desfecho em 52 semanas. A DM (IC95%) em relação à linha de base foi de -117 U/L (-134,4 a -99,6) no grupo elafibranor e de -5,3 U/L (-30,4 a 19,7) no grupo placebo, resultando em uma diferença entre os grupos de -111,7 U/L (-142 a -81,3). Esses achados reforçam uma maior redução da fosfatase alcalina associada ao uso de elafibranor. A diferença absoluta foi de -40,6 pontos percentuais (IC95%: -47,8 a -33,5).

Adicionalmente, o resumo³⁶ avaliou a população do ECR de fase III com seguimento de 78 semanas. A variação média da fosfatase alcalina entre o valor basal e a semana 78 foi de -135,3 U/L nos participantes que receberam elafibranor (n=26), em comparação a 31,0 U/L no grupo placebo (n=12), sugerindo manutenção do efeito ao longo do tempo.

A **Tabela 2** apresenta os resultados para esse desfecho.

Tabela 2. Comparações entre os grupos de participantes para o desfecho de alteração no nível de fosfatase alcalina.

Autor, ano	Tempo de seguimento (semanas)	Medida	Grupo		Comparação entre os grupos
			Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs Placebo
Schattenberg, 2021 ³⁵	12	Variação relativa média% ($\pm$ DP)	-48,3% ($\pm$ 14,8)	3,2% ($\pm$ 14,8)	-51,5% ($\pm$ 5,4)
Kowdley, 2024 ²⁸	52	DM (IC95%)	- 117 U/L (-134,4 a -99,6)	-5,3 U/L (-30,4 a 19,7)	-111,7 U/L (-142 a -81,3)
Bowlus, 2024 ³⁶	78	Variação média	-135,3 U/L	31,0 U/L	-

Fonte: Elaborado pelo Vértice. **Legenda:** DM – diferença média; DP – desvio padrão; IC – intervalo de confiança; U/L – unidade por litro.

Essas mesmas três publicações^{28, 35, 36} também avaliaram a normalização da fosfatase alcalina.

O ECR publicado por Schattenberg et al. (2021)³⁵, com 30 participantes (15 no grupo elafibranor 80 mg e 15 no grupo placebo), relatou resultados para 12 semanas. O desfecho de normalização da fosfatase alcalina foi alcançado em 13,3% (n=2/15) dos pacientes do grupo elafibranor e em 0% (n=0/15) do grupo placebo, correspondendo a um RR de 5,0 (IC95%: 0,26 a 96,13). Esse resultado sugere que os pacientes tratados com elafibranor tiveram cinco vezes mais chance de alcançar a normalização em comparação aos tratados com placebo, contudo, o IC95% é muito amplo, sugerindo baixa precisão estatística, o que pode ser explicado pelo tamanho amostral pequeno. Assim, há incerteza sobre a magnitude do efeito.

O ECR de fase III, Kowdley et al. (2024)²⁸, incluiu 161 participantes (108 no grupo elafibranor e 53 no grupo placebo) e reportou esse desfecho em 52 semanas. A normalização foi alcançada em 14,8% (n=16/108) dos pacientes tratados com elafibranor, em comparação a 0% (n=0/53) no grupo placebo, resultando em um RR de 16,35 (IC95%: 1,0 a 267,39). Embora o resultado sugira maior chance de normalização com elafibranor, o IC95% é muito amplo, refletindo imprecisão significativa e incerteza quanto ao tamanho real do efeito. A diferença absoluta foi de 15 pontos percentuais (IC95%: 6 a 23; P=0,002).

O resumo³⁶ analisou uma subamostra do ECR de fase III com seguimento de 78 semanas. Considerando a ausência de manejo adequado dos dados faltantes e o risco de perdas desequilibradas entre os grupos, a análise por ITT não é recomendada. Dessa forma, os resultados para esse tempo de seguimento foram descritos de forma narrativa. Nesse contexto, o desfecho foi observado em 18,51% (n=5/27) dos pacientes do grupo elafibranor e em 0% (n=0/13) no grupo placebo.

A **Tabela 3** apresenta as proporções de pacientes que atingiram o desfecho, bem como a comparação entre os grupos de tratamento.

Tabela 3. Comparações entre os grupos de participantes para o desfecho de normalização da fosfatase alcalina.

Autor, ano	Tempo de seguimento (semanas)	Número de pacientes que alcançaram normalização da fosfatase alcalina- n/N (%)		Comparação entre os grupos: RR (IC95%)
		Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs Placebo
Schattenberg, 2021 ³⁵	12	2/15 (13,3%)	0/15 (0%)	5,0 (0,26 a 96,13)
Kowdley, 2024 ²⁸	52	16/108 (14,8%)	0/53 (0%)	16,35 (1,0 a 267,39)
Bowlus, 2024 ³⁶	78	5/27 (18,51%)	0/13 (0%)	-

Fonte: Elaborado pelo Vértice. **Legenda:** n – proporção de pacientes que apresentaram normalização da fosfatase alcalina; N – população total por grupo; RR – Risco Relativo; IC – intervalo de confiança.

o **Alteração nos níveis de bilirrubina total**

Novamente, três publicações avaliaram esse desfecho: dois ECRs^{28, 35} e um resumo³⁶ subsequente de um deles. A heterogeneidade nos tempos de seguimento impossibilitou a realização de meta-análise.

O ECR publicado por Schattenberg et al. (2021)³⁵, com 30 participantes (15 no grupo elafibranor 80mg e 15 no grupo placebo), apresentou resultados em 12 semanas. A DM (± DP) em relação à linha de base foi de -0,2 (± 6,5) no grupo tratado com elafibranor e de 0 (± 5,2) no grupo placebo, resultando em uma diferença entre os grupos de -0,2 (± 2,15), com IC95%: -4,6 a 4,2. Esse resultado sugere ausência de diferença relevante entre os grupos para esse desfecho.

O ECR de fase III, Kowdley et al. (2024)²⁸, avaliou 140 participantes (93 no grupo elafibranor e 47 no grupo placebo) para esse desfecho em 52 semanas. A DM (IC95%) em relação à linha de base foi de -0,1 µmol/L (-1,0 a 0,7) no grupo tratado com elafibranor e de 1,1 µmol/L (-0,1 a 2,4) no grupo placebo, resultando em uma diferença entre os grupos de -1,2 µmol/L (-2,7 a 0,3). O IC95% inclui o valor nulo, dessa forma o resultado não é estatisticamente significativo, indicando ausência de diferença entre os grupos.

O resumo³⁶ baseado uma subamostra do ECR de fase III com seguimento de 78 semanas, mostrou uma variação média de bilirrubina total de -1,2 µmol/L no grupo elafibranor (n=25), enquanto o grupo placebo apresentou um aumento de 3,1 µmol/L (n=12). Esses resultados sugerem uma possível tendência de redução da bilirrubina total com o uso de elafibranor ao longo do tempo; no entanto, deve ser interpretado com cautela devido ao caráter descritivo da análise, ao pequeno tamanho amostral e às limitações metodológicas associadas ao resumo.

A **Tabela 4** apresenta os resultados para o desfecho de alteração no nível de bilirrubina total.

Tabela 4. Comparações entre os grupos de participantes para o desfecho de alteração no nível de bilirrubina total.

Autor, ano	Tempo de seguimento (semanas)	Medida	Grupo		Comparação entre os grupos
			Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs Placebo
Schattenberg, 2021 ³⁵	12	DM (± DP)	-0,2 (± 6,5)	0 (± 5,2)	-0,2 (± 2,15)
Kowdley, 2024 ²⁸	52	DM (IC95%)	-0,1 µmol/L (-1,0 a 0,7)	1,1 µmol/L (-0,1 a 2,4)	-1,2 µmol/L (-2,7 a 0,3)
Bowlus, 2024 ³⁶	78	Variação média	-1,2 µmol/L	3,1 µmol/L	-

Fonte: Elaborado pelo Vértice. **Legenda:** DM – diferença média; DP – desvio padrão; IC – intervalo de confiança; U/L – unidade por litro.

o **Prurido**

Dois ECRs^{28, 35} avaliaram esse desfecho. As definições de prurido adotados pelos estudos estão apresentadas no **apêndice 2, quadro 2.4**. Devido à heterogeneidade nos tempos de seguimento reportados, não foi possível realizar uma meta-análise.

O ECR de fase II, publicado por Schattenberg et al. (2021)³⁵, incluiu 30 participantes (15 no grupo elafibranor 80mg e 15 no grupo placebo) e apresentou resultados para 12 semanas. Nesse estudo, dois participantes do grupo placebo apresentaram episódios de prurido grave, enquanto nenhum caso foi observado no grupo tratado com elafibranor, resultando em um RR de 0,2 (IC95%: 0,01 a 3,85). Apesar de sugerir um possível efeito favorável ao tratamento, o IC95% inclui o valor de nulidade, indicando ausência de significância estatística e elevada imprecisão da estimativa, provavelmente relacionada ao pequeno número de eventos. De forma exploratória, o estudo apresentou proporção de pacientes conforme a evolução na pontuação *visual analogue scale* (VAS). No grupo elafibranor (n=14), cerca de 36% dos participantes apresentaram melhora, 42% permaneceram estáveis e 22% apresentaram piora. Já no grupo placebo (n=15), 20% apresentaram melhora, 52% mantiveram-se estáveis e 28% apresentaram piora.

O ECR de fase III, Kowdley et al. (2024)²⁸, avaliou esse desfecho em dois tempos distintos, utilizando a *Worst Itch Numeric Rating Scale* (WI-NRS), uma escala com pontuações que variam de 0 a 10, em que 0 representa ausência de prurido e 10 corresponde ao pior prurido imaginável. Em 24 semanas, foram analisados 53 participantes (37 no grupo elafibranor e 16 no grupo placebo). A diferença entre as médias ajustadas foi de -1,60 para o grupo tratado com elafibranor e de -1,26 para o grupo placebo, resultando em uma diferença entre os grupos de -0,34 (IC95%: -1,49 a 0,80). Em 52 semanas, foram analisados dados de 44 participantes (32 no grupo elafibranor e 12 no grupo placebo), as diferenças foram de -1,93 e -1,15, respectivamente, resultando em uma diferença entre os grupos de -0,78 (IC95%: -1,99 a 0,42). Em ambos

os tempos avaliados, as estimativas favorecem o grupo tratado com elafibranor, no entanto, os IC95% incluem o valor de nulidade, indicando ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos comparados.

A **Tabela 5** apresenta os resultados para o desfecho de prurido.

Tabela 5. Comparações entre os grupos para o desfecho de prurido.

Autor, ano	Tempo de seguimento (semanas)	Avaliação	Grupo		Medida	Comparação entre os grupos
			Elafibranor	Placebo		Elafibranor vs Placebo
Schattenberg, 2021 ³⁵	12	Episódios de prurido grave – número de participantes	0/15	2/15	RR (IC95%)	0,2 (0,01 a 3,85)
Kowdley, 2024 ²⁸	24	WI-NRS	-1,60	-1,26	Diferença entre médias ajustadas (IC95%)	-0,34 (-1,49 a 0,80)
	52	WI-NRS	-1,93	-1,15	Diferença entre médias ajustadas (IC95%)	-0,78 (-1,99 a 0,42)

Fonte: Elaborado pelo Vértice. **Legenda:** IC – intervalo de confiança; RR – risco relativo; WI-NRS - *Worst Itch Numeric Rating Scale*.

o Qualidade de vida

Dois estudos^{28, 35} avaliaram esse desfecho. As definições de qualidade de vida adotadas pelos estudos estão apresentadas no **apêndice 2, quadro 2.5**. Devido à heterogeneidade da avaliação do desfecho e nos tempos de seguimento reportados, não foi possível realizar uma meta-análise.

O ECR de fase II publicado por Schattenberg et al. (2021)³⁵, com 30 participantes (15 no grupo elafibranor 80mg e 15 no grupo placebo), avaliou o domínio de prurido do questionário de qualidade de vida PBC-40. Foi observada uma variação mediana de -25% em relação ao valor basal no grupo tratado com elafibranor 80mg, enquanto o grupo placebo permaneceu inalterado (os dados numéricos não foram apresentados). Adicionalmente, conforme relatado no estudo, os demais domínios do PBC-40 não evidenciaram qualquer tendência de melhora.

O ECR de fase III, Kowdley et al. (2024)²⁸, avaliou 58 participantes (42 no grupo elafibranor e 16 no grupo placebo) nesse desfecho. Para essa avaliação, o estudo considerou o questionário PBC-40, no qual pontuações mais elevadas indicam pior qualidade de vida, e a escala *5-D itch*, que avalia grau, duração, direção (melhora ou agravamento), incapacidade e distribuição do prurido, de forma que as pontuações totais variam de 5 a 25, sendo que pontuações mais altas indicam pior qualidade de vida relacionada ao prurido. Em participantes com prurido moderado a grave no início do estudo, as alterações observadas entre o início e a semana 52 parecem favorecer o elafibranor em relação ao placebo no domínio prurido do questionário de qualidade de vida PBC-40 (diferença média dos mínimos quadrados: -2,3; IC 95%: -4,0 a -0,7) e para a pontuação total na escala de prurido 5-D (diferença média dos mínimos quadrados: -3,0; IC 95%: -5,5 a -0,5). As alterações nos outros domínios do questionário PBC-40 ao longo de 52 semanas foram semelhantes nos dois grupos.

A **Tabela 6** resume os resultados do desfecho de qualidade de vida.

Tabela 6. Comparações entre os grupos para o desfecho de qualidade de vida.

Autor, ano	Tempo de seguimento (semanas)	Avaliação	Grupo		Medida	Comparação entre os grupos
			Elafibranor	Placebo		Elafibranor vs Placebo
Schattenberg, 2021 ³⁵	12	PBC-40 (domínio prurido)	variação mediana de -25%	inalterado	-	-
Kowdley, 2024 ²⁸	52	PBC-40 (domínio prurido)	-	-	diferença média dos mínimos quadrados (IC95%)	-2,3 (-4,0 a -0,7)
	52	5-D itch	-	-	diferença média dos mínimos quadrados (IC95%)	-3,0 (-5,5 a -0,5)

Fonte: Elaborado pelo Vértice. **Legenda:** IC – intervalo de confiança; PBC-40 - *primary biliary cirrhosis*-40.

o Fadiga

Duas publicações avaliaram esse desfecho: um ECR²⁸ e um resumo³⁷ derivado do mesmo estudo.

A publicação de Jones et al. (2025)³⁷, em formato de resumo, reportou o desfecho avaliado por meio do *Patient-Reported Outcome Measurement Information System Fatigue Short Form 7a* (PFSF 7a) e do domínio de fadiga do PBC-40. Os dados referem-se a pacientes com fadiga moderada a grave na linha de base, definida como pontuação ≥ 60 no PFSF 7a e ≥ 29 no domínio de fadiga do PBC-40. No PFSF 7a, 44,2% (n=42/95) dos participantes do grupo elafibranor e 34,8% (n=16/46) do grupo placebo apresentavam fadiga moderada a grave no início do estudo. Na semana 52, 42,9% (n=18/42) dos participantes tratados com elafibranor e 31,3% (n=5/16) dos que receberam placebo apresentaram melhora para fadiga leve ou normal, resultando em um RR de 1,37 (IC95%: 0,61 a 3,07), o que sugere que o grupo de tratamento teve 37% mais chance de melhora em relação ao grupo placebo, no entanto o IC95% inclui o valor de nulidade, indicando ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos comparados. A variação percentual média foi maior no grupo elafibranor (-9,5%; IC95%: -12,9% a -6,2%) em comparação com o placebo (-4,2%; IC95%: -9,6% a 1,2%). Em relação à diferença mínima clinicamente significativa, 66,7% (n=28/42) dos participantes tratados com elafibranor e 31,3% (n=5/16) dos que receberam placebo alcançaram o resultado, resultando em um RR de 2,13 (IC95%: 1,0 a 4,55), o que sugere que o tratamento com elafibranor mais que dobrou a chance em atingir a diferença clinicamente significativa em relação ao placebo, no entanto, o resultado é limítrofe em relação a significância estatística uma vez que o intervalo inferior é justamente o valor nulo (1,0).

No domínio da fadiga do PBC-40, 55,8% (n=53/95) dos participantes do grupo elafibranor e 56,5% (n=26/46) do grupo placebo apresentavam fadiga moderada a grave no início do estudo. Na semana 52, 22,6% (n=12/53) dos participantes do grupo elafibranor e 15,4% (n=4/26) do grupo placebo apresentaram melhora para fadiga leve ou ausência de fadiga, resultando em um RR de 1,47 (IC95%: 0,52 a 4,12), o que sugere que o grupo de tratamento teve 47% mais chance de melhora em relação ao grupo placebo, no entanto o IC95% inclui o valor de nulidade, indicando ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos comparados. A variação percentual média foi de -9,8% (IC95%: -15,4% a -4,1%) com elafibranor *versus* -5,8% (IC95%: -12,0% a 0,4%) com placebo. A proporção de pacientes que atingiram

a diferença mínima clinicamente significativa foi de 39,6% (n=21/53) no grupo elafibranor e 26,9% (n=7/26) com placebo, resultando em um RR de 1,47 (IC95%: 0,72 a 3,01), o que sugere que o tratamento com elafibranor apresentou 47% mais chance de atingir a diferença clinicamente significativa em relação ao placebo, no entanto o IC95% inclui o valor de nulidade, indicando ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos comparados.

O ECR de fase III, Kowdley et al. (2024)²⁸, incluiu 161 participantes (108 no grupo elafibranor e 53 no grupo placebo) e reportou fadiga apenas como evento adverso, ocorrendo em 9% (n=10/108) no grupo tratado com elafibranor e em 13% (n=7/53) no grupo tratado com placebo, resultando em um RR de 0,70 (IC95%: 0,28 a 1,74). No material suplementar do estudo, a análise da variação entre o valor basal e a semana 52 no PROMIS *Fatigue Short Form 7a* foi descrita como exploratória, não sendo considerada clinicamente relevante pelos autores.

A **Tabela 7** apresenta os resultados para o desfecho de fadiga.

Tabela 7. Comparações entre os grupos para o desfecho de fadiga.

Autor, ano	Tempo de seguimento (semanas)	Avaliação	Grupo		Medida	Comparação entre os grupos
			Elafibranor	Placebo		Elafibranor vs Placebo
Jones, 2025 ³⁷	52	PFSF 7a – melhoraram para fadiga leve/normal	18/42 (42,9%)	5/16 (31,3%)	RR (IC95%)	1,37 (0,61 a 3,07)
		PFSF 7a – variação percentual média (IC95%)	-9,5% (-12,9 a -6,2)	-4,2% (-9,6 a 1,2)	-	-
		PFSF 7a – atingiram diferença mínima clinicamente significativa	28/42 (66,7%)	5/16 (31,3%)	RR (IC95%)	2,13 (1,0 a 4,55)
		Domínio de fadiga do PBC-40 – melhoraram para fadiga leve/normal	12/53 (22,6%)	4/26 (15,4%)	RR (IC95%)	1,47 (0,52 a 4,12)
		Domínio de fadiga do PBC-40 – variação percentual média (IC95%)	-9,8% (-15,4 a -4,1)	-5,8% (-12,0 a 0,4)	-	-
		Domínio de fadiga do PBC-40 – atingiram diferença mínima clinicamente significativa	21/53 (39,6%)	7/26 (26,9%)	RR (IC95%)	1,47 (0,72 a 3,01)
Kowdley, 2024 ²⁸	52	Fadiga como evento adverso	10/108 (9%)	7/53 (13%)	RR (IC95%)	0,70 (0,28 a 1,74)

Fonte: Elaborado pelo Vértice. **Legenda:** IC – intervalo de confiança; PBC-40 - *primary biliary cirrhosis-40*; PFSF 7a - *Patient-Reported Outcome Measurement Information System Fatigue Short Form 7a*.

o **Dados laboratoriais e marcadores não invasivos de fibrose hepática**

Duas publicações avaliaram esse desfecho: um ECR²⁸ e um resumo³⁸ subsequente dele. As definições de dados laboratoriais e marcadores não invasivos de fibrose hepática adotados pelos estudos estão apresentadas no **apêndice 2, quadro 2.6**. Devido à heterogeneidade da avaliação do desfecho e nos tempos de seguimento reportados, não foi possível realizar uma meta-análise.

O ECR de fase III, Kowdley et al. (2024)²⁸, avaliou esse desfecho de duas formas: (i) escore de fibrose hepática aumentada, calculado a partir de três marcadores de fibrose hepática (ácido hialurônico, peptídeo aminoterminal do pró-colágeno tipo III e inibidor tecidual de metaloproteinase-1 da matriz), sendo valores inferiores a 7,7 indicativos de ausência de fibrose ou fibrose leve; (ii) rigidez hepática. Para o escore de fibrose hepática, havia dados disponíveis para 133

participantes (89 do grupo elafibrador e 44 do grupo placebo). A média de mudança dos mínimos quadrados em relação a linha de base foi de 0,1 (IC95%: -0,1 a 0,2) para o grupo elafibrador e de 0,2 (IC95%: 0 a 0,3) para o grupo placebo, resultando em uma diferença entre os grupos de -0,1 (IC95%: -0,3 a 0,1). Em relação à rigidez hepática, dados estavam disponíveis para 134 participantes (90 do grupo elafibrador e 44 do grupo placebo), a média de mudança dos mínimos quadrados em relação a linha de base foi de 0,2 kPa (IC95%: -0,9 a 1,3) para o grupo tratado com elafibrador e 0,3 kPa (IC95%: -1,4 a 1,9) para o grupo que recebeu placebo, resultando em uma diferença de -0,1 (IC95%: -2,1 a 1,9). Em ambas as análises, os intervalos de confiança incluem o valor nulo, indicando ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

A publicação de Mayo et al. (2025)³⁸, em forma de resumo, apresentou resultados de medições da rigidez hepática. Entre os 16 pacientes com *liver stiffness measurement* (LSM) > 10 kPa no início do estudo, 6 (37,5%) apresentaram LSM ≤10 kPa na semana 104. Por outro lado, entre os 32 pacientes com LSM ≤10 kPa no início do estudo, 4 (12,5%) apresentaram LSM > 10 kPa na semana 104.

A **Tabela 8** sumariza os resultados do estudo de fase III para o desfecho de interesse.

Tabela 8. Comparações entre os grupos para o desfecho de dados laboratoriais e marcadores não invasivos de fibrose hepática.

Autor, ano	Tempo de seguimento (semanas)	Avaliação	Grupo		Comparação entre os grupos
			Elafibrador	Placebo	Elafibrador vs Placebo
Kowdley, 2024 ²⁸	52	escore de fibrose hepática aumentada (média de mudança dos mínimos quadrados (IC95%))	0,1 (-0,1 a 0,2)	0,2 (0 a 0,3)	-0,1 (-0,3 a 0,1)
		rigidez hepática (média de mudança dos mínimos quadrados (IC95%))	0,2 kPa (-0,9 a 1,3)	0,3 kPa (-1,4 a 1,9)	-0,1 (-2,1 a 1,9)

Fonte: Elaborado pelo Vértice. Legenda: IC – intervalo de confiança; kPa – quilopascal.

6.5 Efeitos indesejáveis da tecnologia

o Eventos adversos totais

Dois ECRs^{28, 35} avaliaram esse desfecho. Devido à heterogeneidade nos tempos de seguimento reportados, não foi possível realizar uma meta-análise.

Schattenberg et al. (2021)³⁵ reportou a proporção de pacientes com eventos adversos totais, observada em 86,7% (n=13/15) dos participantes tratados com elafibrador, em comparação a 80% (n=12/15) no grupo placebo, resultando em um RR de 1,08 (IC95%: 0,79 a 1,49). O resultado sugere um risco de 8% maior de eventos adversos no grupo tratado com elafibrador, porém o IC95% inclui a nulidade, indicando que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os eventos adversos relatados foram dor abdominal, cefaleia, tontura, fadiga, febre e infecções.

O ECR de fase III, Kowdley et al. (2024)²⁸, observou eventos adversos totais (definição apresentada no **apêndice 2, quadro 2.7**) em 96,3% (n=104/108) dos participantes tratados com elafibrador, comparado a 90,6% (n=48/53) no grupo placebo, resultando em um RR de 1,06 (IC95%: 0,97 a 1,17). O resultado sugere um risco 6% maior de eventos adversos

no grupo tratado com elafibranor, porém o IC95% inclui a nulidade, indicando que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os eventos adversos que ocorreram com maior frequência foram predominantemente de natureza gastrointestinal, incluindo dor abdominal, diarreia, náuseas e vômitos. Além de Covid-19, prurido e infecção no trato urinário.

A **Tabela 9** indica as proporções de pacientes que apresentaram eventos adversos totais, bem como a comparação entre os grupos de tratamento.

Tabela 9. Resultados para o desfecho de eventos adversos totais.

Autor, ano	Tempo de seguimento (semanas)	Número de pacientes que apresentaram eventos adversos totais- n/N (%)		Comparação entre os grupos: RR (IC95%)
		Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs Placebo
Schattenberg, 2021 ³⁵	12	13/15 (86,7%)	12/15 (80%)	1,08 (0,79 a 1,49)
Kowdley, 2024 ²⁸	Não informado	104/108 (96,3%)	48/53 (90,6%)	1,06 (0,97 a 1,17)

Fonte: Elaborado pelo Vértice. **Legenda:** n – proporção de pacientes que apresentaram eventos adversos totais; N – população total por grupo; RR – Risco Relativo; IC – intervalo de confiança.

o Eventos adversos graves

Este desfecho também foi avaliado por ambos ECRs^{28, 35}. Devido à heterogeneidade nos tempos de seguimento reportados, não foi possível realizar uma meta-análise.

No estudo Schattenberg et al. (2021)³⁵, eventos adversos graves ocorreram em 13,3% (n=2/15) dos participantes tanto no grupo elafibranor quanto no grupo placebo, resultando em um RR de 1,0 (IC95%: 0,16 a 6,20). Este resultado indica ausência de diferença entre os grupos (RR igual a 1,0). Os eventos adversos graves observados no estudo não estão claramente descritos.

No ECR de fase III²⁸, 11,1% (n=12/108) dos participantes tratados com elafibranor apresentaram eventos adversos graves, em comparação a 11,3% (n=6/53) no grupo placebo, resultando em um RR de 0,98 (IC95%: 0,39 a 2,47), também sem evidência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos, uma vez que o IC95% inclui o valor de nulidade. Os eventos relatados incluíram lesão renal aguda, fratura de quadril, hérnia abdominal, entre outros.

A **Tabela 10** exhibe as proporções de pacientes que apresentaram eventos adversos graves, bem como a comparação entre os grupos de tratamento.

Tabela 10. Resultados para o desfecho de eventos adversos graves.

Autor, ano	Tempo de seguimento (semanas)	Número de pacientes que apresentaram eventos adversos graves- n/N (%)		Comparação entre os grupos: RR (IC95%)
		Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs Placebo
Schattenberg, 2021 ³⁵	12	2/15 (13,3%)	2/15 (13,3%)	1,0 (0,16 a 6,20)
Kowdley, 2024 ²⁸	Não informado	12/108 (11,1%)	6/53 (11,3%)	0,98 (0,39 a 2,47)

Fonte: Elaborado pelo Vértice. **Legenda:** n – proporção de pacientes que apresentaram eventos adversos graves; N – população total por grupo; RR – Risco Relativo; IC – intervalo de confiança.

o Descontinuação por evento adverso

Este desfecho também foi reportado pelos dois ECRs^{28, 35}. Devido à heterogeneidade nos tempos de seguimento reportados, não foi possível realizar uma meta-análise.

No estudo de Schattenberg et al. (2021)³⁵, não houve descontinuação por evento adverso em nenhum dos grupos de tratamento.

No estudo Kowdley et al. (2024)²⁸, a descontinuação ocorreu em 10,2% (n=11/108) dos participantes tratados com elafibranor e em 9,4% (n=5/53) dos participantes que receberam placebo, resultando em um RR de 1,08 (IC95%: 0,40 a 2,95), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos, uma vez que o IC95% inclui o valor de nulidade.

A **Tabela 11** exibe as proporções de pacientes que apresentaram descontinuação por evento adverso, bem como a comparação entre os grupos de tratamento.

Tabela 11. Resultados para o desfecho de descontinuação por evento adverso.

Autor, ano	Tempo de seguimento (semanas)	Número de pacientes que apresentaram descontinuação por evento adverso - n/N (%)		Comparação entre os grupos: RR (IC95%)
		Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs Placebo
Schattenberg, 2021 ³⁵	12	0/15 (0%)	0/15 (0%)	-
Kowdley, 2024 ²⁸	Não informado	11/108 (10,2%)	5/53 (9,4%)	1,08 (0,40 a 2,95)

Fonte: Elaborado pelo Vértice. **Legenda:** n – proporção de pacientes que apresentaram descontinuação por evento adverso; N – população total por grupo; RR – Risco Relativo; IC – intervalo de confiança.

o Mortalidade

O desfecho de mortalidade foi avaliado pelos dois ECRs^{28, 35}. Devido à heterogeneidade nos tempos de seguimento reportados, não foi possível realizar uma meta-análise.

No estudo de Schattenberg et al. (2021)³⁵ não houve ocorrência de óbitos em nenhum dos grupos de tratamento.

Em Kowdley et al. (2024)²⁸, foram observados eventos adversos fatais em 1,9% (n=2/108) dos participantes no grupo tratado com elafibranor, enquanto não houve mortes (n=0/53) no grupo placebo, resultando em um RR de 2,48 (IC95%: 0,12 a 50,7), sugerindo que não há evidência estatisticamente significativa de diferença. Segundo os autores, um óbito foi atribuído a complicações pós-operatórias após uma cirurgia eletiva para reparação de uma hérnia abdominal, e outro ocorreu em um paciente com doença hepática em fase terminal, em decorrência de sepse biliar e lesão renal aguda. Nenhum dos eventos foi considerado relacionado ao tratamento.

A **Tabela 12** exibe as proporções de mortalidade, bem como a comparação entre os grupos de tratamento.

Tabela 12. Resultados para o desfecho de mortalidade.

Autor, ano	Tempo de seguimento (semanas)	Número de pacientes que foram a óbito - n/N (%)		Comparação entre os grupos: RR (IC95%)
		Elafibranor	Placebo	Elafibranor vs Placebo
Schattenberg, 2021 ³⁵	12	0/15 (0%)	0/15 (0%)	-
Kowdley, 2024 ²⁸	Não informado	2*/108 (1,9%)	0/53 (0%)	2,48 (0,12 a 50,7)

Fonte: Elaborado pelo Vértice. **Legenda:** n – proporção de pacientes que apresentaram descontinuação por evento adverso; N – população total por grupo; RR – Risco Relativo; IC – intervalo de confiança. Nota: (*) Nenhum dos eventos foi considerado relacionado ao tratamento.

6.6 Evidência complementar

Considerando a relevância da publicação, diante da limitada quantidade de estudos disponíveis, e apesar da ausência de comparador, são apresentados os resultados da extensão aberta (OLE)³⁴ do estudo ELATIVE (ECR de fase III)²⁸, identificada durante a revisão e publicada na forma de resumo. Nessa extensão, participantes que completaram o período duplo-cego do estudo ELATIVE eram elegíveis para participar da extensão e receber elafibranor na dose 80 mg/dia. Ao todo, 138 participantes foram incluídos na fase de extensão.

Entre os participantes em uso contínuo de elafibranor, observou-se resposta bioquímica em 56% (n=34/61) na semana 104 e em 85% (n=11/13) na semana 156. Entre os participantes que migraram do placebo, 51% (n=21/41) apresentaram resposta bioquímica.

Na avaliação basal da fase de extensão, os participantes oriundos do grupo placebo apresentaram níveis mais elevados de fosfatase alcalina e bilirrubina total em comparação àqueles previamente tratados com elafibranor de forma contínua (335,8 *versus* 321,3 U/L; 0,64 *versus* 0,57 mg/dL), o que pode indicar diferenças iniciais entre os grupos.

Em relação à normalização da fosfatase alcalina, esta foi observada em 13% (n=8/61) dos participantes em uso contínuo de elafibranor na semana 104 e em 39% (n=5/13) na semana 156. Entre os pacientes que migraram do placebo, 22% (n=9/41) alcançaram esse desfecho na semana 52.

As medidas de rigidez hepática (LSM) e o escore ELF sugeriram tendência à estabilidade nos pacientes tratados continuamente com elafibranor por pelo menos 104 semanas. Observou-se variação mediana em relação ao basal de LSM -0,2 kPa na semana 104 (n=48) e -0,5 kPa semana 156 (n=11). Para o escore ELF, a variação foi de 0,0 na semana 104 (n=41) e -0,6 na semana 156 (n=9).

A melhora do prurido foi sustentada nos pacientes com prurido moderado a grave no basal em uso contínuo de elafibranor, demonstrado pela redução média nos escores ao longo do tempo: PBC WI-NRS -3,1 na semana 104 e -4,4 na semana 156; PBC-40 Itch: -3,0 e -4,6; 5-D Itch: -5,0 e -7,0.

Por fim, não foram identificados novos sinais de segurança durante o período de acompanhamento.

Adicionalmente, existem três estudos registrados no ClinicalTrials.gov, sendo dois de natureza intervencionista (ELFIDENCE - NCT06016842³⁹, ELSPIRE - NCT06383403⁴⁰), e um observacional (ELFINITY - NCT06447168⁴¹), destinados à avaliação do elafibranor, mas que atualmente estão em fase de “recrutamento ou ativo, não recrutando”.

6.7 Risco de viés dos estudos incluídos

Para a avaliação do rigor metodológicos dos estudos incluídos, foi utilizada a ferramenta validada da Cochrane, RoB 2.0²⁹. A avaliação foi realizada por dois revisores independentes, sendo as discrepâncias resolvidas por consenso. Ressalta-se que, diferentemente da avaliação apresentada pelo demandante, foram considerados todos os desfechos elencados na PICOT.

Na **figura 4**, são apresentados os resultados dos dois ECRs^{28, 35} e de três resumos³⁶⁻³⁸ derivados do ECR de fase III, que incluíram desfechos de eficácia e segurança avaliados pelo RoB 2.0²⁹. O risco de viés geral variou de “baixo” a “alto” para os desfechos de eficácia, mensurados por resposta bioquímica, alteração dos níveis de fosfatase alcalina, alteração dos níveis de bilirrubina total, prurido, qualidade de vida, fadiga e dados laboratoriais e marcadores não invasivos de fibrose hepática. Os principais problemas metodológicos comuns a esses desfechos incluíram, especialmente em estudos publicados na forma de resumo, a presença de dados faltantes sem estratégias estatísticas robustas de imputação, a realização de análises *pós hoc* ou de subgrupos sem pré-especificação em protocolos e, em alguns casos, a mensuração foi baseada em autorrelato sem o uso consistente de instrumentos validados.

Para os desfechos de segurança, mensurados pelos eventos adversos totais, eventos adversos graves, descontinuação por eventos adversos e mortalidade, a avaliação geral foi de “baixo risco de viés”, atendendo aos critérios de minimização de viés em todos os domínios. Os detalhes da avaliação do risco de viés estão descritos no **apêndice 3**.

Em comparação com a avaliação apresentada pelo demandante para o ECR de fase III²⁸, observou-se baixo risco de viés na maioria dos domínios e desfechos avaliados, em concordância com o dossiê. A exceção foi o desfecho de fadiga, classificado como “algumas preocupações” devido à mensuração por autorrelato sem o uso de escala validada; ressalta-se que esse desfecho não foi avaliado pelo demandante, apesar de também constar em sua PICOT.

Autor et al., (ano)	Desfecho	Intervenção	Comparador	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Schattenberg (2021)	Resposta bioquímica	Elafibranor	Placebo	+	+	+	+	+	+
Kowdley (2024)	Resposta bioquímica	Elafibranor	Placebo	+	+	+	+	+	+
Bowlus (2024)	Resposta bioquímica	Elafibranor	Placebo	+	+	-	+	!	-
Schattenberg (2021)	Fosfatase Alcalina	Elafibranor	Placebo	+	+	+	+	+	+
Kowdley (2024)	Fosfatase Alcalina	Elafibranor	Placebo	+	+	+	+	+	+
Bowlus (2024)	Fosfatase Alcalina	Elafibranor	Placebo	+	+	-	+	!	-
Schattenberg (2021)	Bilirrubina total	Elafibranor	Placebo	+	+	+	+	+	+
Kowdley (2024)	Bilirrubina total	Elafibranor	Placebo	+	+	+	+	+	+
Bowlus (2024)	Bilirrubina total	Elafibranor	Placebo	+	+	-	+	!	-
Schattenberg (2021)	Prurido	Elafibranor	Placebo	+	+	+	!	+	!
Kowdley (2024)	Prurido	Elafibranor	Placebo	+	+	+	+	+	+
Schattenberg (2021)	EA totais	Elafibranor	Placebo	+	+	+	+	+	+
Kowdley (2024)	EA totais	Elafibranor	Placebo	+	+	+	+	+	+
Schattenberg (2021)	Qualidade de vida	Elafibranor	Placebo	+	+	+	!	+	!
Kowdley (2024)	Qualidade de vida	Elafibranor	Placebo	+	+	+	+	+	+
Jonas (2025)	Fadiga	Elafibranor	Placebo	+	+	-	+	!	-
Kowdley (2024)	Fadiga	Elafibranor	Placebo	+	+	+	!	+	!
Kowdley (2024)	Dados laboratoriais e MNI	Elafibranor	Placebo	+	+	+	+	+	+
Mayo (2025)	Dados laboratoriais e MNI	Elafibranor	Placebo	+	+	-	+	!	-
Schattenberg (2021)	EA graves	Elafibranor	Placebo	+	+	+	+	+	+
Kowdley (2024)	EA graves	Elafibranor	Placebo	+	+	+	+	+	+
Schattenberg (2021)	Descontinuação por EA	Elafibranor	Placebo	+	+	+	+	+	+
Kowdley (2024)	Descontinuação por EA	Elafibranor	Placebo	+	+	+	+	+	+
Schattenberg (2021)	Mortalidade	Elafibranor	Placebo	+	+	+	+	+	+
Kowdley (2024)	Mortalidade	Elafibranor	Placebo	+	+	+	+	+	+

Domínios:

D1: Viés do processo de randomização

D2: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas

D3: Viés devido a dados faltantes dos desfechos

D4: Viés na mensuração dos desfechos

D5: Viés na seleção dos resultados relatados

Julgamentos:

 Baixo risco

 Algumas preocupações

 Alto risco

Figura 4. Risco de viés dos estudos incluídos avaliados pela ferramenta RoB 2.0.

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** EA – eventos adversos; MNI – marcadores não invasivos de fibrose hepática.

6.8 Certeza geral das evidências (GRADE)

Com o objetivo de avaliar a certeza do conjunto de evidências, foi aplicado a abordagem do sistema GRADE³⁰. A certeza geral de evidência variou de alto a muito baixo para os desfechos primários e secundários. As avaliações estão apresentadas nos **Quadros 6 e 7**.

Quadro 6. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Elafibranor 80mg *versus* Placebo para Colangite biliar primária (desfechos primários).

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados		
Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza geral da evidência	Nº de pacientes (%)		Síntese de resultados
							Elafibranor	Placebo	
Resposta bioquímica (seguimento: 12 semanas)									
30 participantes (1 ECR)	Não grave	Não avaliado ^a	Não grave	Muito grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^{a, b}	10/15 (66,7%)	1/15 (6,7%)	RR 10,0 (IC95%: 1,46 a 68,69)
Resposta bioquímica (seguimento: 52 semanas)									
161 participantes (1 ECR)	Não grave	Não avaliado ^a	Não grave	Grave ^c	Nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada ^{a, c}	55/108 (50,9%)	2/53 (3,8%)	RR 13,49 (IC95%: 3,42 a 53,22) Diferença de p.p: 47 (IC95%: 32 a 57)
Resposta bioquímica (seguimento: 78 semanas)									
40 participantes (1 ECR - resumo)	Muito grave ^d	Não avaliado ^a	Não grave	Grave ^e	Nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^{a, d, e}	19/27 (70,4%)	0/13 (0%)	Desfecho foi observado em 70,4% (n=19/27) dos pacientes do grupo elafibranor e em 0% (n=0/13) no grupo placebo.
Alteração dos níveis de fosfatase alcalina (seguimento: 12 semanas)									
30 participantes (1 ECR)	Não grave	Não avaliado ^a	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a	-	-	Variação média relativa -51,5% (IC95%: -62,10 a -40,91)

Alteração dos níveis de fosfatase alcalina (seguimento: 52 semanas)

141 participantes (1 ECR)	Não grave	Não avaliado ^a	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a	-	-	DM -111,7 U/L (IC95%: -142 a -81,3) Diferença de p.p: -40,6 (IC95%: -47,8 a -33,5)
---------------------------------	-----------	---------------------------	-----------	-----------	--------	---------------------------	---	---	---

Alteração dos níveis de fosfatase alcalina (seguimento: 78 semanas)

38 participantes (1 ECR – resumo)	Muito grave ^d	Não avaliado ^a	Não grave	Grave ^f	Nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^{a, d, f}	-	-	A variação média do desfecho entre o valor basal e a semana 78 foi de -135,3 U/L nos participantes que receberam elafibranor (n=26), em comparação a 31,0 U/L no grupo placebo (n=12), indicando um efeito sustentado em favor da intervenção ao final do período de acompanhamento.
--	--------------------------	---------------------------	-----------	--------------------	--------	---	---	---	--

Alteração dos níveis de fosfatase alcalina - Normalização (seguimento: 12 semanas)

30 participantes (1 ECR)	Não grave	Não avaliado ^a	Não grave	Muito grave ^g	Nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^{a, g}	2/15 (13,3%)	0/15 (0%)	RR 5,0 (IC95%: 0,26 a 96,13)
--------------------------------	-----------	---------------------------	-----------	--------------------------	--------	-------------------------------	-----------------	--------------	--

Alteração dos níveis de fosfatase alcalina - Normalização (seguimento: 52 semanas)

161 participantes (1 ECR)	Não grave	Não avaliado ^a	Não grave	Muito grave ^g	Nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^{a, g}	16/108 (14,8%)	0/53 (0%)	RR 16,35 (IC95%: 1,0 a 267,39) Diferença de p.p: 15 (IC95%: 6 a 23)
---------------------------------	-----------	---------------------------	-----------	--------------------------	--------	-------------------------------	-------------------	--------------	--

Alteração dos níveis de fosfatase alcalina - Normalização (seguimento: 78 semanas)

40 participantes (1 ECR – resumo)	Muito grave ^d	Não avaliado ^a	Não grave	Grave ^e	Nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^{a, d, e}	5/27 (18,5%)	0/13 (0,0%)	O desfecho foi observado em 18,51% (n=5/27) dos pacientes do grupo elafibranor e em 0% (n=0/13) no grupo placebo.
--	--------------------------	---------------------------	-----------	--------------------	--------	---	-----------------	----------------	---

Alteração dos níveis de bilirrubina total (seguimento: 12 semanas)

30 participantes (1 ECR)	Não grave	Não avaliado ^a	Não grave	Grave ^f	Nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada ^{a, f}	-	-	DM -0,2 (±2,15)
--------------------------------	-----------	---------------------------	-----------	--------------------	--------	----------------------------------	---	---	------------------------

Alteração dos níveis de bilirrubina total (seguimento: 52 semanas)

140 participantes (1 ECR)	Não grave	Não avaliado ^a	Não grave	Muito grave ^g	Nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^{a, g}	-	-	DM -1,2 μmol/L (IC95%: -2,7 a 0,3)
---------------------------------	-----------	---------------------------	-----------	--------------------------	--------	-------------------------------	---	---	--

Alteração dos níveis de bilirrubina total (seguimento: 78 semanas)

37 participantes (1 ECR – resumo)	Muito grave ^d	Não avaliado ^a	Não grave	Grave ^f	Nenhum	⊕○○○ Muito baixa _{a, d, f}	-	-	A variação média de desfecho foi de -1,2 μmol/L no grupo elafibranor (n=25), enquanto o grupo placebo apresentou um aumento de 3,1 μmol/L (n=12).
-----------------------------------	--------------------------	---------------------------	-----------	--------------------	--------	---	---	---	---

Prurido (seguimento: 12 semanas)

30 participantes (1 ECR)	Grave ^h	Não avaliado ^a	Não grave	Muito grave ^g	Nenhum	⊕○○○ Muito baixa _{a, g, h}	0/15 (0%)	2/15 (13,3%)	RR 0,20 (IC95%: 0,01 a 3,85)
--------------------------	--------------------	---------------------------	-----------	--------------------------	--------	---	--------------	-----------------	--

Prurido (seguimento: 24 semanas)

53 participantes (1 ECR)	Não grave	Não avaliado ^a	Não grave	Muito grave ^g	Nenhum	⊕⊕○○ Baixa _{a, g}	-	-	Diferença entre médias ajustadas -0,34 (IC95%: -1,49 a 0,80)
--------------------------	-----------	---------------------------	-----------	--------------------------	--------	-------------------------------	---	---	--

Prurido (seguimento: 52 semanas)

44 participantes (1 ECR)	Não grave	Não avaliado ^a	Não grave	Muito grave ^g	Nenhum	⊕⊕○○ Baixa _{a, g}	-	-	Diferença entre médias ajustadas -0,78 (IC95%: -1,99 a 0,42)
--------------------------	-----------	---------------------------	-----------	--------------------------	--------	-------------------------------	---	---	--

Eventos adversos totais (seguimento: 12 semanas)

30 participantes (1 ECR)	Não grave	Não avaliado ^a	Não grave	Muito grave ^g	Nenhum	⊕⊕○○ Baixa _{a, g}	13/15 (86,7%)	12/15 (80,0%)	RR 1,08 (IC95%: 0,79 a 1,49)
--------------------------	-----------	---------------------------	-----------	--------------------------	--------	-------------------------------	------------------	---------------	--

Eventos adversos totais (seguimento: não informado)

161 participantes (1 ECR)	Não grave	Não avaliado ^a	Não grave	Muito grave ^g	Nenhum	⊕⊕○○ Baixa _{a, g}	104/108 (96,3%)	48/53 (90,6%)	RR 1,06 (IC95%: 0,97 a 1,17)
---------------------------	-----------	---------------------------	-----------	--------------------------	--------	-------------------------------	-----------------	---------------	--

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** RR – risco relativo, DM – Diferença de média, p.p – pontos percentuais. **Nota:** **a.** Domínio de inconsistência não avaliado, pois foi incluído apenas um estudo; **b.** Altamente impreciso devido à grande amplitude do IC95% e pequeno tamanho amostral. **c.** Apenas um estudo e amplo IC95%; **d.** Bowlus *et al.* (2024), avaliado com alto risco de viés por se tratar de um resumo com presença de dados faltantes sem estratégia estatística robusta de imputação e ser uma análise pós hoc sem pré-especificação em protocolo. **e.** Pequeno tamanho amostral com ausência de eventos no braço controle, elevada incerteza quanto à magnitude do efeito; **f.** Pequeno tamanho amostral e sem IC95%, avaliação formal limitada; **g.** IC95% extremamente amplo e/ou inclui ou é limítrofe ao valor de nulidade; **h.** Schattenberg *et al.* (2021) avaliado com algumas preocupações por não utilizar escala validada para a coleta do desfecho.

Quadro 7. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE – Elafibranor 80mg *versus* Placebo para Colangite biliar primária (desfechos secundários).

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados		
Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza geral da evidência	Nº de pacientes (%)		Síntese de resultados
							Elafibranor	Placebo	
Qualidade de vida (seguimento: 12 semanas)									
30 participantes (1 ECR)	Grave ^a	Não avaliado ^b	Não grave	Grave ^c	Nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^{a, b, c}	-	-	Foi observada uma variação mediana de -25% em relação ao valor basal para o domínio de prurido do questionário de qualidade de vida PBC-40 no grupo tratado com elafibranor 80mg, enquanto o grupo placebo permaneceu inalterado (dados não foram apresentados).
Qualidade de vida (seguimento: 52 semanas)									
58 participantes (1 ECR)	Não grave	Não avaliado ^b	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta ^b	-	-	Em participantes com prurido moderado a grave no início do estudo, as alterações observadas entre o início e a semana 52 parecem favorecer o elafibranor em relação ao placebo no domínio prurido do questionário de qualidade de vida PBC-40 (diferença média dos mínimos quadrados: -2,3; IC 95%: -4,0 a -0,7) e para a pontuação total na escala de prurido 5-D (diferença média dos mínimos quadrados: -3,0; IC 95%: -5,5 a -0,5).
Fadiga (seguimento: 52 semanas)									
161 participantes (1 ECR)	Grave ^d	Não avaliado ^b	Não grave	Grave ^e	Nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^{b, d, e}	10/108 (9,3%)	7/53 (13,2%)	RR 0,70 (IC95%: 0,28 a 1,74)
Fadiga (seguimento: 52 semanas)									

58 participantes (1 ECR)	Muito grave ^f	Não avaliado ^b	Não grave	Grave ^e	Nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^{b, e, f}	-	-	No PFSF 7a, 42,9% (18/42) dos pacientes com elafibranor vs. 31,3% (5/16) com placebo melhoraram a fadiga (RR=1,37; IC95%: 0,61 a 3,07). A variação média foi de -9,5% vs. -4,2%, e 66,7% vs. 31,3% atingiram diferença clinicamente significativa (RR=2,13; IC95%: 1,0 a 4,55). No PBC-40, 22,6% (12/53) vs. 15,4% (4/26) apresentaram melhora (RR=1,47; IC95%: 0,52 a 4,12), com variação de -9,8% vs. -5,8%. A resposta clinicamente significativa ocorreu em 39,6% vs. 26,9% (RR=1,47; IC95%: 0,72 a 3,01).
--------------------------------	--------------------------	---------------------------	-----------	--------------------	--------	--	---	---	--

Dados laboratoriais e marcadores não invasivos de fibrose hepática (seguimento: 52 semanas)

133 participantes (1 ECR)	Não grave	Não avaliado ^b	Não grave	Grave ^e	Nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada ^{b, e}	-	-	Escore de fibrose hepática: DM -0,1 (IC95%: -0,3 a 0,1) Rigidez hepática: DM -0,1 (IC95%: -2,1 a 1,9)
---------------------------------	-----------	---------------------------	-----------	--------------------	--------	----------------------------------	---	---	---

Dados laboratoriais e marcadores não invasivos de fibrose hepática (seguimento: 104 semanas)

48 participantes (1 ECR - resumo)	Muito grave ^f	Não avaliado ^b	Não grave	Grave ^c	Nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^{b, c, f}	-	-	Entre os 16 pacientes com <i>liver stiffness measurement</i> (LSM) > 10 kPa no início do estudo, 6 (37,5%) apresentaram LSM ≤10 kPa na semana 104. Por outro lado, entre os 32 pacientes com LSM ≤10 kPa no início do estudo, 4 (12,5%) apresentaram LSM > 10 kPa na semana 104.
---	--------------------------	---------------------------	-----------	--------------------	--------	--	---	---	---

Eventos adversos graves (seguimento: 12 semanas)

30 participantes (1 ECR)	Não grave	Não avaliado ^b	Não grave	Muito grave ^e	Nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^{b, e}	2/15 (13,3%)	2/15 (13,3%)	RR 1,00 (IC95%: 0,16 a 6,20)
--------------------------------	-----------	---------------------------	-----------	--------------------------	--------	-------------------------------	--------------	--------------	--

Eventos adversos graves (seguimento: não informado)

161 participantes (1 ECR)	Não grave	Não avaliado ^b	Não grave	Grave ^e	Nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada ^{b,e}	12/108 (11,1%)	6/53 (11,3%)	RR 0,98 (IC95%: 0,39 a 2,47)
---------------------------------	-----------	---------------------------	-----------	--------------------	--------	---------------------------------	-------------------	-----------------	--

Descontinuação por eventos adversos (seguimento: 12 semanas)

30 participantes (1 ECR)	Não grave	Não avaliado ^b	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta ^b	0/15 (0%)	0/15 (0%)	Não houve descontinuação por evento adverso em nenhum dos grupos de tratamento.
--------------------------------	-----------	---------------------------	-----------	-----------	--------	---------------------------	--------------	--------------	---

Descontinuação por eventos adversos (seguimento: não informado)

161 participantes (1 ECR)	Não grave	Não avaliado ^b	Não grave	Grave ^e	Nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada ^{b,e}	11/108 (10,2%)	5/53 (9,4%)	RR 1,08 (IC95%: 0,40 a 2,95)
---------------------------------	-----------	---------------------------	-----------	--------------------	--------	---------------------------------	-------------------	----------------	--

Mortalidade (seguimento: 12 semanas)

30 participantes (1 ECR)	Não grave	Não avaliado ^b	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta ^b	0/15 (0%)	0/15 (0%)	Não houve óbitos em nenhum dos grupos de tratamento.
--------------------------------	-----------	---------------------------	-----------	-----------	--------	---------------------------	--------------	--------------	--

Mortalidade (seguimento: não informado)

161 participantes (1 ECR)	Não grave	Não avaliado ^b	Não grave	Grave ^e	Nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada ^{b,e}	2/108 (1,9%)	0/53 (0%)	RR 2,48 (IC95%: 0,12 a 50,7)
---------------------------------	-----------	---------------------------	-----------	--------------------	--------	---------------------------------	--------------	--------------	--

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** RR – risco relativo, DM – Diferença de média, NI – não informado. **Nota:** **a.** Schattenberg et al. (2021) foi avaliado com algumas preocupações por ter relatado apenas o domínio de prurido utilizando a escala validada PCB-40; **b.** Domínio de inconsistência não avaliado, pois foi incluído apenas um estudo; **c.** Pequeno tamanho amostral e sem IC95%, avaliação formal limitada; **d.** Kowdley et al. (2024) foi avaliado com algumas preocupações por não utilizar escala validada para coleta do desfecho; **e.** IC95% extremamente amplo e/ou inclui ou é limítrofe ao valor de nulidade; **f.** Jones et al. (2025) foi avaliado com alto risco de viés por se tratar de um resumo que excluiu pacientes com dados faltantes, e ser uma análise de subgrupo sem pré-especificação em protocolo; **g.** Mayo et al. (2025) foi avaliado com alto risco de viés por se tratar de um resumo que caracteriza possível viés de seleção de dados e por ser uma análise pós-hoc sem pré-especificação em protocolo.

6.9 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Foram identificados dois ECRs^{28, 35} e quatro resumos^{34, 36-38} relacionados a esses estudos nesta revisão sistemática. A evidência clínica analisada indica que, para a maioria dos desfechos de eficácia (resposta bioquímica, alteração dos níveis de fosfatase alcalina, qualidade de vida, fadiga e dados laboratoriais e marcadores não invasivos de fibrose hepática), os resultados favorecem o elafibranor em relação ao grupo placebo. Contudo, esses achados devem ser interpretados com cautela, uma vez que diversos intervalos de confiança das estimativas foram amplos, o que sugere baixa precisão, como observado nos desfechos de resposta bioquímica e normalização da fosfatase alcalina, ou incluíram o valor nulo, indicando ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos, como nos desfechos de alteração nos níveis de bilirrubina total e prurido. Uma exceção foi observada no desfecho relacionado a mudança nos níveis de fosfatase alcalina, que apresentou maior redução no grupo tratado com elafibranor quando comparado ao placebo.

Quanto à segurança, embora os resultados sugiram maior risco no grupo tratado com elafibranor em relação aos pacientes do grupo placebo, também não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

O risco de viés variou de baixo a alto para os desfechos de eficácia, em decorrência de limitações metodológicas, como dados faltantes sem imputação adequada, análises *pós hoc* ou de subgrupos sem pré-especificação em protocolos e, em alguns casos, a mensuração foi baseada em autorrelato sem o uso consistente de instrumentos validados. Para os desfechos de segurança, todos foram classificados como baixo risco de viés.

A avaliação da certeza da evidência pelo GRADE variou de alta a muito baixa, sendo predominantemente rebaixada por imprecisão e restrições metodológicas.

7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1 Análise crítica da avaliação econômica apresentada pelo demandante

Para avaliação econômica, o demandante encaminhou um modelo de custo-utilidade para avaliar elafibranor para o tratamento de pacientes adultos com CBP com resposta inadequada ou intolerantes ao AUDC.

A seguir, é discutida a análise apresentada pelo demandante com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde⁴². Além disso, é apresentada uma análise complementar com base no modelo proposto pelo demandante. Uma análise crítica de cada parâmetro utilizado nos modelos está descrita no **Quadro**

8.

Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos pareceristas do NATS

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado.
Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Elafibranor X AUDC	Adequado com limitações.
População em estudo e subgrupos	Pacientes adultos com CBP com resposta inadequada ou intolerantes ao AUDC.	Adequado.
Horizonte temporal	Life-time.	Adequado.
Ciclo	Trimestral.	Adequado.
Taxa de desconto	5% anual aplicada a custos e benefícios.	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde (pagador).	Adequado.
Desfechos de saúde	Resposta bioquímica, descontinuação, prurido, eventos adversos.	Parcialmente adequado. Critérios relativos à definição de risco de progressão podem afetar o resultado da análise de custo-utilidade. Foi considerado que pacientes que descontinuam o elafibranor retornam ao estado inicial da coorte, ignorando a progressão da doença. A partir do 4º ciclo, pacientes do grupo elafibranor permaneceriam com o mesmo risco de progressão, enquanto aqueles em uso do AUDC continuariam progredindo segundo probabilidade do 4º ciclo. Não foi relatado método para estimar parâmetros de transição de estado e taxa de mortalidade baseada em opinião de especialistas.
Medidas da efetividade	Utilidade.	Parcialmente adequado. Foram utilizados valores de utilidade reportados em Relatório do NICE, no qual foram aplicados decréscimos não detalhados. Foram importados dados de outras populações sem realização de ajuste para realizada brasileira como recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de Qualidade de Vida em Análises Econômicas.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos diretos relacionados a aquisição dos medicamentos (intervenção e comparadores), custos de manejo da doença, custos de fim de vida.	Parcialmente adequado. O preço utilizado pelo demandante para o cálculo de custo de tratamento com AUDC difere em relação ao preço praticado em compras públicas. O valor unitário dos medicamentos considerados no microcusteio realizado pelo demandante foram obtidos por meio do BPS e, devido alterações na plataforma, podem não condizer com o preço praticado em compras públicas atualmente. Foram considerados custos de fim de vida que pode estar associado a <i>double-counting</i> uma vez que os demais estados já capturam sobrevida, progressão da doença e qualidade de vida.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais.	Adequado.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Método de modelagem	Modelo de Markov.	Adequado.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e probabilística.	Adequado.

Fonte: Elaboração própria.

Legenda: AUDC- ácido ursodesoxicólico; BPS – Banco de Preços em Saúde; CBP - colangite biliar primária, NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*.

7.1.1 Tecnologias comparadas e população-alvo

A avaliação econômica teve como objetivo avaliar o elafibranor para o tratamento de adultos com CBP com resposta inadequada ou intolerantes ao AUDC.

A tecnologia avaliada foi o elafibranor, que assim como seu metabólito, são agonistas de receptores PPAR- α e PPAR- β , que, quando ativados, reduz a toxicidade biliar por meio da redução da síntese de ácido biliar¹⁴. O elafibranor na apresentação de comprimido revestido de 80 mg possui registro válido na Anvisa, com indicação para o tratamento da CBP em associação ao AUDC em adultos com resposta inadequada a AUDC ou como monoterapia em pacientes intolerantes ao AUDC¹⁴.

O comparador utilizado na avaliação econômica foi o AUDC, um ácido biliar hidrofílico que atua na síntese de colesterol e de ácido biliares, utilizado no tratamento de primeira linha da CBP²³. O AUDC é único medicamento disponibilizado no SUS para o tratamento da doença²³. Atualmente, o bezafibrato também está sendo avaliado para incorporação para o tratamento de segunda linha da CBP e obteve recomendação preliminar favorável na 149ª Reunião Ordinária Conitec, realizada em 04 de março de 2026²⁰.

A análise de custo-utilidade foi baseada no estudo ELATIVE (NCT04526665)²⁸, um estudo clínico de fase 3, controlado por placebo, que randomizou 161 pacientes com CBP e reposta inadequada ou intolerância ao AUDC para receberem elafibranor 80 mg/dia ou placebo. Durante o estudo, foi permitido que os 102 (94%) pacientes do grupo elafibranor e 51 (96%) do grupo placebo que estavam em uso de dose estável de AUDC continuassem o tratamento com o medicamento²⁸. Segundo o demandante, a avaliação econômica conduzida considerou a utilização do elafibranor e do AUDC de forma agregada como forma de alinhamento à prática clínica.

7.1.2 Características do modelo

O modelo adotou uma perspectiva do SUS.

A idade média da coorte foi 57 anos, conforme idade média dos pacientes incluídos no estudo ELATIVE²⁸. Foi considerado um horizonte temporal *life-time* de 43 anos dividido em ciclos trimestrais. A duração do ciclo foi baseada no intervalo entre a visitas de acompanhamento do estudo ELATIVE²⁸.

Foi aplicada correção de meio ciclo e taxa de desconto anual de 5%.

7.1.3 Estrutura do modelo

O demandante apresentou um modelo de Markov com 10 estados de saúde mutuamente excludentes e separados em dois componentes, como apresentado na **Figura 5**.

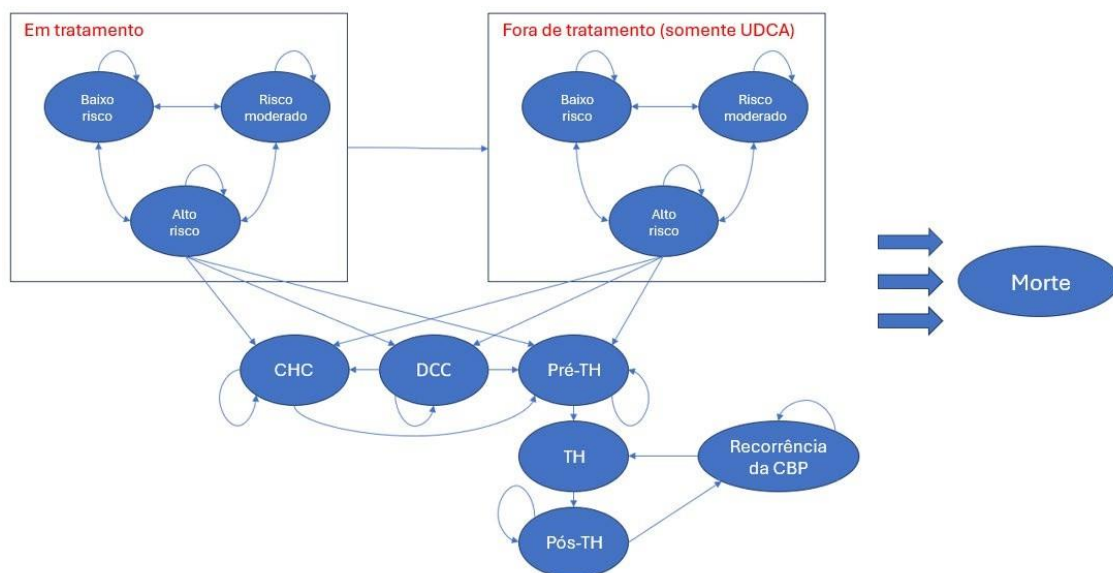


Figura 5. Estrutura do modelo proposto pelo demandante.

Legenda: AUDC - ácido ursodesoxicólico, CBP - colangite biliar primária, CHC - carcinoma hepatocelular, DCC - cirrose descompensada, TH - transplante hepático.

Fonte: dossiê do demandante.

De forma geral, o modelo de Markov proposto pelo demandante foi organizado em dois componentes. O primeiro componente é o de biomarcadores da CBP, utilizado para estratificar pacientes em “baixo risco”, “risco moderado” e “alto risco” de acordo com risco de progressão da doença hepática seguindo as seguintes definições:

- Baixo risco: fosfatase alcalina (ALP) ≤ 200 U/L e bilirrubina total (BT) ≤ 20 $\mu\text{mol/L}$;
- Risco moderado: ALP > 200 U/L e BT ≤ 20 $\mu\text{mol/L}$;
- Alto risco: BT > 20 $\mu\text{mol/L}$ ou cirrose compensada (definida como rigidez hepática > 15 kPa).

O segundo componente é destinado a pacientes mais graves que já desenvolveram doença hepática, e é dividido em seis estados de saúde, sendo eles: cirrose descompensada (DCC), carcinoma hepatocelular (CHC), pré-transplante hepático (Pré-TH), transplante hepático (TH), pós-transplante hepático (Pós-TH) e recorrência da CBP.

O estado de morte foi considerado absorvente.

Os pacientes ingressam no modelo no componente de biomarcadores de acordo com risco de progressão da doença, podendo transitar entre os estados enquanto permanecem em tratamento. Assumiu-se que pacientes que interrompem o tratamento permanecem no componente de biomarcadores, mas em condição “fora de tratamento”, onde utilizariam apenas AUDC.

Pacientes em risco moderado ou alto podem progredir para os estados de DCC, CHC ou Pré-TH, podendo transitar entre os estados. Pacientes em Pré-TH podem evoluir para transplante e passam para o estado de Pós-TH no ciclo

subsequente, onde podem permanecer estáveis ou evoluir para recorrência da CBP. Pacientes em recorrência podem permanecer no estado ou retornar para o estado de TH.

Os pacientes poderiam evoluir para morte a partir de qualquer estado de saúde.

7.1.4 Parâmetros utilizados

Para definir a população de entrada no modelo de Markov proposto pelo demandante, foram utilizadas as características demográficas basais dos pacientes incluídos no estudo ELATIVE²⁸, conforme apresentado na **Tabela 13**.

Tabela 13. Características basais dos pacientes incluídos no modelo

Parâmetro	Valor
Idade média (anos)	57,1
Percentual de homens	4,3%
Baixo risco	11,0%
Risco Moderado	74,8%
Alto risco	14,2%
Coorte: elafibranor	
Ausência de prurido	6,5%
Prurido moderado	56,5%
Prurido clinicamente significativo	37,0%
Coorte: AUDC	
Ausência de prurido	11,3%
Prurido moderado	54,7%
Prurido clinicamente significativo	34,0%

Fonte: Dossiê do demandante.

Legenda: AUDC - ácido ursodesoxicólico.

• Progressão entre estados

Componente de biomarcadores

As transições entre os estados “baixo risco”, “risco moderado” e “alto risco” para coorte do elafibranor e do AUDC foram calculadas de acordo com a proporção de pacientes que permaneceram no mesmo estado ou migraram de estado de risco relatada pelo estudo ELATIVE²⁸ para os grupos tratados com elafibranor e placebo, respectivamente.

A transição foi baseada nos valores de ALP, BT e rigidez hepática conforme definição do estado. Dados de visitas faltantes foram imputados por meio do método de última observação levada adiante (LOCF).

Para transições posteriores ao ciclo 4 (primeiro ano) do componente de biomarcadores, assumiu-se que pacientes tratados com elafibranor permaneceriam no mesmo estado até o final do horizonte temporal.

Para os pacientes tratados com AUDC, a probabilidade de transição entre estados no ciclo 4 foi aplicada para todos os ciclos posteriores utilizando o método LOCF. Assumiu-se, ainda, que esses pacientes não apresentariam melhora no risco de progressão, não podendo retornar de um estado de maior risco para um estado de menor risco de progressão.

Em cada ciclo, a distribuição de pacientes que descontinuaram o elafibranor foi associada a distribuição basal do estado de saúde.

Componente de doença hepática

As probabilidades de transição do componente de doença hepática foram baseadas nas probabilidades reportadas no Relatório de Avaliação de Tecnologia do NICE TA443⁴³, que avaliou o ácido obetecólico para o tratamento da CBP. O modelo de avaliação da custo-efetividade do ácido obetecólico considerou os mesmos estados que o componente de doença hepática, com probabilidades de transição extraídas da literatura.

Segundo o demandante, as probabilidades de transição foram avaliadas e validadas por especialistas clínicos e em economia da saúde. As probabilidades de transição entre os estados de saúde do componente de doença hepática foram iguais para os braços comparados e são apresentadas na **Tabela 14**.

Tabela 14. Probabilidades de transição entre estados de saúde do componente de doença hepática

De	Para	Probabilidade por ciclo
Risco moderado de progressão da CBP	DCC	0,02%
	CHC	0,02%
	Pré-TH	0,06%
Alto risco de progressão da CBP	DCC	0,25%
	CHC	0,25%
	Pré-TH	1,02%
DCC	CHC	0,25%
DCC	Pré-TH	1,53%
CHC	Pré-TH	1,02%

Pré-TH	TH	10,21%
Pós-TH	TH	0,02%
Pós-TH	Recorrência da CBP	0,58%
Recorrência da CBP	TH	0,02%

Fonte: Dossiê do demandante.

Legenda: AUDC - ácido ursodesoxicólico, CBP - colangite biliar primária, CHC - carcinoma hepatocelular, DCC - cirrose descompensada, TH - transplante hepático.

- **Descontinuação**

O modelo proposto pelo demandante considera o número de pacientes que descontinuaram o tratamento com elafibranor por ciclo.

Dados de descontinuação do elafibranor fornecidos pelo estudo ELATIVE²⁸ foram utilizados para extrapolar o tempo até descontinuação por qualquer causa do medicamento. Para isso, foram ajustadas curvas de distribuição paramétrica ao Kaplan-Meier de descontinuação por qualquer causa. As distribuições avaliadas e seus respectivos critérios de Informação de Akaike (AIC) e de Informação Bayesiano (BIC) são apresentados na **Tabela 15**.

Tabela 15. Valores de AIC e BIC das distribuições paramétricas de tempo até descontinuação por qualquer causa

Parâmetro	AIC	BIC
Exponencial	258,84	261,51
Weibull	260,81	266,16
Gompertz	260,56	265,90
Log-logístico	260,69	266,04
Lognormal	260,88	266,23
Gama generalizada	262,96	270,98

Fonte: Dossiê do demandante.

Legenda: AIC - Critério de informação Akaike, BIC - Critério de informação bayesiano.

A representação gráfica das curvas de extrapolação de acordo com a distribuição paramétrica é apresentada na **Figura 6**.

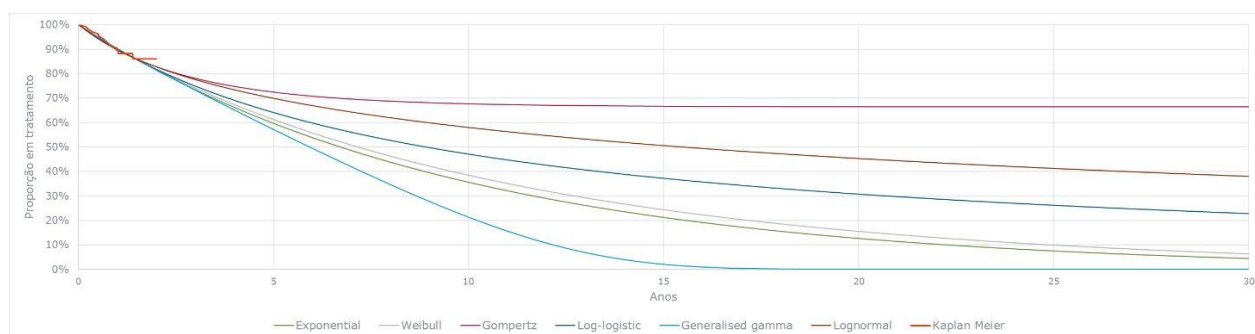


Figura 6. Curvas de extrapolação de acordo com distribuição paramétrica.

Fonte: Dossiê do demandante.

Apesar de valores mais baixos de AIC e BIC indicarem melhor ajuste estatístico, o demandante informou que, de acordo com a opinião de especialistas clínicos, a curva Log-Normal apresentou perfil mais adequado em relação ao tratamento com elafibranor e, por isso, essa curva foi utilizada para extrapolação dos dados.

• Prurido

O prurido foi incorporado ao modelo considerando a seguinte categorização de gravidade baseada no instrumento PBC-40 – domínio prurido (escala de 0 a 15):

- Ausência de prurido: escore do domínio prurido do PBC-40 = 0;
- Prurido leve: escore do domínio prurido do PBC-40 ≥ 1 e < 7 ;
- Prurido clinicamente significativo: escore do domínio prurido do PBC-40 ≥ 7 .

A evolução da gravidade do prurido foi informada por dados individuais do estudo ELATIVE²⁸ considerando as visitas 1, 3 e 6. Assumiu-se que a partir do ciclo 4 (primeiro ano), a probabilidade da distribuição de gravidade permaneceria constante. A probabilidade de progressão de gravidade do prurido é apresentada na **Tabela 16**.

Tabela 16. Distribuição da gravidade do prurido (PBC-40) ao longo do tempo

Parâmetro	Mês 3	Mês 6	Mês 9	Mês 12+
Ausência de prurido - elafibranor	16,2%	19,0%	14,7%	16,8%
Prurido leve - elafibranor	56,2%	56,2%	62,7%	58,9%
Prurido clinicamente significativo - elafibranor	7,6%	24,8%	22,5%	24,2%
Ausência de prurido - AUDC	8,2%	14,6%	10,4%	14,3%
Prurido leve - AUDC	61,2%	54,2%	62,5%	57,1%
Prurido clinicamente significativo - AUDC	30,6%	31,3%	27,1%	28,6%

Fonte: Dossiê do demandante.

Legenda: AUDC - Ácido ursodesoxicólico.

• Mortalidade

Com exceção do estado de alto risco, para o qual as taxas de mortalidade foram informadas por especialistas, para os demais estados de saúde foram utilizadas como base as taxas de mortalidade da população geral obtidas a partir das Tábuas de Mortalidade segundo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística⁴⁴.

Na mortalidade da população geral foram aplicadas taxas de mortalidade incrementais extraídas do Relatório NICE TA 443 de acordo com o apresentado na **Tabela 17**.

Tabela 17. Taxas de mortalidade incrementais de acordo com estado de saúde

Estado de saúde	Taxa incremental
Baixo risco	0,0%
Risco moderado	0,0%
Alto risco	1,2%
Cirrose descompensada (DCC)	4,2%
Carcinoma hepatocelular (CHC)	10,2%
Pré-transplante hepático (Pré-TH)	2,2%
Transplante hepático (TH)	18,9%
Pós- transplante hepático (Pós-TH)	1,5%
Recorrência da Colangite Biliar Primária	2,2%

Fonte: Dossiê do demandante.

• Eventos adversos

Foram incluídos eventos adversos de grau ≥ 2 reportados em pelo menos 5% dos pacientes em qualquer um dos grupos de tratamento no estudo ELATIVE²⁸ uma vez que não foram reportados eventos adversos de grau ≥ 3 .

Considerando que não se espera que o evento de “Covid-19” ocorra na mesma frequência na prática clínica, o evento foi excluído.

Os eventos adversos foram considerados apenas no primeiro ciclo do modelo.

Os eventos adversos considerados no modelo econômico são apresentados na **Tabela 18**.

Tabela 18. Eventos adversos considerados no modelo econômico

Evento adverso	IQIRVO® (elafibranor)	AUDC
Prurido	12,8%	14,2%
Infecção do trato urinário	5,8%	1,9%
Fadiga	4,7%	5,9%

Fonte: Dossiê do demandante.

Legenda: AUDC - Ácido ursodesoxicólico.

• Utilidade

Os parâmetros de utilidade foram extraídos do Relatório NICE TA 443⁴³.

O Relatório NICE TA 443 não utilizou dados de utilidade referentes a doenças colestáticas para o estado de saúde “DCC” e, por isso, foram considerados valores alternativos. Os valores de utilidade de cada estado são apresentados na **Tabela 19**.

Além dos estudos utilizados como referência e especificados na **Tabela 19**, a análise relatada no Relatório NICE TA443 aplica decréscimos de utilidade nos estados de saúde que são tratados como informações confidenciais e, por isso, não puderam ser avaliados.

Tabela 19. Utilidade por estado de saúde

Estado de saúde	Valor médio (EP)	Intervalo de confiança	Referência
Baixo risco	0,84 (0,17)	0,39 – 1,00	Younossi et al. (2001) ^{45, 46}
Risco moderado	0,84 (0,17)	0,39 – 1,00	Younossi et al. (2001) ⁴⁶
Alto risco	0,55 (0,11)	0,33 – 0,76	Wright et al. (2006) ⁴⁷
Cirrose descompensada (DCC)	0,38 (0,08)	0,24 – 0,53	Wright et al. (2006) ⁴⁷
Carcinoma hepatocelular (CHC)	0,45 (0,09)	0,28 – 0,63	Wright et al. (2006) ⁴⁷
Pré-transplante hepático (Pré-TH)	0,38 (0,08)	0,24 – 0,53	Wright et al. (2006) ⁴⁷
Transplante hepático (TH)	0,57 (0,11)	0,34 – 0,78	Wright et al. (2006) ⁴⁷
Pós- transplante hepático (Pós-TH)	0,67 (0,13)	0,39 – 0,90	Wright et al. (2006) ⁴⁷
Recorrência da Colangite Biliar Primária	0,67 (0,13)	0,39 – 0,90	Wright et al. (2006) ⁴⁷

Fonte: Dossiê do demandante.

Foram aplicadas desutilidades referentes ao prurido, infecção do trato urinário e fadiga. Os valores de desutilidade referente ao prurido foi baseado em opinião de especialistas enquanto desutilidades de infecções de trato urinário e fadiga foram extraídas da literatura.

A desutilidade de cada evento adverso foi aplicada por um período de um mês.

Os valores de desutilidade são apresentados na **Tabela 20**.

Tabela 20. Valores de desutilidade considerados no modelo

Evento adverso	Desutilidade
Prurido	0,11
Infecção do trato urinário	0,06
Fadiga	0,07

Fonte: Dossiê do demandante.

• Custos

No modelo proposto pelo demandante o preço da tecnologia avaliada (elafibranor) foi de R\$ 20.655,23, correspondente ao Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com ICMS de 18%, conforme listado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), equivalente a R\$ 688,50 por comprimido. A data de consulta a lista de preço de medicamentos da CMED não foi informada.

Para o AUDC, foi considerado o menor preço praticado em compras públicas nos últimos 18 meses para o comprimido de 300 mg, com valor unitário de R\$ 0,79, segundo Banco de Preços em Saúde (BPS), com base nos dados do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG). A data de consulta ao BPS não foi informada.

Foi considerada uma posologia de 80 mg por dia para o elafibranor, como priorizado em bula, e de 991,2 mg ao dia para o AUDC – dose total recebida pelos pacientes no início do estudo ELATIVE.

Os custos de manejo de pacientes para cada estado de saúde foi estimado por microcusteio. A abordagem baseou-se na opinião de especialistas para definição de recursos necessários e frequência de utilização.

O custo dos recursos identificados foi baseada nos preços disponibilizados pelo Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP).

O custo do transplante hepático foi estimado por meio de dados do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS – DATASUS). O valor utilizado refere-se à média de dois procedimentos de transplante hepático: 05.05.02.005-0 – Transplante de fígado (órgão de doador falecido) e 05.05.02.006-8 – Transplante de fígado (órgão de doador vivo).

Os custos por estado de saúde são apresentados na **Tabela 21**.

Tabela 21. Custo por estado de saúde apresentado pelo demandante

Estado de saúde	Valor
Baixo risco	R\$ 103,49
Risco moderado	R\$ 146,58
Alto risco	R\$ 274,57
Cirrose descompensada (DCC)	R\$ 1.999,40
Carcinoma hepatocelular (CHC)	R\$ 2.750,08
Pré-transplante hepático (Pré-TH)	R\$ 7.493,72
Transplante hepático (TH)	R\$ 333.476,92
Pós- transplante hepático (Pós-TH)	R\$ 17.070,13
Recorrência da Colangite Biliar Primária	R\$ 274,57

Fonte: Dossiê do demandante.

O modelo inclui ainda o custo de manejo dos eventos adversos considerados de acordo com o valor médio das Autorizações de Internação Hospitalar (AIH) para o ano de 2024 a partir do Código da Classificação Internacional de Doenças (CID) específico correspondente.

Além disso, o modelo incorpora custo para manejo dos pacientes em fim de vida. Assim como para os eventos adversos, os valores médios foram baseados nas AIH de 2024 para CID específico. Os custos de fim de vida para cada estado de saúde são apresentados na **Tabela 22**.

Tabela 22. Custos de manejo em fim de vida por estado de saúde apresentado pelo demandante

Estado de saúde	CID-10/Procedimento	Valor
Baixo risco	K74.3	R\$ 19.897,67
Risco moderado	K74.3	R\$ 19.897,67
Alto risco	K74.3	R\$ 19.897,67
Cirrose descompensada (DCC)	K74.6	R\$ 26.015,20
Carcinoma hepatocelular (CHC)	C22.0	R\$ 4.620,16
Pré-transplante hepático (Pré-TH)	05.05.02.005-0 e 05.05.05.006-8	R\$ 318.144,83
Transplante hepático (TH)	05.05.02.005-0 e 05.05.05.006-8	R\$ 318.144,83
Pós- transplante hepático (Pós-TH)	05.05.02.005-0 e 05.05.05.006-8	R\$ 318.144,83

Estado de saúde	CID-10/Procedimento	Valor
Recorrência da Colangite Biliar Primária	K74.3	R\$ 19.897,67

Fonte: Dossiê do demandante.

7.1.5 Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística.

Para isso, para cada parâmetro foi atribuído valores mínimos e máximos correspondentes aos limites inferior e superior do IC de 95%. Na ausência de dados de IC, assumiu-se um erro padrão de 20% do valor médio do parâmetro.

Na análise de sensibilidade determinística, foi realizada a variação individual de cada parâmetro.

Na análise de sensibilidade probabilística foram realizadas 10.000 simulações de Monte Carlo.

7.1.6 Resultados

Considerando o horizonte temporal de 43 anos e os potenciais benefícios clínicos das intervenções comparadas, o tratamento com elafibranor de pacientes adultos com CBP, em relação aos pacientes tratados com AUDC, apresentou um ganho de efetividade de 3,03 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e um custo incremental de R\$ 2.004.987,00, correspondendo a uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 661.295,00, como apresentado na **Tabela 23**.

Tabela 23. Resultados da análise de custo-utilidade apresentada pelo demandante

Comparadores	Custos	AVAQ	Utilidade incremental	Custo incremental	RCUI
Elafibranor	R\$ 2.241.497,00	8,35	-	-	-
AUDC	R\$ 236.511,00	5,32	3,03	R\$ 2.004.987,00	R\$ 661.295,00

Fonte: Dossiê do demandante.

Legenda: AUDC - ácido ursodesoxicólico, AVAQ - ano de vida ajustado por qualidade, RCUI - Razão de custo-utilidade incremental.

Na análise de sensibilidade determinística, o parâmetro que mais afetou o modelo foi a adesão, que, segundo o demandante, reflete a importância da continuidade do tratamento para manutenção do perfil clínico e econômico associado ao tratamento. O segundo parâmetro que mais afetou o modelo foi a progressão do estado de alto risco do componente de biomarcadores para o estado de cirrose descompensada (DCC) do componente de doença hepática. O resultado da análise de sensibilidade determinística é apresentado na **Figura 7**.

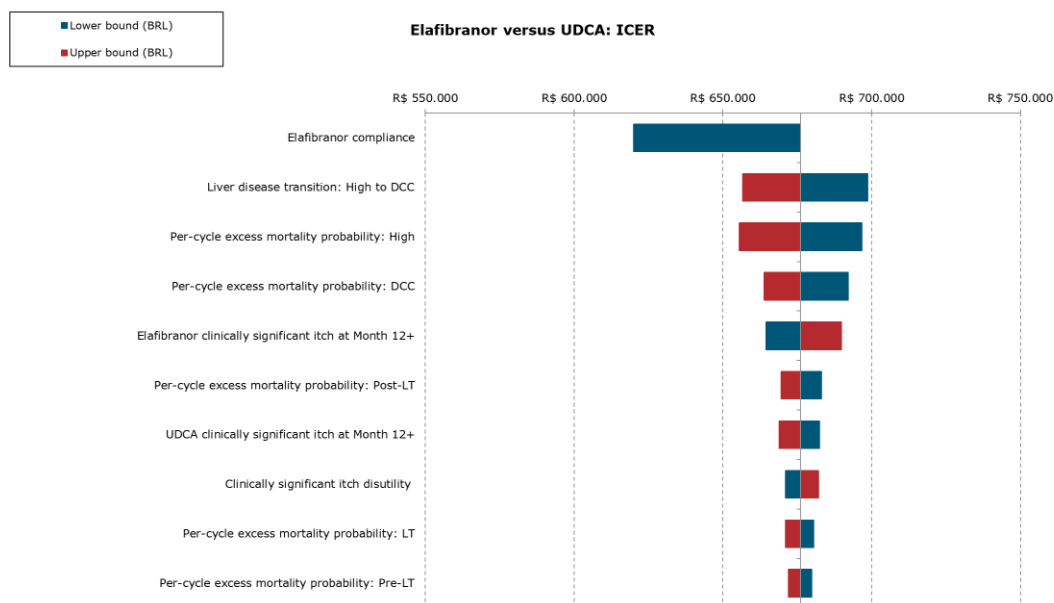


Figura 7. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística.
Fonte: Dossiê do demandante.

A análise de sensibilidade probabilística demonstrou que o custo incremental médio foi de R\$ 1.999.796,00, enquanto a efetividade incremental média foi de 2,976 QALYs. Com isso, a RCUI média estimada por meio de 10.000 simulações foi de R\$ 671.896,00 por QALY. Como apresentado na **Figura 8**, todas as simulações se concentraram no quadrante de maior efetividade incremental e maior custo incremental.

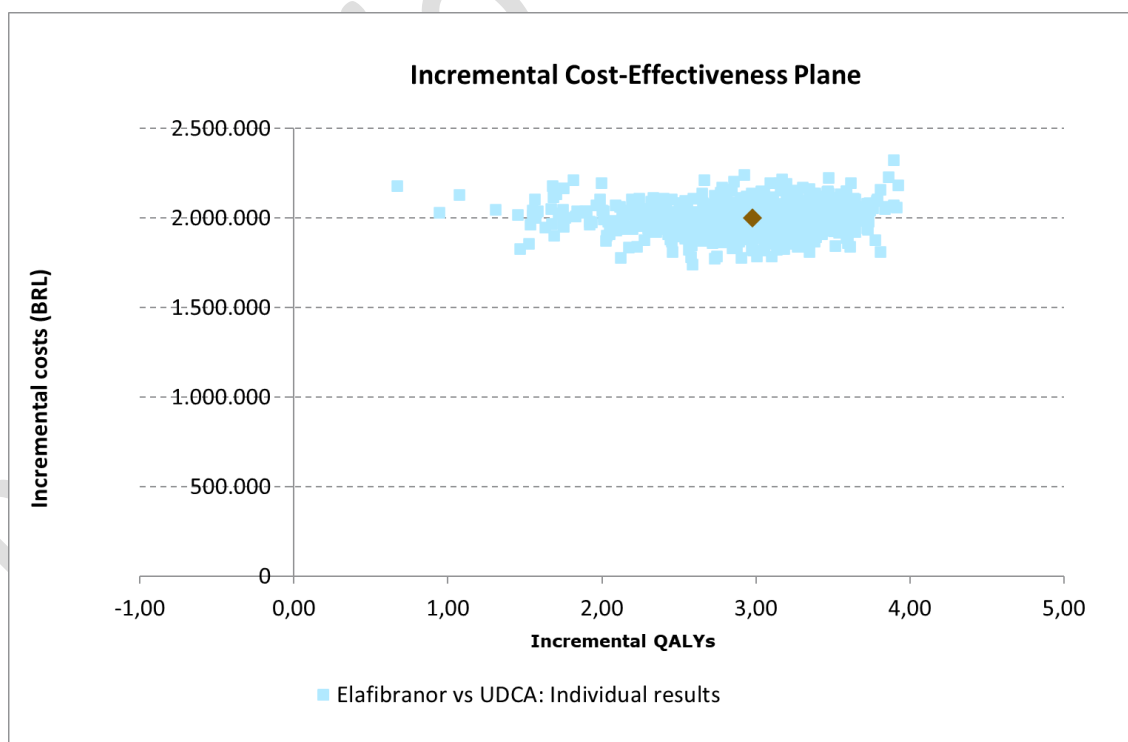


Figura 8. Análise de sensibilidade probabilística apresentada pelo demandante
Fonte: Dossiê do demandante

7.1.7 Limitações do modelo

O modelo apresentado pelo demandante foi, em maior parte, baseado no estudo ELATIVE - descrito nesse relatório - que comparou o elafibranor e placebo, com ou sem AUDC, para o tratamento de pacientes com CBP e resposta inadequada ou intolerância ao AUDC. Apesar de 95% dos pacientes incluídos estarem em uso regular de AUDC (94% do grupo elafibranor e 96% do grupo placebo), como este não era uma das tecnologias comparadas no estudo, pode haver incertezas associadas a projeção dos dados do estudo para a comparação proposta no modelo – elafibranor vs AUDC.

Ainda, o estudo publicado por Kowdley et al. (2023) não contempla entre os critérios de exclusão pacientes que já receberam terapia de segunda linha, não sendo possível afirmar que o tratamento recebido se encaixa, de fato, como segunda linha de tratamento. Atualmente, o elafibranor possui registro e indicação em bula para pacientes com resposta inadequada ou intolerantes a AUDC.

Os estados de saúde do componente biomarcadores, referentes ao risco de progressão da doença hepática, foram estratificados de acordo com os níveis de fosfatase alcalina e bilirrubina total. Entre os critérios recomendados para avaliação de resposta ao tratamento estabelecidos pelo PCDT de CBP vigente, publicado em 2019, estão os de Barcelona, Paris I e II, Roterdã e Toronto, enquanto o fluxograma de diagnóstico de CBP utiliza a fosfatase alcalina $\geq 1,5$ vezes o limite superior de normalidade como indicativo de diagnóstico²³. Assim como abordado no Relatório do Comitê *NICE Single Technology Appraisal* ID6331⁴⁸, a diferença entre os critérios utilizados para definição de classificação de risco de progressão para o componente de biomarcadores pode afetar diretamente no resultado da análise de custo-utilidade.

Devido ao pouco tempo de acompanhamento de pacientes em estudos comparativos anteriores, como o estudo ELATIVE, foram realizadas extrapolações e considerações sobre os parâmetros adotados para atingir o horizonte temporal do modelo. Essas premissas podem potencializar incertezas ao resultado da análise.

O modelo utilizou a descontinuação do tratamento de segunda linha como parâmetro. Na análise de custo-utilidade apresentada pelo demandante, a distribuição de pacientes que descontinuaram o elafibranor foi associada à distribuição basal dos estados de saúde, ou seja, o paciente retornaria ao estado inicial da coorte. Essa abordagem não considera a progressão de pacientes ao longo do tempo, desconsiderando possíveis evoluções da doença.

Além disso, outro pressuposto do modelo foi que a partir do ciclo 4, pacientes em uso do elafibranor no componente de biomarcadores permaneceriam no mesmo estado de risco durante toda coorte, enquanto para aqueles tratados com AUDC a probabilidade de transição do ciclo 4 foi aplicada aos demais ciclos, sendo que esses pacientes não apresentariam melhora no risco de progressão. Considerando valores de utilidade e custo entre estados de saúde e fragilidade dos dados utilizados para extrapolação, esse pressuposto pode afetar a interpretação do resultado da análise.

O demandante não forneceu informações sobre o método utilizado para estimar parâmetros do modelo no caso de utilização de opinião de especialistas. Esse padrão foi observado para a transição do estado de risco moderado para

os estados de doença hepática, assim como para a taxa de mortalidade de pacientes em alto risco de progressão. Essa característica agrega incertezas ao modelo.

Foram assumidos valores de utilidade baseados em três estudos⁴⁵⁻⁴⁷ utilizados em avaliação anterior do NICE⁴³. No entanto, o demandante não explicitou o processo utilizado, nem o valor obtido, em relação ao decréscimo de utilidade adotado para cada um dos estados. Ainda, os estudos utilizados reportam valores de utilidade internacionais^{45, 46}, o que pode não se aproximar da realidade brasileira.

Em relação aos custos, o preço unitário adotado no modelo apresentado pelo demandante para o AUDC comprimido de 300 mg difere em relação ao preço praticado em compras públicas como relatado pelo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF). Além disso, o valor unitário dos medicamentos considerados no microcusteio realizado pelo demandante foram obtidos por meio do Banco de Preços em Saúde e, devido alterações na plataforma, podem não condizer com o preço praticado em compras públicas.

Apesar de não utilizado nas avaliações econômicas mais recentes publicadas em Relatórios de Avaliação de Tecnologias em Saúde, o demandante agrega ao modelo custos de fim de vida independentes ao custo dos estados de saúde. No entanto, assim como descrito na Diretriz Metodológica de Estudos de Microcusteio Aplicados a Avaliações Econômicas em Saúde⁴⁹, considerando que a caracterização dos estados de saúde já captura sobrevida, progressão da doença e qualidade de vida, há um risco associado a *double-counting* referente aos custos de fim de vida.

7.1.8 Análises adicionais realizadas pelos pareceristas

Foi realizada uma análise adicional com base no modelo de custo-efetividade apresentado pelo demandante. Para isso foram realizados ajustes em parâmetros de custo e de qualidade de vida.

O preço unitário do AUDC comprimido de 300 mg foi atualizado conforme relatado pelo DAF para corresponder ao preço praticado em compras públicas, igual a R\$ 5,73.

Com o intuito de evitar *double-counting* no modelo, seguindo recomendações da Diretriz Metodológica de Estudos de Microcusteio Aplicados a Avaliações Econômicas em Saúde⁴⁹, os custos de fim de vida foram excluídos da análise.

Além disso, os parâmetros de utilidade foram ajustados de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Qualidade de Vida em Avaliações Econômicas, publicadas pelo Ministério da Saúde em 2025⁴². Assim, considerando que as utilidades originais consideradas no modelo foram extraídas de estudos conduzidos para população dos Estados Unidos da América^{45, 46} e do Reino Unido⁴⁷, as normas populacionais desses países, relatadas por Janssen et

al (2026)⁵⁰, e para população brasileira, segundo Santos et al (2021)⁵¹, foram utilizadas para obter o multiplicador e estimar a utilidade adaptada para realidade brasileira, como apresentado **Tabela 24**.

Tabela 24. Utilidade por estado de saúde ajustado para realidade brasileira

Estado de saúde	Valor médio	Utilidade geral: Brasil	Utilidade geral: original	Utilidade adaptada
Baixo risco	0,84	0,824	0,87	0,7983
Risco moderado	0,84	0,824	0,87	0,7983
Alto risco	0,55	0,824	0,856	0,5294
Cirrose descompensada (DCC)	0,38	0,824	0,856	0,3658
Carcinoma hepatocelular (CHC)	0,45	0,824	0,856	0,4332
Pré-transplante hepático (Pré-TH)	0,38	0,824	0,856	0,3658
Transplante hepático (TH)	0,57	0,824	0,856	0,5487
Pós- transplante hepático (Pós-TH)	0,67	0,824	0,856	0,6450
Recorrência da Colangite Biliar Primária	0,67	0,824	0,856	0,6450

Fonte: Elaboração própria.

Com o ajuste nas utilidades e nos custos, o tratamento de pacientes adultos com CBP em tratamento com elafibranor, em relação aos pacientes tratados com AUDC, foi associada a um ganho de efetividade de aproximadamente 2,8 e a um custo incremental de R\$ 2.060.282,30, com RCUI de R\$ 720.196,00, como apresentado na **Tabela 25**.

Tabela 25. Resultados da análise de custo-utilidade ajustada.

Comparadores	Custos	AVAQ	Utilidade incremental	Custo incremental	RCUI
AUDC	174.180	5,081			
Elafibranor	2.234.462	7,941	2,861	R\$ 2.060.282,30	R\$ 720.196,00

Fonte: Elaboração própria.

Legenda: AUDC - Ácido ursodesoxicólico; AVAQ – anos de vida ajustados pela qualidade, RCUI – razão de custo-utilidade incremental.

As análises de sensibilidade consideraram os parâmetros apresentados na **Tabela 26**.

Tabela 26. Parâmetros utilizados nas análises de sensibilidade.

Parâmetro	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior
Fator de correção - custos	2,80	0,80	4,80
Transição da doença hepática: Moderado para DCC	0,16%	0,10%	0,23%
Transição da doença hepática: Moderado para HCC	0,02%	0,01%	0,02%
Transição da doença hepática: Moderado para Pré-TH	0,06%	0,04%	0,09%
Transição da doença hepática: Alto para DCC	2,60%	1,68%	3,71%
Transição da doença hepática: Alto para HCC	0,25%	0,16%	0,36%

Parâmetro	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior
Transição da doença hepática: Alto para Pré-TH	1,02%	0,66%	1,45%
Transição da doença hepática: DCC para HCC	0,25%	0,16%	0,36%
Transição da doença hepática: DCC para Pré-TH	1,53%	0,99%	2,19%
Transição da doença hepática: HCC para Pré-TH	1,02%	0,66%	1,45%
Transição da doença hepática: Pré-TH para TH	10,21%	6,57%	14,54%
Transição da doença hepática: Pós-TH para TH	0,02%	0,01%	0,03%
Transição da doença hepática: Pós-TH para recidiva de CBP	0,58%	0,38%	0,83%
Transição da doença hepática: recidiva de CBP para TH	0,02%	0,01%	0,03%
Probabilidade de mortalidade excessiva por ciclo: Alto	1%	1%	2%
Probabilidade de mortalidade excessiva por ciclo: DCC	4%	3%	6%
Probabilidade de mortalidade excessiva por ciclo: HCC	10%	7%	15%
Probabilidade de mortalidade excessiva por ciclo: Pré-TH	2%	1%	3%
Probabilidade de mortalidade excessiva por ciclo: TH	19%	12%	27%
Probabilidade de mortalidade excessiva por ciclo: Pós-TH	1%	1%	2%
Probabilidade de mortalidade excessiva por ciclo: Recidiva de CBP	2%	1%	3%
Elafibranor prurido leve no mês 3	56%	33,8%	77,3%
Elafibranor prurido leve no mês 6	56%	33,8%	77,3%
Elafibranor prurido leve no mês 9	63%	36,9%	85,1%
Elafibranor prurido leve no mês 12+	59%	35,2%	80,7%
Elafibranor prurido clinicamente significativo no mês 3	28%	17,5%	39,1%
Elafibranor prurido clinicamente significativo no mês 6	25%	15,7%	35,1%
Elafibranor prurido clinicamente significativo no mês 9	23%	14,4%	32,0%
Elafibranor prurido clinicamente significativo no mês 12+	24%	15,4%	34,3%
UDCA prurido leve no mês 3	61%	36,2%	83,4%
UDCA prurido leve no mês 6	54%	32,8%	74,8%
UDCA prurido leve no mês 9	63%	36,8%	84,9%
UDCA prurido leve no mês 12+	57%	34,3%	78,5%
UDCA prurido clinicamente significativo no mês 3	31%	19,3%	43,2%
UDCA prurido clinicamente significativo no mês 6	31%	19,7%	44,1%
UDCA prurido clinicamente significativo no mês 9	27%	17,2%	38,3%
UDCA prurido clinicamente significativo no mês 12+	29%	18,1%	40,4%
Preço por unidade de Elafibranor 80 mg	688,51	R\$ 454,19	R\$ 1.172,45
Preço por unidade de UDCA 300 mg	5,73	R\$ 4,58	R\$ 8,02
Custo por ciclo do Elafibranor	62.869,36	R\$ 57.995,38	R\$ 67.937,18
Custo por ciclo do UDCA	1.728,72	R\$ 1.118,74	R\$ 2.469,31
Custo por estado de saúde - Leve	103,49	R\$ 66,97	R\$ 147,82
Custo por estado de saúde - Moderado	146,58	R\$ 94,86	R\$ 209,38
Custo por estado de saúde - Alto	274,57	R\$ 177,69	R\$ 392,19
Custo por estado de saúde - DCC	1.999,40	R\$ 1.293,90	R\$ 2.855,95
Custo por estado de saúde - HCC	2.750,08	R\$ 1.779,70	R\$ 3.928,22
Custo por estado de saúde - Pré-TH	7.493,72	R\$ 4.849,54	R\$ 10.704,06
Custo por estado de saúde - TH	333.476,92	R\$ 215.808,68	R\$ 476.339,73
Custo por estado de saúde - Pós-TH	17.070,13	R\$ 11.046,89	R\$ 24.383,04
Custo por estado de saúde - Recidiva de CBP	274,57	R\$ 177,69	R\$ 392,19
Elafibranor - taxa de evento adverso: prurido	12,8%	8,2%	18,2%
Elafibranor - taxa de evento adverso: infecção do trato urinário	5,8%	3,7%	8,2%
Elafibranor - taxa de evento adverso: fadiga	4,7%	3,0%	6,7%
UDCA - taxa de evento adverso: prurido	14,2%	9,1%	20,1%
UDCA - taxa de evento adverso: infecção do trato urinário	1,9%	1,2%	2,7%

Parâmetro	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior
UDCA - taxa de evento adverso: fadiga	5,9%	3,8%	8,4%
Custo unitário de evento adverso - prurido	605,76	R\$ 392,02	R\$ 865,28
Custo unitário de evento adverso - infecção do trato urinário	1561,87	R\$ 1.010,76	R\$ 2.230,98
Custo unitário de evento adverso - fadiga	956,50	R\$ 619,00	R\$ 1.366,27
Custo total de prurido leve - Elafibranor	418,60	R\$ 270,90	R\$ 597,94
Custo total de prurido leve - UDCA	384,24	R\$ 248,66	R\$ 548,85
Custo total de prurido clinicamente significativo - Elafibranor	445,36	R\$ 288,21	R\$ 636,15
Custo total de prurido clinicamente significativo - UDCA	410,99	R\$ 265,97	R\$ 587,07
Utilidade: Leve	0,80	0,41	0,99
Utilidade: Moderado	0,80	0,41	0,99
Utilidade: Alto	0,53	0,32	0,73
Utilidade: DCC	0,37	0,23	0,51
Utilidade: HCC	0,43	0,27	0,61
Utilidade: Pré-TH	0,37	0,23	0,51
Utilidade: TH	0,55	0,33	0,76
Utilidade: Pós-TH	0,64	0,38	0,87
Utilidade: Recidiva de CBP	0,64	0,38	0,87
Desutilidade de evento adverso - prurido	0,11	0,07	0,16
Desutilidade de evento adverso - infecção do trato urinário	0,06	0,04	0,09
Desutilidade de evento adverso - fadiga	0,07	0,05	0,10
Desutilidade de prurido leve	0,01	0,01	0,01
Desutilidade de prurido clinicamente significativo	0,08	0,05	0,11

Fonte: Elaboração própria.

Legenda: UDCA - ácido ursodesoxicólico, CBP - colangite biliar primária, CHC - carcinoma hepatocelular, DCC - cirrose descompensada, TH - transplante hepático.

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais afetaram o modelo foram o preço por comprimido de 80 mg do elafibranor e custo de tratamento por ciclo com o medicamento, como apresentado na **Figura 9**.

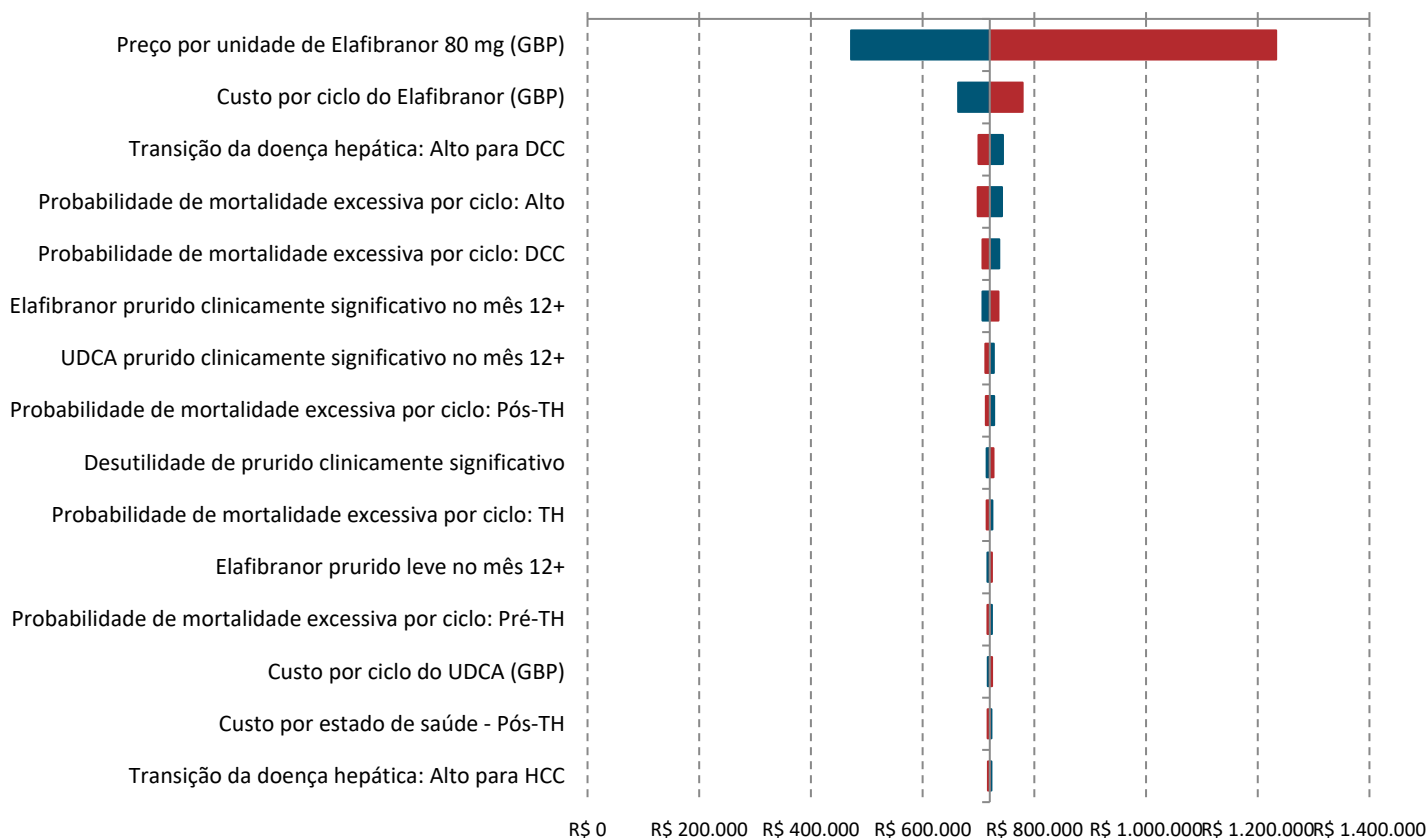


Figura 9. Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística ajustada.

Fonte: Elaboração própria.

Legenda: UDCA - ácido ursodesoxicólico, CBP - colangite biliar primária, CHC - carcinoma hepatocelular, DCC - cirrose descompensada, TH - transplante hepático.

A análise de sensibilidade probabilística ajustada com 10.000 simulações é apresentada na **Figura 10**. Todas as simulações se situaram no quadrante de maior custo incremental e maior efetividade incremental. Considerando um limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000 por AVAQ, o elafibranor não foi custo-efetivo em nenhuma simulação.

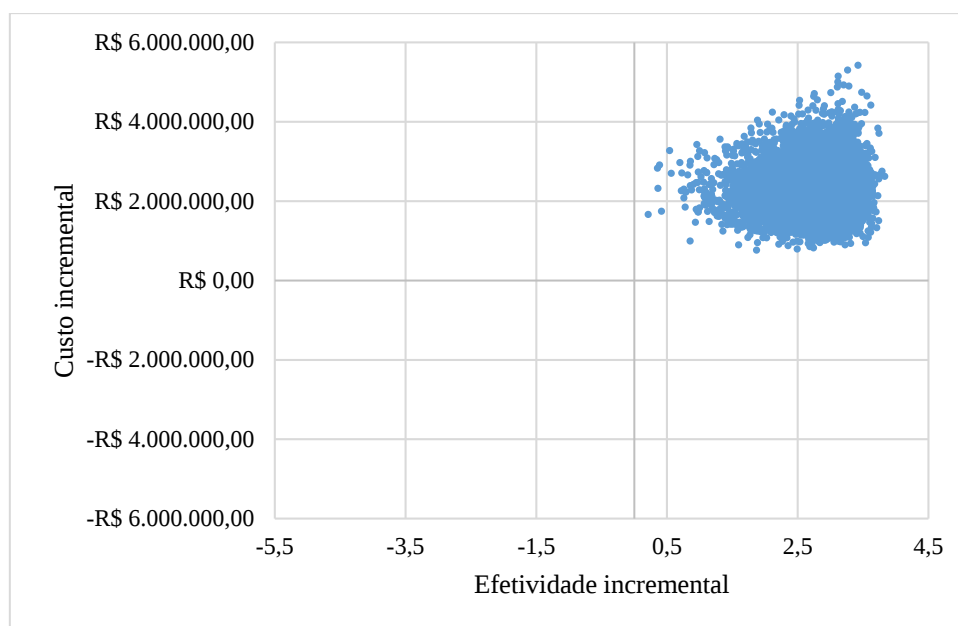


Figura 10. Representação gráfica da análise de sensibilidade probabilística de 10.000 simulações ajustada.
Fonte: Elaboração própria.

7.2 Impacto orçamentário

O demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário (AIO) com o objetivo de avaliar o impacto incremental da incorporação do elafibranor para pacientes adultos com CBP com uma resposta inadequada ou intolerantes ao AUDC, sob a perspectiva do SUS.

O cenário referência do impacto orçamentário apresentado pelo demandante considerou a utilização do AUDC, único medicamento recomendado no PCDT de CBP para tratamento da condição. No cenário alternativo, considera a incorporação do elafibranor para pacientes intolerantes ou com resposta inadequada ao AUDC. As principais características da AIO foram resumidas e comentadas no **Quadro 9** **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

Quadro 9. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário apresentado pelo demandante e comentários do parecerista

Parâmetro	Especificação	Comentários
Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Elafibranor X AUDC	Adequado.
População-alvo	Pacientes adultos com CBP com uma resposta inadequada ou intolerante ao AUDC	Adequado.
População elegível	Método epidemiológico utilizando dados do IBGE e dados da literatura.	Parcialmente adequado. A população com CBP em uso do AUDC estimada pelo DAF é maior em relação ao relatado pelo demandante. A aplicação de percentuais individuais e de fontes diferentes podem agregar incertezas ao modelo.
Horizonte temporal	Cinco anos.	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde (pagador)	Adequado.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custo de tratamento com tecnologias comparadas, custo de manejo por estado de saúde, custo de manejo do prurido e custos de eventos adversos (primeiro ano.)	Parcialmente adequado. O preço utilizado pelo demandante para o cálculo de custo de tratamento com AUDC difere em relação ao preço praticado em compras públicas. O valor unitário dos medicamentos considerados no microcusteio realizado pelo demandante foram obtidos por meio do BPS e, devido alterações na plataforma, podem não condizer com o preço praticado em compras públicas atualmente. Os custos de estado de saúde agregaram custos de fim de vida que pode estar associado a <i>double-counting</i> uma vez que os demais estados já capturam sobrevida, progressão da doença e qualidade de vida.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais.	Adequado.
Análise de sensibilidade	Análise de cenário.	Inadequado. Foi apresentada uma análise de cenário com base na variação na proporção de pacientes tratados com AUDC e do <i>Market-Share</i> .

Fonte: Elaboração própria.

Legenda: AUDC - ácido ursodesoxicólico, BPS – Banco de Preços em Saúde; CBP - colangite biliar primária, DAF – Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos.

7.2.1 Análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante

População elegível

A população-alvo da AIO realizada pelo demandante foi de apenas pacientes adultos com CBP com uma resposta inadequada ou intolerantes ao AUDC.

A população elegível foi calculada pelo método epidemiológico. Para isso, foi considerada a projeção do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para 2026⁵² com aplicação de crescimento populacional anual de 0,31%. Nessa estimativa, foi aplicado um percentual de 76,77% para população adulta e uma prevalência de 5,23 casos por 100.000 habitantes⁵³.

O modelo assumiu o pressuposto de que todos os pacientes com CBP seriam tratados. Foi estimado que 50% dos pacientes apresentariam resposta inadequada ao AUDC⁵⁴ e que 5% seriam intolerantes ao medicamento⁵⁵. Entre os pacientes não respondedores ou intolerantes ao AUDC, foi considerado que 51,10% utilizariam tratamento de segunda linha – sendo esses elegíveis ao tratamento com elafibranor.

A população elegível é apresentada na

Tabela 27.

Tabela 27. Estimativa da população da população elegível da análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante

	2026	2027	2028	2029	2030
População elegível	2.417	2.425	2.428	2.421	2.403

Fonte: Dossiê do demandante

Custos

Na análise de impacto orçamentário, o demandante utilizou uma metodologia semelhante para cálculo de custos em relação ao relatado para avaliação econômica, no entanto, algumas divergências foram encontradas.

Para o AUDC, foi considerada uma posologia de 991,2 mg por dia, com preço unitário de R\$ 0,11 para um comprimido de 250 mg. Para o custeio do elafibranor foi considerada uma posologia de 80 mg por dia, com preço proposto pelo demandante de R\$ 688,50 por comprimido.

Foi utilizada distribuição de pacientes em estados de saúde como aqueles considerados na avaliação econômica, com o custo por estado conforme descrito na **Tabela 21**. Ambos os cenários consideraram o acompanhamento de pacientes prevalentes primeiro ano e de pacientes incidentes para os demais anos, como apresentado na **Tabela 28**.

Tabela 28. Acompanhamento das coortes em cada ano da análise de impacto orçamentário proposta pelo demandante

2026	2027	2028	2029	2030
Coorte 1	Coorte 1	Coorte 1	Coorte 1	Coorte 1
	Coorte 2	Coorte 2	Coorte 2	Coorte 2
		Coorte 3	Coorte 3	Coorte 3
			Coorte 4	Coorte 4
				Coorte 5

Fonte: Dossiê do demandante

Foram considerados os custos de tratamento com as tecnologias comparadas, custo de manejo por estado de saúde e custos do manejo de prurido para cada ano, além dos custos de eventos adversos no primeiro ano. Os custos são apresentados na **Tabela 29**.

Tabela 29. Custos da análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante

	Aquisição		Estados de saúde		Eventos adversos		Prurido	
	Elafibranor	AUDC	Elafibranor	AUDC	Elafibranor	AUDC	Elafibranor	AUDC
Ano 1	R\$ 236.564,85	R\$ 161,32	R\$ 397,39	R\$ 446,33	R\$ 212,49	R\$ 171,85	R\$ 1.333,31	R\$ 1.340,76
Ano 2	R\$ 211.240,64	R\$ 158,82	R\$ 966,44	R\$ 1.705,47	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 1.190,50	R\$ 1.319,95
Ano 3	R\$ 193.722,20	R\$ 154,76	R\$ 1.920,69	R\$ 3.724,20	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 1.091,72	R\$ 1.286,22
Ano 4	R\$ 180.749,55	R\$ 149,22	R\$ 2.781,15	R\$ 5.678,10	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 1.018,57	R\$ 1.240,14
Ano 5	R\$ 170.793,63	R\$ 142,39	R\$ 3.607,49	R\$ 7.579,30	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 962,44	R\$ 1.183,42

Fonte: Elaboração própria.

Legenda: AUDC - Ácido ursodesoxicólico.

Difusão da tecnologia

O *market share* utilizado pelo demandante considerou uma participação de mercado de 30% no primeiro ano, com aumento gradual de 10% a cada ano, chegando em 70% em 2030, como apresentado na **Tabela 30**.

Tabela 30. Difusão da tecnologia proposta pelo demandante

	2026	2027	2028	2029	2030
Estimativa pontual	30%	40%	50%	60%	70%
Limite inferior	10%	20%	30%	40%	50%
Limite superior	50%	60%	70%	80%	90%

Fonte: Dossiê do demandante.

Análise de cenários

O demandante apresentou uma análise de cenário variando os parâmetros de proporção de pacientes tratados com AUDC e de *market-share*, conforme apresentado na **Tabela 31**.

Tabela 31. Valores variados na análise de cenários proposta pelo demandante

Parâmetro	Valor base	Limite inferior	Limite superior
% de pacientes tratados com AUDC	50%	40%	60%
Market-share	30%/40%/50%/60%/70%	10%/20%/30%/40%/50%	50%/60%/70%/80%/90%

Fonte: Dossiê do demandante

Legenda: AUDC - Ácido ursodesoxicólico.

Resultados

No cenário base, a incorporação do elafibranor para o tratamento de pacientes adultos com CBP com resposta inadequada ou intolerantes ao AUDC foi associada a um impacto orçamentário incremental de R\$ 171.422.093,00 no primeiro ano, chegando a R\$ 300.151.476,00 em 2030, com impacto orçamentário em cinco anos de R\$ 1.202.777.929,00, como apresentado na **Tabela 32**.

Tabela 32. Análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante

Parâmetros	2026	2027	2028	2029	2030	Total
Cenário atual	5.125.197	7.685.485	12.276.009	16.389.398	19.954.497	61.430.588
Cenário projetado	176.547.291	217.924.399	257.645.651	291.985.202	320.105.973	1.264.208.516
Incremental	171.422.093	210.238.914	245.369.641	275.595.804	300.151.476	1.202.777.929

Fonte: Dossiê do demandante.

Os resultados da análise de cenário apresentada pelo demandante são apresentados na **Tabela 33**.

Tabela 33. Resultado da análise de cenário apresentada pelo demandante

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
% de pacientes tratados com AUDC	984.091.033	1.421.464.825
Market-share	726.692.055	1.681.806.625

Fonte: Dossiê do demandante.

Legenda: AUDC - Ácido ursodesoxicólico.

7.2.2 Análises adicionais realizadas pelos NATS

Para estimar a população elegível, o demandante optou por utilizar a projeção populacional do IBGE para 2026, na qual foi aplicada um percentual de crescimento populacional para os anos seguintes. Esse método deixa de considerar a projeção populacional do Instituto para os anos seguintes, podendo agregar incertezas ao modelo considerando maior acurácia nas projeções do IBGE.

Assim como para a avaliação econômica, observou-se que o custo de tratamento do comparador não estava de acordo com o praticado em compras públicas de acordo com dados do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF), além de considerar custos de fim de vida.

Nesse sentido, foi realizada uma análise de impacto orçamentário adicional de forma a recalcular a população elegível e atualizar os valores de preço para aqueles praticados em compras públicas. Assim como a análise de impacto orçamentário proposta pelo demandante, o cenário referência esteve associado à utilização do AUDC, enquanto o cenário alternativo avaliou a incorporação do elafibranor.

O cálculo da população agregou aproximações da população elegível disponibilizadas pelo DAF e dados da literatura. Para isso, foi utilizada a evolução histórica do número de pacientes por apresentação de AUDC entre os anos de 2020 e 2025. Para estimar a proporção de pacientes com resposta inadequada ou intolerantes ao AUDC foram utilizados os mesmos dados descritos pelo demandante. Além disso, a população foi ajustada de forma a considerar o período entre 2027 a 2031. Com isso a população elegível para utilização do elafibranor foi estimada segundo relatado na

Tabela 34.

Tabela 34. Estimativa ajustada da população elegível

Ano	2027	2028	2029	2030	2031
População elegível	4.175	4.677	5.187	5.664	6.125

Fonte: Elaboração própria.

Assim como para a avaliação econômica, o preço unitário do AUDC comprimido de 300 mg foi atualizado conforme relatado pelo DAF para corresponder ao preço praticado em compras públicas, igual a R\$ 5,73. Além disso, com o intuito de evitar *double-counting* no modelo, seguindo recomendações da Diretriz Metodológica de Estudos de Microcusteio Aplicados a Avaliações Econômicas em Saúde⁴⁹, os custos de fim de vida foram excluídos da análise.

Com isso a incorporação do elafibranor para o tratamento de pacientes adultos com CBP com resposta inadequada ou intolerantes ao AUDC foi associada a um impacto orçamentário incremental de R\$ 296.011.115,19 no primeiro ano, chegando a R\$ R\$ 817.027.714,30 em 2031, com impacto orçamentário em cinco anos de R\$ 2.735.242.806,52, como apresentado na **Tabela 35**.

Tabela 35. Análise de impacto orçamentário ajustada

Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031	Total
Cenário atual	R\$ 41.742.309,93	R\$ 48.524.106,85	R\$ 57.844.375,10	R\$ 66.233.688,02	R\$ 73.834.989,73	R\$ 288.179.469,64
Cenário projetado	R\$ 337.753.425,12	R\$ 458.402.364,37	R\$ 596.106.816,46	R\$ 740.296.966,17	R\$ 890.862.704,03	R\$ 3.023.422.276,16
Incremental	R\$ 296.011.115,19	R\$ 409.878.257,52	R\$ 538.262.441,36	R\$ 674.063.278,16	R\$ 817.027.714,30	R\$ 2.735.242.806,52

Fonte: Elaboração própria.

Os parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística são apresentados na **Tabela 36**.

Tabela 36. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário ajustada

Parâmetro	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior
População: ano 1	4.175	2.702	5.963
População: ano 2	4.677	3.027	6.681
População: ano 3	5.187	3.357	7.410
População: ano 4	5.664	3.666	8.091
População: ano 5	6.125	3.964	8.749
Taxa de EA - Elafibranor - Prurido	13%	8,21%	18,19%
Taxa de EA - Elafibranor - Infecção do trato urinário	6%	3,72%	8,22%
Taxa de EA - Elafibranor - Fadiga	5%	3,04%	6,72%
Taxa de EA - AUDC - Prurido	14%	9,08%	20,13%
Taxa de EA - AUDC - Infecção do trato urinário	2%	1,24%	2,74%
Taxa de EA - AUDC - Fadiga	6%	3,79%	8,37%
Custo de EA - Prurido	R\$ 605,76	R\$ 392,02	R\$ 865,28
Custo de EA - Infecção do trato urinário	R\$ 1.561,87	R\$ 1.010,76	R\$ 2.230,98
Custo de EA - Fadiga	R\$ 956,50	R\$ 619,00	R\$ 1.366,27
Preço por unidade de Elafibranor 80 mg	R\$ 688,51	R\$ 445,57	R\$ 983,47
Preço por unidade de AUDC	R\$ 5,73	R\$ 3,71	R\$ 8,18
Proporção de pacientes recebendo AUDC concomitante (por ano) - elafibranor	100%	100%	100%
Proporção de pacientes recebendo AUDC por ano	100%	100%	100%

Parâmetro	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior
Probabilidade anual de moderado para DCC	0,01	0,0041293	0,009116
Probabilidade anual de moderado para HCC	0,00	0,0004131	0,0009117
Probabilidade anual de moderado para Pré-TH	0,00	0,0016521	0,0036468
Probabilidade anual de alto para DCC	0,10	0,064321	0,1424302
Probabilidade anual de alto para HCC	0,01	0,0064679	0,0142803
Probabilidade anual de alto para Pré-TH	0,04	0,0258268	0,0570751
Probabilidade anual de DCC para HCC	0,06	0,0386931	0,0855635
Probabilidade anual de DCC para Pré-TH	0,01	0,0064679	0,0142803
Probabilidade anual de HCC para Pré-TH	0,04	0,0258268	0,0570751
Probabilidade anual de Pré-TH para TH	0,35	0,219825	0,492687
Probabilidade anual de Pós-TH para TH	0,02	0,0148652	0,0328335
Probabilidade anual de Pós-TH para reemergência de CBP	0,00	0,0004978	0,0010988
Probabilidade anual de reemergência de CBP para TH	0,00	0,0004978	0,0010988
Proporção do estado de saúde - Elafibranor - Leve - Ano 1	66%	38%	89%
Proporção do estado de saúde - Elafibranor - Leve - Ano 2	66%	38%	89%
Proporção do estado de saúde - Elafibranor - Leve - Ano 3	66%	38%	89%
Proporção do estado de saúde - Elafibranor - Leve - Ano 4	66%	38%	89%
Proporção do estado de saúde - Elafibranor - Leve - Ano 5	66%	38%	89%
Proporção do estado de saúde - Elafibranor - Moderado - Ano 1	22%	14%	31%
Proporção do estado de saúde - Elafibranor - Moderado - Ano 2	22%	14%	31%
Proporção do estado de saúde - Elafibranor - Moderado - Ano 3	22%	14%	31%
Proporção do estado de saúde - Elafibranor - Moderado - Ano 4	22%	14%	31%
Proporção do estado de saúde - Elafibranor - Moderado - Ano 5	22%	14%	31%
Proporção do estado de saúde - Elafibranor - Alto - Ano 1	12%	7%	16%
Proporção do estado de saúde - Elafibranor - Alto - Ano 2	12%	7%	16%
Proporção do estado de saúde - Elafibranor - Alto - Ano 3	12%	7%	16%
Proporção do estado de saúde - Elafibranor - Alto - Ano 4	12%	7%	16%
Proporção do estado de saúde - Elafibranor - Alto - Ano 5	12%	7%	16%
Proporção do estado de saúde - AUC - Leve - Ano 1	20%	13%	29%
Proporção do estado de saúde - AUC - Leve - Ano 2	15%	10%	22%
Proporção do estado de saúde - AUC - Leve - Ano 3	11%	7%	16%
Proporção do estado de saúde - AUC - Leve - Ano 4	9%	6%	12%
Proporção do estado de saúde - AUC - Leve - Ano 5	6%	4%	9%
Proporção do estado de saúde - AUC - Moderado - Ano 1	55%	33%	76%
Proporção do estado de saúde - AUC - Moderado - Ano 2	52%	32%	72%
Proporção do estado de saúde - AUC - Moderado - Ano 3	48%	29%	67%
Proporção do estado de saúde - AUC - Moderado - Ano 4	43%	27%	61%
Proporção do estado de saúde - AUC - Moderado - Ano 5	39%	24%	55%
Proporção do estado de saúde - AUC - Alto - Ano 1	24%	16%	35%
Proporção do estado de saúde - AUC - Alto - Ano 2	33%	21%	46%
Proporção do estado de saúde - AUC - Alto - Ano 3	41%	25%	57%
Proporção do estado de saúde - AUC - Alto - Ano 4	48%	29%	67%
Proporção do estado de saúde - AUC - Alto - Ano 5	55%	33%	75%
Prurido leve com Elafibranor no Ano 1	0,59	0,35	0,81

Parâmetro	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior
Prurido leve com Elafibranor no Ano 2	0,59	0,35	0,81
Prurido leve com Elafibranor no Ano 3	0,59	0,35	0,81
Prurido leve com Elafibranor no Ano 4	0,59	0,35	0,81
Prurido leve com Elafibranor no Ano 5	0,59	0,35	0,81
Prurido clinicamente significativo com Elafibranor no Ano 1	0,24	0,15	0,34
Prurido clinicamente significativo com Elafibranor no Ano 2	0,24	0,15	0,34
Prurido clinicamente significativo com Elafibranor no Ano 3	0,24	0,15	0,34
Prurido clinicamente significativo com Elafibranor no Ano 4	0,24	0,15	0,34
Prurido clinicamente significativo com Elafibranor no Ano 5	0,24	0,15	0,34
Prurido leve com AUDC no Ano 1	0,57	0,34	0,78
Prurido leve com AUDC no Ano 2	0,57	0,34	0,78
Prurido leve com AUDC no Ano 3	0,57	0,34	0,78
Prurido leve com AUDC no Ano 4	0,57	0,34	0,78
Prurido leve com AUDC no Ano 5	0,57	0,34	0,78
Prurido clinicamente significativo com AUDC no Ano 1	0,29	0,18	0,40
Prurido clinicamente significativo com AUDC no Ano 2	0,29	0,18	0,40
Prurido clinicamente significativo com AUDC no Ano 3	0,29	0,18	0,40
Prurido clinicamente significativo com AUDC no Ano 4	0,29	0,18	0,40
Prurido clinicamente significativo com AUDC no Ano 5	0,29	0,18	0,40
Custo total do prurido leve com Elafibranor	R\$ 1.674,42	R\$ 1.083,59	R\$ 2.391,74
Custo total do prurido leve com AUDC	R\$ 1.536,96	R\$ 994,64	R\$ 2.195,40
Custo total do prurido clinicamente significativo com Elafibranor	R\$ 1.781,43	R\$ 1.152,85	R\$ 2.544,61
Custo total do prurido clinicamente significativo com AUDC	R\$ 1.643,98	R\$ 1.063,90	R\$ 2.348,27
Probabilidade anual de mortalidade excedente: Leve	0%	0%	0%
Probabilidade anual de mortalidade excedente: Moderado	0%	0%	0%
Probabilidade anual de mortalidade excedente: Alto	5%	3%	7%
Probabilidade anual de mortalidade excedente: DCC	16%	10%	22%
Probabilidade anual de mortalidade excedente: HCC	35%	22%	49%
Probabilidade anual de mortalidade excedente: Pré-TH	9%	6%	12%
Probabilidade anual de mortalidade excedente: TH	19%	12%	27%
Probabilidade anual de mortalidade excedente: Pós-TH	6%	4%	8%
Probabilidade anual de mortalidade excedente: Reemergência de CBP	0%	0%	0%

Fonte: Elaboração própria.

Legenda: UDCA - ácido ursodesoxicólico, CBP - colangite biliar primária, CHC - carcinoma hepatocelular, DCC - cirrose descompensada, TH - transplante hepático.

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais afetaram o modelo foi o preço por unidade de comprimido de 80 mg de elafibranor e a população elegível nos anos de 2031, 2030, 2029 e 2028 respectivamente, como apresentado na **Figura 11**.

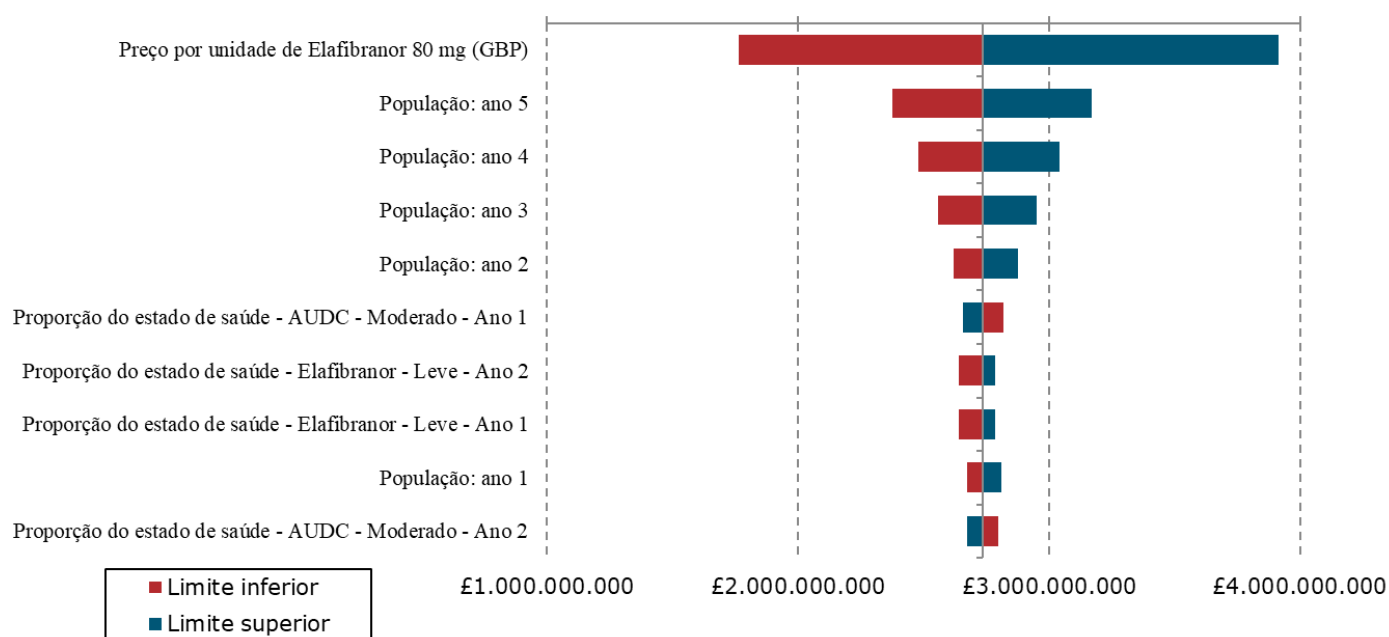


Figura 11. Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário ajustada.
Fonte: Elaboração própria.

7.3 Custos de aquisição

O valor de desembolso para aquisição do elafibranor foi calculado com base na população elegível estimada para a análise de impacto orçamentário ajustada, conforme descrito na

Tabela 34. Para cálculo da população efetiva, foi considerado a difusão da tecnologia proposta pelo demandante, variando de 30% a 70% entre o primeiro e último ano, respectivamente.

Para estimar o custo médio de tratamento por pessoa-ano foi considerada a posologia de 80 mg por dia, conforme recomendado em bula para o tratamento de pacientes com CBP. Foi considerado o preço proposto pelo demandante, igual a R\$688,50 por comprimido de elafibranor de 80 mg.

O custo de aquisição calculado é apresentado na **Tabela 37**. Para o ano de 2027, o desembolso estimado é de R\$ 314.747.265,34, chegando em R\$ 1.077.501.781,12 em 2031.

Tabela 37. Custo de aquisição do elafibranor

	2027	2028	2029	2030	2031
Custo por pessoa-ano	R\$ 251.302,50	R\$ 251.302,50	R\$ 251.302,50	R\$ 251.302,50	R\$ 251.302,50
População efetiva	1.252	1.871	2.594	3.398	4.288
Desembolso	R\$ 314.747.265,34	R\$ 470.151.292,22	R\$ 651.807.839,10	R\$ 854.045.119,49	R\$ 1.077.501.781,12

Fonte: Elaboração própria.

8. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foi conduzida uma busca nas agências de ATS utilizando o termo “elafibranor”. As agências consultadas foram *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), *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services* (SBU – Suécia), *Scottish Medicines Consortium* (SMC – Escócia), *National Institute of Care Excellence* (NICE – Reino Unido) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC – Austrália).

○ **Canada’s Drug Agency (CDA) – Canadá**

A agência recomenda o reembolso do elafibranor para o tratamento da CBP em adultos que apresentem resposta inadequada a AUDC ou que não o tolerem, desde que determinados critérios sejam atendidos⁵⁶. Essa recomendação aplica-se a pacientes adultos com diagnóstico confirmado de CBP que não tenham respondido adequadamente ao tratamento com AUDC após pelo menos 12 meses de uso, com uma dose estável mantida por, no mínimo, três meses; ou que sejam intolerantes ao AUDC; e que apresentem nível de bilirrubina total não superior a duas vezes o limite superior da normalidade. Além disso, os pacientes não devem ter histórico ou evidência atual de outras doenças hepáticas. A autorização inicial de cobertura não deve ultrapassar 12 meses. Entre as condições para reembolso, destacam-se: prescrição por especialista (gastroenterologista, hepatologista ou médico com experiência em CBP) e redução do custo do medicamento⁵⁷.

Para embasar essa recomendação, a CDA considerou as evidências de um ensaio clínico que demonstrou que, após um ano de tratamento, o elafibranor proporcionou melhor resposta ao tratamento (fosfatase alcalina [ALP] < 1,67 × ULN, nível normal de bilirrubina total e diminuição da ALP ≥ 15% em relação ao valor basal) em comparação ao placebo, além de representar uma alternativa terapêutica.

○ **Scottish Medicines Consortium (SMC) – Escócia**

De acordo com o documento SMC2714⁵⁸, o SMC recomenda o uso de elafibranor no tratamento da CBP em combinação com o AUDC em adultos que apresentam resposta inadequada ao AUDC, ou como monoterapia em pacientes adultos intolerantes ao AUDC. Para fundamentar essa recomendação, a agência considerou resultados do estudo ELATIVE, bem como uma meta-análise de rede bayesiana que comparou o elafibranor ao ácido obeticolico.

A recomendação é aplicada apenas no contexto de um acordo aprovado que demonstre resultados de custo-efetividade em que se baseou a decisão, ou mediante um preço de tabela equivalente ou inferior. A decisão da SMC levou em consideração um desconto confidencial oferecido pela empresa farmacêutica⁵⁹.

○ **National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Reino Unido**

Segundo documento TA1016⁶⁰, publicado em 14 de novembro de 2024, o elafibranor é recomendado, dentro do período de autorização de comercialização, como uma opção para o tratamento da CBP em adultos, quando utilizado em combinação com AUDC em casos de resposta inadequado ao AUDC, ou em monoterapia quando o AUDC não é tolerado. O medicamento é recomendado apenas se a empresa o fornecer conforme o acordo comercial. Este permite ao NHS disponibilizar o elafibranor com desconto, sendo o seu valor confidencial.

Para essa recomendação, o comitê considerou que o tratamento usual para CBP é o AUDC. Quando este não é suficientemente eficaz ou não é tolerado, o ácido obeticólico é normalmente utilizado, com ou sem AUDC. No entanto, há uma necessidade não atendida de tratamentos alternativos ao ácido obeticólico, pois este não é eficaz para todos os pacientes e pode intensificar o prurido em alguns casos. Evidências de ensaios clínicos indicam que, após um ano, uma proporção maior de pacientes tratados com elafibranor apresentou normalização em determinados testes de função hepática em comparação ao placebo. Não houve comparação direta com o ácido obeticólico. Resultados de comparações indiretas sugerem possível superioridade do elafibranor em alguns testes de função hepática após um ano; contudo, tais achados são considerados inconclusivos. O comitê também destacou que existem algumas incertezas no modelo econômico, mas que as estimativas de custo-efetividade mais prováveis estão dentro da faixa que o NICE considera um uso aceitável dos recursos do NHS.

Não foram encontradas recomendações nas agências *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ – Estados Unidos) e *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services* (SBU – Suécia). Adicionalmente, não foi possível consultar os sites oficiais da *Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud* (CENETEC – México) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC – Austrália).

No dossiê, o demandante descreve que a agência PBAC decidiu pela incorporação do elafibranor em combinação com AUDC para o tratamento de adultos com resposta inadequada ao AUDC, ou como monoterapia em adultos que não toleram o AUDC. Durante o período da elaboração da análise crítica o site do PBAC esteve fora do ar e não foi possível consultar o relatório publicado por eles para verificar os detalhes. Adicionalmente, o demandante ainda apresentou informações sobre *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS), *Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA) e *Gemeinsamer Bundesausschuss* (G-BA).

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas pesquisas estruturadas nas bases de dados da *ClinicalTrials.gov* e *Cortellis™*, a fim de identificar medicamentos potenciais para o tratamento de pessoas com CBP e resposta inadequada ou intolerantes ao AUDC⁶¹⁻⁶³. As buscas datam de abril de 2026, utilizando-se as seguintes estratégias:

(1) *ClinicalTrials: biliary cholangitis | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Primary completion on or after 01/01/2021*⁶¹.

(2) *Cortellis: Current Development Status (Indication (Primary biliary cholangitis) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))*⁶².

Foram considerados, estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4, nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada; e tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias⁶³⁻⁶⁵. Foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT da doença²³.

Assim, abaixo estão descritas as tecnologias identificadas no horizonte considerado nesta análise para tratamento de pessoas com CBP com intolerância ou resposta inadequada ao AUDC (**Quadro 10**).

Quadro 10. MHT para tratamento de pessoas com CBP intolerantes ou com resposta inadequada ao ácido ursodesoxicólico

Princípio ativo	Aprovação para a população em análise (agência/ano)	Fases dos estudos de eficácia	Recomendação de agência de ATS	Via de administração	Mecanismo de ação
Linafexor ^{66, 67}	-	3	-	Oral	Agonista FXR
Saroglitazar magnésio ⁶⁸⁻⁷¹	-	3	-	Oral	Agonista PPAR- α
Seladelpar ⁷²	-	3	-	Oral	Agonista PPAR- δ
Setanaxibe ⁷³⁻⁷⁵	-	2	-	Oral	Inibidor de NADPH oxidase 1 e 4
CNP-104 ⁷⁶⁻⁷⁸	-	2	-	Venoso	Imunomodulador

Legenda: CBP – colangite biliar primária; FXR - receptor X farnesoide; PPAR- α - receptor ativado por proliferador de peroxissomas – alfa; PPAR- δ - receptor ativado por proliferador de peroxissomas – delta; NADPH - Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido.

Ainda, foram identificadas designações regulamentares para algumas tecnologias: terapia inovadora e droga órfã pela FDA para linafexor em 2025⁶⁶; órfã (EMA e FDA, 2020) e aprovação acelerada (FDA, 2021) para setanaxibe^{74, 75}; órfã (FDA, 2024) e aprovação acelerada para CNP-104 (FDA, 2022)⁷⁶⁻⁷⁸.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi realizada uma busca sistemática da literatura no dia 16 de março de 2026. Foram identificadas seis publicações, sendo duas ECRs^{28, 35} e quatro resumos^{34, 36-38} derivados da ECR de fase III²⁸ que avaliaram a eficácia e segurança do elafibranor comparado ao placebo.

A análise das evidências disponíveis indica que o elafibranor apresenta efeitos desejáveis em desfechos bioquímicos, especialmente na redução dos níveis de fosfatase alcalina. Entretanto, para os demais desfechos de eficácia, como bilirrubina total, prurido e qualidade de vida, os resultados permanecem incertos, com intervalos de confiança amplos e frequentemente incluindo a nulidade, o que limita a robustez das conclusões.

Em relação à segurança, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos avaliados, embora haja tendência a maior ocorrência de eventos adversos no grupo tratado com elafibranor.

A certeza da evidência, avaliada pelo GRADE, variou de alta a muito baixa, sendo predominantemente rebaixada por imprecisão e limitações metodológicas, incluindo pequeno tamanho amostral, e disponibilidade de dados provenientes de resumos.

No contexto do SUS, destaca-se a existência de uma lacuna terapêutica relevante para pacientes com CBP com resposta inadequada ou intolerância ao AUDC, uma vez que não há opções de segunda linha incorporadas. Dessa forma, embora o elafibranor represente uma alternativa terapêutica potencial para uma população com necessidade não atendida, as evidências atuais ainda apresentam limitações importantes, sobretudo relacionadas à imprecisão das estimativas de efeito e à ausência de resultados consistentes em desfechos clínicos relevantes.

A avaliação econômica apresentada pelo demandante apresenta limitações associadas a pressupostos e extrapolações de parâmetros clínicos, bem como no cálculo de custos a serem considerados no modelo. Devido a preocupações relacionadas aos parâmetros clínicos e de custo, foram realizadas análises complementares na avaliação econômica proposta pelo demandante. Com isso, quando comparado ao AUDC, o elafibranor foi associado a RCUI de R\$ 720.196,00 por AVAQ, não sendo considerado custo-efetivo considerando um limiar de custo-efetividade igual a R\$ 40.000,00 por AVAQ.

Assim como para avaliação econômica, também foram identificadas limitações na análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante no que se refere ao cálculo de população elegível e de custos. Nas análises complementares realizadas pelo NATS, a incorporação do elafibranor esteve associada a um impacto orçamentário de R\$ R\$ 2.735.242.806,52 em cinco anos, sendo que o parâmetro que mais afetou o resultado foi o preço do comprimido de 80 mg do elafibranor. O custo de aquisição da tecnologia variou entre R\$ 314.747.265,34 e R\$ 1.077.501.781,12 para os anos de 2027 e 2031, respectivamente.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 30/2026 foi aberta de 9/3/2026 a 19/3/2026 e recebeu cinco inscrições. A representante titular foi definida a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos, não houve representante suplente. No entanto, a representante definida não deu continuidade ao processo preparatório, sem tempo hábil para a consolidação de novas representações pela Secretaria-Executiva da Conitec. Assim, não houve participação.

12. DISCUSSÃO DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIÇÃO INICIAL

Durante a apreciação inicial, a discussão concentrou-se nos aspectos clínicos da CBP, nas evidências de eficácia do elafibranor e nas incertezas relacionadas à incorporação da tecnologia. Foi destacado pela especialista que, no contexto brasileiro, o diagnóstico da CBP frequentemente ocorre em estágios mais avançados da doença, resultando em menor resposta ao tratamento de primeira linha com AUDC.

Em relação às evidências clínicas, foi ressaltado que a redução da fosfatase alcalina é amplamente aceita como desfecho substituto para prognóstico em pacientes com CBP, estando associada à redução do risco de progressão da doença, transplante hepático e mortalidade. Nesse contexto, foi discutido que o elafibranor promoveu redução sustentada da fosfatase alcalina ao longo do seguimento disponível, com manutenção do efeito por até três anos. O NATS também mencionou dados exploratórios provenientes de um resumo de congresso, indicando melhora dos escores prognósticos GLOBE e UK-PBC, os quais sugerem aumento da sobrevida livre de transplante, entretanto informam que esses dados não foram agregados ao relatório de incorporação, devido a fragilidade da evidência.

O Comitê de Medicamentos também discutiu o papel dos fibratos utilizados *off-label* como alternativa terapêutica na ausência de opções incorporadas ao SUS. Foram apontados pela especialista, limitações relacionadas à ocorrência de eventos adversos e às taxas de resposta observadas na prática clínica, sendo o elafibranor apresentado como uma alternativa potencialmente mais segura nesse contexto. Em relação à taxa de normalização da fosfatase alcalina observada nos estudos, foi esclarecido que, embora a normalização completa represente o objetivo ideal, reduções que atendam aos critérios prognósticos atualmente aceitos já estão associados a benefícios clínicos relevantes. Também foi sinalizado a intenção de analisar os resultados da consulta pública do elafibranor em conjunto com a avaliação do bezafibrato, considerando a necessidade de definir o posicionamento terapêutico e econômico mais adequado para o manejo da CBP no SUS.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Na 153ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 01 de julho de 2026, os membros do Comitê de medicamentos, deliberaram por unanimidade, emitir recomendação preliminar desfavorável à incorporação do elafibranor para o tratamento de pacientes adultos com CBP com resposta inadequada ou intolerância ao AUDC.

A decisão fundamentou-se, principalmente, no elevado impacto orçamentário, associado ao alto custo unitário do medicamento e aos resultados desfavoráveis da avaliação econômica, cuja razão de custo-utilidade incremental permaneceu substancialmente acima dos limiares considerados aceitáveis. Além disso, foram destacadas incertezas relacionadas à maturidade das evidências clínicas, especialmente pela ausência de demonstração de benefício em desfechos clínicos finais, como redução da necessidade de transplante hepático ou mortalidade, e pelo curto período de experiência pós registro da tecnologia.

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. Colapietro F, Gershwin ME, Lleo A. PPAR agonists for the treatment of primary biliary cholangitis: old and new tales. *Journal of translational autoimmunity*. 2023;6:100188.
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. IQIRVO® (elafibranor) [Bula]. São Paulo, SP: Beaufour Ipsen Farmacêutica LTDA; 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/3711625?substancia=34166>.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bezafibrato [Bula]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=1195>.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Fenofibrato [Bula]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=4618>.
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ciprofibrato [Bula]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=2077>.

18. 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.
19. 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.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Bezafibrato para o tratamento da Colangite Biliar Primária. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2026/relatorio-preliminar-bezafibrato-cp-28>.
21. 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>.
22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas/ Medicamentos [Internet]. Acesso em: 6 de junho de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>.
23. 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.
24. U.S. Food & Drug Administration (FDA). IQIRVO (elafibranor). Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=218860>.
25. European Medicines Agency (EMA). IQIRVO (Elafibranor). Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/iqirvo>.
26. 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>.
27. 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. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_ptc.pdf.
28. Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, Akarca US, Alvares-da-Silva MR, Andreone P, et al. Efficacy and safety of elafibranor in primary biliary cholangitis. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(9):795-805.
29. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *bmj*. 2011;343.
30. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. The GRADE handbook. Cochrane Collaboration London, UK; 2013.
31. Kowdley K, Lawitz E, Spearman C, Calvaruso V, Antunes N, Shu J, et al., editors. ONE-YEAR TREATMENT WITH ELAFIBRANOR IN THE PHASE III ELATIVE TRIAL IMPROVES GLOBE AND UK-PBC PROGNOSTIC SCORES. *Hepatology*; 2024: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS TWO COMMERCE SQ, 2001 MARKET ST, PHILADELPHIA.

32. Kugelman M, Levy C, Antunes N, Shu J, Cranham V, Kowdley K, editors. ELAFIBRANOR HAS NO IMPACT ON MARKERS OF RENAL FUNCTION IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS: RESULTS FROM THE PHASE III ELATIVE TRIAL. HEPATOLOGY; 2024: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS TWO COMMERCE SQ, 2001 MARKET ST, PHILADELPHIA.
33. Levy C, Bowlus C, Lawitz E, Antunes N, Miller B, Shu J, et al., editors. Beyond the mean: Exploring the impact of baseline alkaline phosphatase levels on endpoints in primary biliary cholangitis. Hepatology; 2024: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS TWO COMMERCE SQ, 2001 MARKET ST, PHILADELPHIA
34. Prendergast Á, Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, Akarca U, Alvares-da-Silva MR, et al. P199 Long-term efficacy and safety of elafibranor in primary biliary cholangitis: interim results from the open-label extension of the ELATIVE® trial. BMJ Publishing Group; 2025.
35. Schattenberg JM, Pares A, Kowdley KV, Heneghan MA, Caldwell S, Pratt D, et al. A randomized placebo-controlled trial of elafibranor in patients with primary biliary cholangitis and incomplete response to UDCA. Journal of hepatology. 2021;74(6):1344-54.
36. Bowlus CL, Kowdley KV, Levy C, Akarca U, Álvares-Da-Silva M, Andreone P, et al. P23 Efficacy of elafibranor in primary biliary cholangitis: results from the variable double-blind period of ELATIVE®, a randomised, placebo-controlled phase III trial. BMJ Publishing Group; 2024.
37. Jones DE, Carbone M, Kremer AE, Levy C, Mayo MJ, Schattenberg JM, et al. P26 Elafibranor improves fatigue versus placebo in patients with primary biliary cholangitis (PBC), with limited correlation with pruritus: analyses from the phase III ELATIVE® trial. BMJ Publishing Group; 2025.
38. Mayo MJ, Levy C, Swain M, Schattenberg JM, Heneghan M, Corpechot C, et al., editors. Non-invasive tests for liver fibrosis are stable in patients with primary biliary cholangitis with two years of treatment with elafibranor. Journal of Hepatology; 2025: Elsevier RADARWEG 29, 1043 NX AMSTERDAM, NETHERLANDS.
39. ClínicaTrials.gov. Estudo ELFIDENCE - NCT06016842. [Internet]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06016842>.
40. ClínicaTrials.gov. Estudo ELSPIRE - NCT06383403. [Internet]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06383403>.
41. ClínicaTrials.gov. Estudo ELFINITY - NCT06447168. [Internet]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06447168>.
42. Ministério de Saúde. Diretriz de Avaliação Econômica - 2a edição. Diretrizes Metodológicas. 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf.
43. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Elafibranor TA443 [Internet]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta443/documents/committee-papers>.
44. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas completas de mortalidade [Internet]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>.
45. Younossi ZM, Boparai N, McCormick M, Price LL, Guyatt G. Assessment of utilities and health-related quality of life in patients with chronic liver disease. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. 2001;96(2):579-83.
46. Younossi ZM, Kiwi ML, Boparai N, Price LL, Guyatt G. Cholestatic liver diseases and health-related quality of life. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. 2000;95(2):497-502.

47. Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas H, Investigators UMHCT. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health technology assessment* (Winchester, England). 2006;10(21):1-iii.
48. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Single Technology Appraisal ID6331 [Internet]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1016/documents/committee-papers>.
49. 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. Diretriz metodológica: estudos de microcusteio aplicados a avaliações econômicas em saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/20220419_diretrizes_microcusteio_15062021.pdf?utm_source=chatgpt.com.
50. Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goñi JM, Vilagut G, König H-H. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European Journal of Health Economics*. 2019;20(2):205-16.
51. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health and quality of life outcomes*. 2021;19(1):162.
52. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da população. IBGE; 2024.
53. Cançado GGL, Couto CA, Faria LC, Bittencourt PL, Villela-Nogueira CA, Rotman V, et al. P4475 Temporal trends in the epidemiology of primary biliary cholangitis in the public healthcare system of Brazil: preliminary data from a large population-based study. *Hepatology*. 2025 Oct;82(S1):S1–2308.
54. Cançado GGL, Braga MH, Ferraz MLG, Villela-Nogueira CA, Terrabuio DRB, Cançado ELR, et al. Clinical features and treatment outcomes of primary biliary cholangitis in a highly admixed population. *Annals of hepatology*. 2022;27(1):100546.
55. Invernizzi P, Floreani A, Carbone M, Marzioni M, Craxi A, Muratori L, et al. Primary biliary cholangitis: advances in management and treatment of the disease. *Digestive and Liver Disease*. 2017;49(8):841-6.
56. Canada's Drug Agency (CDA). Elafibranor [internet]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/elafibranor>.
57. Canada's Drug Agency (CDA). Reimbursement Recommendation Elafibranor [internet]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0865-Iqirvo-FINAL-Rec.pdf>.
58. Scottish Medicines Consortium (SMC). Elafibranor [internet]. Disponível em: <https://scottishmedicines.org.uk/media/9084/elafibranor-iqirvo-final-march-2025-for-website.pdf>.
59. Scottish Medicines Consortium (SMC). Decision Explained Elafibranor [internet]. Disponível em: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/elafibranor-iqirvo-full-smc2714/public-summary/>.
60. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Elafibranor [Internet]. Disponível em: <http://nice.org.uk/guidance/ta1016/chapter/1-Recommendations>.
61. U.S. National Library of Medicine (NLM). ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
62. Cortellis | Clarivate [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
63. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta medicamentos. [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>.

64. European Medicines Agency (EMA) | Medicines [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
65. FDA | Approved Drugs [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
66. Search Orphan Drug Designations and Approvals Linafexor [Internet]. [citado 12 de abril de 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/detailedIndex.cfm?cfgridkey=1086425>.
67. Cascade Pharmaceuticals, Inc. A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CS0159 in Patients With Primary Biliary Cholangitis (PBC) With Inadequate Response or Intolerance to Ursodeoxycholic Acid (UDCA) [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; dezembro de 2025 [citado 12 de abril de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT07282353. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07282353>.
68. Zydus Therapeutics Inc. A Phase 3b/4, Multicenter, Parallel-Group, Double-Blind, Placebo Controlled, Two-Arm, Long-Term Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Saroglitazar Magnesium on Clinical Outcomes in Participants With Primary Biliary Cholangitis (PBC) [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; fevereiro de 2026 [citado 12 de abril de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT07216235. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07216235>.
69. Zydus Therapeutics Inc. A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saroglitazar Magnesium on Normalization of Alkaline Phosphatase Levels in Patients With Primary Biliary Cholangitis and an Incomplete Response or Intolerance to Ursodeoxycholic Acid [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; fevereiro de 2026 [citado 12 de abril de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT07424677. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07424677>.
70. Zydus Therapeutics Inc. A Multicenter, Open-Label, Extension Clinical Trial to Evaluate Safety and Efficacy of Saroglitazar Magnesium in Participants With Primary Biliary Cholangitis (PBC) [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; fevereiro de 2026 [citado 12 de abril de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT06427395. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06427395>.
71. Zydus Therapeutics Inc. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Phase 2b/3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saroglitazar Magnesium in Subjects With Primary Biliary Cholangitis [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; junho de 2025 [citado 12 de abril de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT05133336. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05133336>.
72. Gilead Sciences. IDEAL: A 52-week, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Phase 3 Study Intended to Determine the Effects of Seladelpar on Normalization of Alkaline Phosphatase Levels in Subjects With Primary Biliary Cholangitis (PBC) and an Incomplete Response or Intolerance to Ursodeoxycholic Acid (UDCA) [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; maio de 2025 [citado 12 de abril de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT06060665. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06060665>.
73. Calliditas Therapeutics Suisse SA. TRANSFORM: A 24-week, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Phase 2b Trial of Setanaxib in Patients With Primary Biliary Cholangitis (PBC) and Elevated Liver Stiffness [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; abril de 2025 [citado 12 de abril de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT05014672. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05014672>.
74. Drug Report setanaxib [Internet]. [citado 12 de abril de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/63418>.
75. Search Orphan Drug Designations and Approvals setanaxib [Internet]. [citado 12 de abril de 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/detailedIndex.cfm?cfgridkey=773220>.

76. COUR Pharmaceutical Development Company, Inc. A Phase 2a Double Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics, and Efficacy of CNP-104 in Subjects Ages 18-75 With Primary Biliary Cholangitis Who Are Unresponsive to UDCA and/or OCA [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; março de 2026 [citado 12 de abril de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT05104853. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05104853>.
77. Search Orphan Drug Designations and Approvals CNP-104 [Internet]. [citado 12 de abril de 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=1053024>.
78. Drug Report CNP-104 [Internet]. [citado 12 de abril de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/137524>.
79. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. [Internet] Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>.
80. EPO. European Patent Office [Internet]. Disponível em: https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP.
81. WIPO. World Intellectual Property Organization [Internet]. Disponível em: <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>.
82. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial [Internet]. Disponível em: <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>.
83. ORANGE BOOK [Internet]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>.

APÊNDICE 1 – PATENTES VIGENTES

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics⁷⁹, Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)⁸⁰, PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)⁸¹, INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)⁸² e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)⁸³, com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 04 de maio de 2026, utilizando as seguintes estratégias:

- (1) Cortellis⁷⁹ e Orange book⁸³: foi utilizada a palavra-chave: ["\"elafibranor\""]
- (2) Espacenet⁸⁰; PatentScope⁸¹: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;
- (3) INPI⁸²: foi utilizado no campo “Contenha o Número do Pedido” o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram considerados os documentos patentários concedidos e vigentes 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)⁸², foram desconsideradas.

A patente BR112012012815-9, com vigência prevista até 26/11/2030, protege a tecnologia do elafibranor por meio de reivindicações de uso terapêutico relacionadas ao composto químico 1-[4-metiltiofenil]-3-[3,5-dimetil-4-carboxidimetil-metilóxi-fenil]prop-2-en-1-ona, correspondente ao elafibranor (GFT505), bem como ao ácido 2-[2,6-dimetil-4-[3-[4-(metil-tio)fenil]-3-oxo-propil]fenóxi]-2-metilpropanóico e seus derivados farmacêuticos aceitáveis. A patente também contempla reivindicações voltadas ao uso do composto na preparação de medicamentos destinados ao tratamento de doenças hepáticas, incluindo distúrbios metabólicos, inflamatórios e fibróticos do fígado, especialmente NAFLD e NASH.

Adicionalmente, a patente BR 112018069023-6, protege métodos de tratamento de doenças colestáticas, incluindo expressamente a Colangite Biliar Primária (PBC) e a Colangite Esclerosante Primária (PSC), mediante o uso do elafibranor como agonista dual de PPAR- α/δ . As reivindicações abrangem o uso terapêutico do composto em pacientes com resposta inadequada ou intolerantes ao ácido ursodesoxicólico (UDCA), contexto clínico diretamente relacionado à indicação terapêutica atualmente avaliada para incorporação ao SUS.

Além disso, as patentes BR 112019017312-9, BR 112019021910-2 e BR 112019021914-5, todas com vigência prevista até 2038, ampliam a proteção tecnológica do elafibranor ao reivindicar combinações terapêuticas envolvendo o composto e outros agentes farmacológicos, como agonistas de FXR, agentes anti-NASH, antifibróticos, antiolestáticos e inibidores de ACC. Essas reivindicações incluem composições farmacêuticas, kits terapêuticos e associações

medicamentosas voltadas ao tratamento de doenças hepáticas metabólicas e colestáticas, reforçando a exclusividade patentária sobre diferentes estratégias clínicas envolvendo o elafibranor.

Por fim, patente BR 112019015406-0, com vigência até 29/01/2038, protege combinações de nitazoxanida com agonistas de PPAR, incluindo aplicações em doenças colestáticas e fibróticas. Embora menos diretamente relacionada ao tratamento da PBC, suas reivindicações podem limitar futuras terapias associadas e estratégias de reposicionamento terapêutico envolvendo o elafibranor.

Quadro 1.1. Patentes vigentes relacionadas ao elafibranor depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
BR112012012815	Uso de um composto selecionado de 1-[4-metil-tio-fenil]-3-[3,5-dimetil-4-carbóxi-dimetil-metilóxi-fenil]prop-2-en-1-ona e ácido 2-[2,6-dimetil-4-[3-[4-(metil-tio)fenil]-3-oxo-propil]fenóxi]-2-metilpropanóico	Genfit (FR)	26/11/2030	Uso ^(a)
BR112018069023	Métodos de tratamento de doenças colestáticas	Genfit (FR)	30/03/2037	Uso ^(a)
BR112018069560	Método para o diagnóstico de esteato-hepatite não alcoólica e kit	Genfit (FR)	30/03/2037	Diagnóstico, Análise e Ensaio ^(b)
BR112019015406	Composições farmacêuticas para terapia de combinação	Genfit (FR)	29/01/2038	Combinação de medicamentos ^(c)
BR112019017312	Combinação de um agonista de ppar com um agonista de fxr	Genfit (FR)	21/02/2038	Combinação de medicamentos ^(c)
BR112019021910	Combinação de elafibranor ou derivados do mesmo com um agente anti-nash, antifibrótico ou antiolestático	Genfit (FR)	18/04/2038	Combinação de medicamentos ^(c)

Uso(a): uso de um composto existente para tratar uma doença (também conhecido como "método de tratamento"). Indexado quando uma patente divulga novas ligações entre um alvo (principalmente molecular) (por exemplo, receptor ou "inibição da angiogênese") e uma doença. Pode ser aplicado a divulgações não especificadas (por exemplo, sem moduladores do alvo caracterizados ou patente formulada em termos gerais). Diagnóstico, Análise e Ensaio^(b): Aplicações analíticas e diagnósticas. Combinação de medicamentos^(c): Uso de uma combinação de fármacos para tratamento. **Fonte:** Cortellis Inteligente⁷⁹ e INPI⁸².

Em conjunto, os documentos identificados demonstram um cenário patentário ainda vigente e abrangente para o elafibranor no Brasil, incluindo proteção de usos terapêuticos e terapias combinadas relacionadas ao tratamento de doenças hepáticas e colestáticas.

APÊNDICE 2 – METODOLOGIA DA REVISÃO SISTEMÁTICA

As estratégias de busca elaboradas pelo demandante foram reproduzidas e, quando necessário, ajustadas pelos pareceristas nas bases de dados selecionadas, conforme detalhado a seguir. As buscas realizadas pelo Vértice ocorreram no dia 16 de março de 2026.

Quadro 2.1. Estratégia de busca de acordo com o dossiê do demandante e o elaborado pelo Vértice.

Base de dados	Estratégia de busca	Quantidade encontrada pelo demandante	Quantidade encontrada pelo Vértice
Medline (via Pubmed)	Estratégia de busca do demandante: ("Primary Biliary Cholangitis" OR "Biliary Cholangitides, Primary" OR "Biliary Cholangitis, Primary" OR "Cholangitides, Primary Biliary" OR "Cholangitis, Primary Biliary" OR "Primary Biliary Cholangitides") AND ("2-(2,6-dimethyl-4-(3-(4-(methylthio)phenyl)-3-oxo-1-propenyl)phenoxy)-2-methylpropanoic acid" [Supplementary Concept] OR "2-(2,6-dimethyl-4-(3-(4-(methylthio)phenyl)-3-oxo-1-propenyl)phenoxy)-2-methylpropanoic acid" OR "GFT505" OR "elafibranor") Estratégia de busca do Vértice: ("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) OR (Autoimmune liver diseases)) AND ("2-(2,6-dimethyl-4-(3-(4-(methylthio)phenyl)-3-oxo-1-propenyl)phenoxy)-2-methylpropanoic acid" [Supplementary Concept] OR GFT505 OR elafibranor)	53	58
Embase (via Elsevier)	Estratégia de busca do demandante: ('primary biliary cirrhosis'/exp OR 'biliary cirrhosis, primary' OR 'primary biliary cholangitis' OR 'primary biliary cirrhosis') AND ('elafibranor'/exp OR '2 [2, 6 dimethyl 4 [3 [4 (methylsulfanyl) phenyl] 3 oxo 1 propenyl] phenoxy] 2 methylpropanoic acid' OR '2 [2, 6 dimethyl 4 [3 [4 (methylsulfanyl) phenyl] 3 oxo 1 propenyl] phenoxy] 2 methylpropionic acid' OR '2 [2, 6 dimethyl 4 [3 [4 (methylsulfanyl) phenyl] 3 oxoprop 1 en 1 yl] phenoxy] 2 methylpropanoic acid' OR '2 [2, 6 dimethyl 4 [3 [4 (methylsulfanyl) phenyl] 3 oxoprop 1 en 1 yl] phenoxy] 2 methylpropionic acid' OR '2 [2, 6 dimethyl 4 [3 [4 (methylthio) phenyl] 3 oxo 1 propenyl] phenoxy] 2 methylpropanoic acid' OR '2 [2, 6 dimethyl 4 [3 [4 (methylthio) phenyl] 3 oxo 1 propenyl] phenoxy] 2 methylpropionic acid' OR '2 [2, 6 dimethyl 4 [3 [4 (methylthio) phenyl] 3 oxoprop 1 en 1 yl] phenoxy] 2 methylpropanoic acid' OR '2 [2, 6 dimethyl 4 [3 [4 (methylthio) phenyl] 3 oxoprop 1 en 1 yl] phenoxy] 2 methylpropionic acid' OR 'elafibranor' OR 'gft 505' OR 'gft505' OR 'ipn 60190' OR 'ipn60190' OR 'iqirvo') Estratégia de busca do Vértice: ('primary biliary cirrhosis'/exp OR 'biliary cirrhosis, primary' OR 'primary biliary cholangitis' OR 'primary biliary cirrhosis' OR 'autoimmune liver	172	189

Base de dados	Estratégia de busca	Quantidade encontrada pelo demandante	Quantidade encontrada pelo Vértice
	disease'/exp OR 'autoimmune liver disease') AND ('elafibranor'/exp OR '2 [2, 6 dimethyl 4 [3 [4 (methylsulfanyl) phenyl] 3 oxo 1 propenyl] phenoxy] 2 methylpropanoic acid' OR '2 [2, 6 dimethyl 4 [3 [4 (methylsulfanyl) phenyl] 3 oxo 1 propenyl] phenoxy] 2 methylpropionic acid' OR '2 [2, 6 dimethyl 4 [3 [4 (methylsulfanyl) phenyl] 3 oxoprop 1 en 1 yl] phenoxy] 2 methylpropanoic acid' OR '2 [2, 6 dimethyl 4 [3 [4 (methylsulfanyl) phenyl] 3 oxoprop 1 en 1 yl] phenoxy] 2 methylpropionic acid' OR '2 [2, 6 dimethyl 4 [3 [4 (methylthio) phenyl] 3 oxo 1 propenyl] phenoxy] 2 methylpropanoic acid' OR '2 [2, 6 dimethyl 4 [3 [4 (methylthio) phenyl] 3 oxo 1 propenyl] phenoxy] 2 methylpropionic acid' OR '2 [2, 6 dimethyl 4 [3 [4 (methylthio) phenyl] 3 oxoprop 1 en 1 yl] phenoxy] 2 methylpropanoic acid' OR '2 [2, 6 dimethyl 4 [3 [4 (methylthio) phenyl] 3 oxoprop 1 en 1 yl] phenoxy] 2 methylpropionic acid' OR 'gft 505' OR 'gft505' OR 'ipn 60190' OR 'ipn60190' OR 'iqirvo' OR 'elafibranor')		
BVS (LILACS)	Estratégia de busca do demandante: ("colangite biliar primaria" OR "colangitis biliar primaria" OR "primary biliary cholangitis") AND ("2-(2,6-dimethyl-4-(3-(4-(methylthio)phenyl)-3-oxo-1-propenyl)phenoxy)-2-methylpropanoic acid" OR "GFT505" OR "elafibranor")) Estratégia de busca do Vértice: (mh:("Cirrose Hepática Biliar") OR (Liver Cirrhosis, Biliary) OR (Cirrosis Hepática Biliar) OR (Cirrose Biliar) OR (Cirrose Biliar Primária) OR (Cirrose Biliar Primária 1) OR (Colangite Biliar Primária) OR (Colangites Biliares Primárias)) AND ("2-(2,6-dimethyl-4-(3-(4-(methylthio)phenyl)-3-oxo-1-propenyl)phenoxy)-2-methylpropanoic acid" OR (GFT505) OR (elafibranor)))	0	1
Cochrane Library	Estratégia de busca do demandante: #1 "biliary Cholangitides, Primary" OR "Cholangitis, Primary Biliary" OR "Biliary Cholangitis, Primary" OR "Primary Biliary Cholangitis" OR "Primary Biliary Cholangitides" OR "Biliary Cirrhosis, Primary" #2 "2-(2,6-dimethyl-4-(3-(4-(methylthio)phenyl)-3-oxo-1-propenyl)phenoxy)-2-methylpropanoic acid" OR "GFT505" OR "elafibranor" #3 #1 AND #2 Estratégia de busca do Vértice: #1 MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees #2 "2-(2,6-dimethyl-4-(3-(4-(methylthio)phenyl)-3-oxo-1-propenyl)phenoxy)-2-methylpropanoic acid" OR "GFT505" OR "elafibranor" #3 (Liver Cirrhoses, 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	0	45

Base de dados	Estratégia de busca	Quantidade encontrada pelo demandante	Quantidade encontrada pelo Vértice
	(Cholangitis, Primary Biliary) OR (Biliary Cholangitis, Primary) OR (Primary Biliary Cholangitis) #4 #1 OR #3 #5 #4 AND #2		
		225	293

Fonte: dossiê do demandante (pág. 34 e 35) e Vértice.

Quadro 2.2 Estudos excluídos na etapa de elegibilidade por texto completo.

Protocolo e registros de estudos em andamento (ainda não publicados)
A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Elafibranor at Doses of 80 mg and 120mg After 12 Weeks of Treatment in Patients with Primary Biliary Cholangitis and Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid2017.
A Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Study and Open-label Long Term Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Elafibranor 80 mg in Patients with Primary Biliary Cholangitis with Inadequate Response or Intolerance to Ursodeoxycholic Acid2020.
A Phase III Randomised, Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Elafibranor 80 mg on Long-Term Clinical Outcomes in Adult Participants with Primary Biliary Cholangitis (PBC)2023.
A Phase III, Open-label, Single Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Elafibranor 80 mg in Adult Japanese Participants with Primary Biliary Cholangitis (PBC)2024.
Prospective Non-interventional, Phase IV Multicentre Study to Assess the Effectiveness, Safety and Tolerability of Elafibranor 80 mg/Day in Participants with Primary Biliary Cholangitis Receiving Treatment in a Real-world Setting2024.
A Phase IIIb Randomised, Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Arm Study to Evaluate the Effect of Elafibranor 80 mg on Normalisation of Alkaline Phosphatase in Adult Participants with Primary Biliary Cholangitis (PBC) and Inadequate Response or Intolerance to Ursodeoxycholic Acid2024.
Eucr BE. A Double-blind Randomized, Placebo-Controlled Study and Open-label Long Term Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Elafibranor 80 mg in Patients with Primary Biliary Cholangitis with Inadequate Response or Intolerance to Ursodeoxycholic Acid. https://trialssearchwho.int/Trial2aspx?TrialID=EUCTR2019-004941-34-BE 2020.
Eucr ES. Phase 2 Efficacy & Safety Study of Elafibranor in patients with PBC. https://trialssearchwho.int/Trial2aspx?TrialID=EUCTR2016-003817-80-ES 2017
Kugelmas M, Kowdley KV, Hanson C, et al. Elafibranor for the Treatment of Primary Biliary Cholangitis: Study Designs of the ELFIDENCE, ELSPIRE, and ELFINITY Phase III/IV Trials. American Journal of Gastroenterology 2024;119(10):S1317-S18. doi:doi:10.14309/01.ajg.0001036676.42521.e3
Nct. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Elafibranor in Patients with Primary Biliary Cholangitis (PBC) and Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03124108 2017.
Nct. Study of Elafibranor in Patients with Primary Biliary Cholangitis (PBC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04526665 2020.
Nct. A Long-Term Study of Elafibranor in Adult Participants with Primary Biliary Cholangitis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06016842 2023.

Nct. A Study of Elafibranor in Adults with Primary Biliary Cholangitis and Inadequate Response or Intolerance to Ursodeoxycholic Acid. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06383403> 2024.

Delineamento do estudo

Elafibranor Long-Term Efficacy and Safety and Impact on Fatigue in Primary Biliary Cholangitis: Interim Results From the Open-Label Extension of the ELATIVE Trial Up to 3 Years. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2024;20(12):3-4.

Lin W, Wang JX, Liu YJ. Optimal drug regimens for improving ALP biochemical levels in patients with primary biliary cholangitis refractory to UDCA: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Systematic Reviews* 2024;13(1) doi: doi:10.1186/s13643-024-02460-0

Duplicados

Bowlus CL, Kowdley KV, Levy C, et al. EFFICACY OF ELAFIBRANOR IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS: RESULTS FROM THE VARIABLE DOUBLEBLIND PERIOD OF ELATIVE®, A RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED PHASE III TRIAL. *Gut* 2024;73:A24. doi: doi:10.1136/gutjnl-2024-BASL.34

Bowlus CL, Kowdley KV, Levy C, et al. EFFICACY AND SAFETY OF ELAFIBRANOR IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS: RESULTS FROM THE ELATIVE™ DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBOCONTROLLED PHASE 3 TRIAL. *Hepatology* 2024;79(2):E40-E42. doi: doi:10.1097/HEP.0000000000000698

Jörn S, Pares A, Kowdley KV, et al. Significant anticholestatic effects of elafibranor, a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha/delta agonist, in primary biliary cholangitis (PBC) patients with inadequate ursodeoxycholic acid (UDCA) response. *Hepatology International* 2020;14:S185-S86. doi: doi:10.1007/s12072-020-10030-4

Kremer AE, Kowdley KV, Levy C, et al. EFFECT OF ELAFIBRANOR ON PRURITUS IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS: SYMPTOM SEVERITY AND QUALITY OF LIFE MEASUREMENTS FROM THE PHASE III ELATIVE® TRIAL. *Gut* 2024;73:A22. doi: doi:10.1136/gutjnl-2024-BASL.31

Kugelman M, Levy C, Antunes N, et al. ELAFIBRANOR HAS NO IMPACT ON MARKERS OF RENAL FUNCTION IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS: RESULTS: FROM THE PHASE III ELATIVE® TRIAL. *Hepatology* 2024;80:S1831. doi: doi:10.1097/HEP.0000000000001076

Mayo MJ, Antunes N, Pedersen M, et al. Improvement in lipid profiles with elafibranor treatment in primary biliary cholangitis during the phase III Elative® trial. *Journal of Hepatology* 2024;80:S312-S13. doi: doi:10.1016/S0168-8278(24)01090-0

Mayo MJ, Antunes N, Pedersen M, et al. IMPROVEMENT IN LIPID PROFILES WITH ELAFIBRANOR TREATMENT IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS DURING THE PHASE III ELATIVE® TRIAL. *Gut* 2024;73:A22-A23. doi: doi:10.1136/gutjnl-2024-BASL.32

Mayo MJ, Levy C, Swain M, et al. NON-INVASIVE TESTS FOR LIVER FIBROSIS ARE STABLE IN PATIENTS WITH PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS (PBC) WITH TWO YEARS OF TREATMENT WITH ELAFIBRANOR. *Gut* 2025;74:A36. doi: doi:10.1136/gutjnl-2025-BASL.52

Phagura A, Mayo MJ, Kowdley KV, et al. IMPACT OF ELAFIBRANOR ON MARKERS OF DISEASE ACTIVITY AND PROGRESSION IN PATIENTS WITH ADVANCED PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS. *Gut* 2025;74:A208-A09. doi: doi:10.1136/gutjnl-2025-BSG.336

Schattenberg JM, Andreone P, Heneghan M, et al. Treatment with elafibranor has no impact on bone health in patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology* 2025;82:S323. doi: doi:10.1016/S0168-8278(25)00993-6

Sonderup M, Spearman CW, Calvaruso V, et al. ELAFIBRANOR EFFICACY IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS ACCORDING TO BIOCHEMICAL RESPONSE CRITERIA IN THE PHASE III ELATIVE® TRIAL. *Gut* 2024;73:A25. doi: doi:10.1136/gutjnl-2024-BASL.36

Tranter L, Levy C, Bowlus C, et al. BEYOND THE MEAN: EXPLORING THE IMPACT OF BASELINE ALKALINE PHOSPHATASE LEVELS ON ENDPOINTS IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS. *Gut* 2025;74:A239-A41. doi: doi:10.1136/gutjnl-2025-BSG.384

Não avalia os desfechos de interesse

Costanza R, Kugelmas M, Levy C, et al. ELAFIBRANOR HAS NO IMPACT ON MARKERS OF RENAL FUNCTION IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS: RESULTS FROM THE PHASE III ELATIVE® TRIAL. Gut 2025;74:A224-A25. doi: doi:10.1136/gutjnl-2025-BSG.361
Kowdley K, Lawitz E, Spearman C, et al. ONE-YEAR TREATMENT WITH ELAFIBRANOR IN THE PHASE III ELATIVE® TRIAL IMPROVES GLOBE AND UK-PBC PROGNOSTIC SCORES. Hepatology 2024;80:S1790-S91. doi: doi:10.1097/HEP.0000000000001076
Mayo MJ, Antunes N, Pedersen M, et al. IMPROVEMENT IN LIPID PROFILES WITH ELAFIBRANOR TREATMENT IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS DURING THE PHASE III ELATIVE® TRIAL. Gut 2024;73:A22-A23. doi: doi:10.1136/gutjnl-2024-BASL.32
Schattenberg JM, Andreone P, A Heneghan M, et al. TREATMENT WITH ELAFIBRANOR HAS NO IMPACT ON BONE HEALTH IN PATIENTS WITH PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS (PBC). Gut 2025;74:A32-A33. doi: doi:10.1136/gutjnl-2025-BASL.46
Shamseddine N, Jones DE, Mayo MJ, et al. DETERMINING CLINICALLY MEANINGFUL THRESHOLDS FOR PATIENT-REPORTED OUTCOMES OF PRURITUS IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS. Gastroenterology 2025;169(1):S-1820. doi: doi:10.1016/S0016-5085(25)05055-3
Sonderup M, Spearman CW, Calvaruso V, et al. Elafibranor efficacy in primary biliary cholangitis according to biochemical response criteria in the phase III ELATIVE® trial. Journal of Hepatology 2024;80:S18-S19. doi: doi:10.1016/S0168-8278(24)00457-4
Comparador
Jones A, Greener K, Cripps S, et al. INITIAL CLINICAL RESPONSE AND SAFETY OF ELAFIBRANOR IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS: A MULTI-CENTRE PHARMACIST-LED REAL-WORLD EVALUATION. Gut 2025;74:A35. doi: doi:10.1136/gutjnl-2025-BASL.50
Kamiri-ngugi R, Cussen C, Pericleous M, et al. EARLY REAL-WORLD EVALUATION OF ELAFIBRANOR IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS: A UK PBC REGIONAL NETWORK PERSPECTIVE. Gut 2025;74:A42-A43. doi: doi:10.1136/gutjnl-2025-BASL.61
Viganò M, Montecalvo D, Labanca S, et al. Real-world experience with Elafibranor in patients with Primary Biliary Cholangitis previously treated with Obeticholic Acid: An Italian Multicenter Observational Study. Digestive and Liver Disease 2026;58:S92-S93. doi: doi:10.1016/j.dld.2026.01.150
Opinião de especialista
Kotsiliti E. Elafibranor in primary biliary cholangitis. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology 2024;21(1):2. doi: doi:10.1038/s41575-023-00878-w
Análise de subgrupo de estudos incluídos
Kowdley KV, Bowlus CL, Mayo MJ, et al. IMPACT OF ELAFIBRANOR ON MARKERS OF DISEASE ACTIVITY AND PROGRESSION IN PATIENTS WITH ADVANCED PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS. Gastroenterology 2025;169(1):S-1814. doi: doi:10.1016/S0016-5085(25)05043-7
Kremer AE, Kowdley KV, Levy C, et al. Effect of elafibranor on pruritus in primary biliary cholangitis: symptom severity and quality of life measurements from the phase III ELATIVE® trial. Journal of Hepatology 2024;80:S91-S92. doi: doi:10.1016/S0168-8278(24)00595-6
Levy C, Bowlus C, Lawitz E, et al. BEYOND THE MEAN: EXPLORING THE IMPACT OF BASELINE ALKALINE PHOSPHATASE LEVELS ON ENDPOINTS IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS ? Hepatology 2024;80:S1767-S69. doi: doi:10.1097/HEP.0000000000001077

Fonte: Elaborado pelo Vértice.

Quadro 2.3. Definições de resposta bioquímica descritas nos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor, ano	Definições de resposta bioquímica utilizadas nos estudos
Bowlus, 2024 ³⁶	Definido como o nível de fosfatase alcalina <1,67 vezes o ULN, com uma redução de ≥15% em relação ao valor basal e bilirrubina total igual ou abaixo do ULN coletados na semana 78.

Kowdley, 2024 ²⁸	Definido como o nível de fosfatase alcalina <1,67 vezes o ULN, com uma redução de ≥15% em relação ao valor basal e bilirrubina total igual ou abaixo do ULN coletados na semana 52.
Schattenberg, 2021 ³⁵	Definido como pacientes que atingiram respostas terapêuticas predefinidas em 12 semanas: i) ALP <1,67xULN e bilirrubina total <ULN e redução de ALP >15%, ii) ALP <1,5xULN e bilirrubina total <ULN e redução de ALP >40%. iii) A taxa de resposta também foi avaliada de acordo com a redução da ALP >10%, >20% e >40%, critérios de Paris I, Paris II, Toronto I, Toronto II e pontuação GLOBE.

Legenda: ULN do inglês *Upper Limit of Normal* - limite superior da normalidade; ALP – do inglês, fosfatase alcalina.

Quadro 2.4. Definições de prurido descritas nos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor, ano	Definições de prurido utilizadas nos estudos
Kowdley, 2024 ²⁸	Mudança na intensidade do prurido do valor basal até a semana 24 e 52, avaliada pelo uso da WI-NRS em pacientes com prurido moderado a grave (definido como uma pontuação na WI-NRS ≥4 no início do estudo).
Schattenberg, 2021 ³⁵	Proporção de pacientes com prurido intenso na semana 12.

Quadro 2.5. Definições de qualidade de vida descritas nos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor, ano	Definições de qualidade de vida utilizadas nos estudos
Kowdley, 2024 ²⁸	Alterações do início do estudo até a semana 52 nos resultados relatados pelos pacientes relacionados ao prurido, avaliados com o questionário de cirrose biliar primária – 40 (PBC-40) (as pontuações variam de 1 [ou 0 em alguns itens para coceira, função social e sintomas] a 5 para cada dos 40 itens, com pontuações mais altas indicando pior qualidade de vida) e a escala de <i>5-D itch scale</i> , que mede o grau, a duração, a direção (melhora ou piora), a incapacidade (efeito nas atividades diárias) e a distribuição da coceira (as pontuações totais variam de 5 a 25, com pontuações mais altas indicando pior qualidade de vida relacionada à coceira).
Schattenberg, 2021 ³⁵	A alteração nos sintomas foi avaliada utilizando o questionário de qualidade de vida PBC-40, domínio de prurido, em 12 semanas.

Quadro 2.6. Definições de dados laboratoriais e marcadores não invasivos de fibrose hepática descritas nos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor, ano	Definições de dados laboratoriais e marcadores não invasivos de fibrose hepática utilizadas nos estudos
Kowdley, 2024 ²⁸	O escore de fibrose hepática aumentada foi calculado com base em três marcadores de fibrose hepática (ácido hialurônico, peptídeo aminoterminal do pró-colágeno tipo III e inibidor tecidual de metaloproteinase-1 da matriz). Um escore de fibrose hepática aumentada inferior a 7,7 indica ausência ou fibrose leve.
Mayo, 2025 ³⁸	Alterações do <i>baseline</i> até a semana 104 dos dados laboratoriais e marcadores não invasivos de fibrose hepática.

Quadro 2.7. Definições de eventos adversos totais descritas nos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor, ano	Definições de eventos adversos totais utilizadas nos estudos
Kowdley, 2024 ²⁸	Eventos que surgiram ou pioraram após o início do tratamento, sendo monitorados até o final do período duplo-cego (ou extensão) ou até 30 dias após a última dose em caso de descontinuação.

Relatório Preliminar

APÊNDICE 3 – AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS

Quadro 3.1. Avaliação do rigor metodológico dos estudos incluídos avaliados pela ferramenta RoB 2.0.

Estudo (ano)	Domínio					Avaliação Geral
	Processo de Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados faltantes de desfecho	Mensuração de desfecho	Relato seletivo de desfecho	
DESFECHO: RESPOSTA BIOQUÍMICA						
Schattenberg (2021) ³⁵	Baixo risco A sequência de randomização foi adequada (por blocos, proporção 1:1:1 com sequência gerada por sistema centralizado). As características basais foram balanceadas entre os grupos e nenhum desequilíbrio significativo foi detectado.	Baixo risco Participantes, investigadores e equipe estavam cegos. Intervenções foram bem padronizadas (dois comprimidos revestidos por dia mantendo AUDC). Estudo com adesão semelhante entre os grupos.	Baixo risco As análises de eficácia foram realizadas utilizando ITT modificado, de maneira a excluir pacientes sem dados pós basal. Para os grupos de interesse (elafibranor 80mg e placebo) são mantidos os 15 participantes de cada grupo na análise.	Baixo risco Foram utilizados exames laboratoriais e parâmetros bioquímicos pré-estabelecidos. Trata-se de um estudo duplo-cego, o que reduz a probabilidade de viés de mensuração.	Baixo risco Protocolo registrado (NCT03124108). Todos os desfechos pré especificados foram reportados.	Baixo risco
Kowdley (2024) ²⁸	Baixo risco A sequência de randomização foi adequada (proporção 2:1 e estratificada de acordo com nível de fosfatase alcalina e prurido). As características basais foram balanceadas entre os grupos e nenhum desequilíbrio significativo foi detectado.	Baixo risco Participantes, cuidadores, investigadores e equipe estavam cegos. Intervenções foram bem padronizadas (um comprimido por dia mantendo AUDC). Estudo com adesão semelhante entre os grupos. Análise conduzida por ITT.	Baixo risco Houve perdas semelhantes entre os grupos. Foram utilizadas estratégias estatísticas para lidar com dados ausentes. Motivos de descontinuação/perdas são mencionadas no material suplementar	Baixo risco Foram utilizados exames laboratoriais e parâmetros bioquímicos pré-estabelecidos. Trata-se de um estudo duplo-cego, o que reduz a probabilidade de viés de mensuração.	Baixo risco Protocolo registrado (NCT04526665). Todos os desfechos pré especificados foram reportados.	Baixo risco

Bowlus (2024) ³⁶	Baixo risco A sequência de randomização do resumo foi adequada e consistente com o ECR original (proporção 2:1 e estratificada de acordo com nível de fosfatase alcalina e prurido). As características basais foram balanceadas entre os grupos e nenhum desequilíbrio significativo foi detectado.	Baixo risco Participantes, cuidadores, investigadores e equipe estavam cegos até a semana 78. Intervenções foram bem padronizadas (um comprimido).	Alto risco Na semana 78, houve uma redução significativa na amostra (28% dos participantes que receberam elafibranor e 25% receberam placebo). Foi realizado apenas uma análise descritiva dos resultados, sem estratégias robustas para a imputação dos dados faltantes. Caracteriza possível viés de seleção.	Baixo risco Foram utilizados exames laboratoriais e parâmetros bioquímicos pré-estabelecidos. Trata-se de um estudo duplo-cego, o que reduz a probabilidade de viés de mensuração.	Algumas preocupações Análise pós hoc. Protocolo e plano estatístico não reportados.	Alto risco
DESFECHO: ALTERAÇÃO DOS NÍVEIS DE FOSFATASE ALCALINA						
Schattenberg (2021) ³⁵	Baixo risco A sequência de randomização foi adequada (por blocos, proporção 1:1:1 com sequência gerada por sistema centralizado). As características basais foram balanceadas entre os grupos e nenhum desequilíbrio significativo foi detectado.	Baixo risco Participantes, investigadores e equipe estavam cegos. Intervenções foram bem padronizadas (dois comprimidos revestidos por dia mantendo AUCD). Estudo com adesão semelhante entre os grupos.	Baixo risco As análises de eficácia foram realizadas utilizando ITT modificado, de maneira a excluir pacientes sem dados pós basal. Para os grupos de interesse (elafibranor 80mg e placebo) são mantidos os 15 participantes de cada grupo na análise.	Baixo risco Foram utilizados exames laboratoriais e parâmetros bioquímicos pré-estabelecidos. Trata-se de um estudo duplo-cego, o que reduz a probabilidade de viés de mensuração.	Baixo risco Protocolo registrado (NCT03124108). Todos os desfechos pré especificados foram reportados.	Baixo risco
Kowdley (2024) ²⁸	Baixo risco A sequência de randomização foi adequada (proporção 2:1 e estratificada de acordo com nível de fosfatase alcalina e prurido). As características basais foram balanceadas entre os grupos e nenhum desequilíbrio significativo foi detectado.	Baixo risco Participantes, cuidadores, investigadores e equipe estavam cegos. Intervenções foram bem padronizadas (um comprimido por dia mantendo AUCD). Estudo com adesão semelhante entre os grupos. Análise conduzida por ITT.	Baixo risco Houve perdas semelhantes entre os grupos. Foram utilizadas estratégias estatísticas para lidar com dados ausentes. Motivos de descontinuação/perdas são mencionadas no material suplementar	Baixo risco Foram utilizados exames laboratoriais e parâmetros bioquímicos pré-estabelecidos. Trata-se de um estudo duplo-cego, o que reduz a probabilidade de viés de mensuração.	Baixo risco Protocolo registrado (NCT04526665). Todos os desfechos pré especificados foram reportados.	Baixo risco

Bowlus (2024) ³⁶	Baixo risco A sequência de randomização do resumo foi adequada e consistente com o ECR original (proporção 2:1 e estratificada de acordo com nível de fosfatase alcalina e prurido). As características basais foram balanceadas entre os grupos e nenhum desequilíbrio significativo foi detectado.	Baixo risco Participantes, cuidadores, investigadores e equipe estavam cegos até a semana 78. Intervenções foram bem padronizadas (um comprimido).	Alto risco Na semana 78, houve uma redução significativa na amostra (28% dos participantes que receberam elafibranor e 25% receberam placebo). Foi realizado apenas uma análise descritiva dos resultados, sem estratégias robustas para a imputação dos dados faltantes. Caracteriza possível viés de seleção.	Baixo risco Foram utilizados exames laboratoriais e parâmetros bioquímicos pré-estabelecidos. Trata-se de um estudo duplo-cego, o que reduz a probabilidade de viés de mensuração.	Algumas preocupações Análise pós hoc. Protocolo e plano estatístico não reportados.	Alto risco
DESFECHO: ALTERAÇÃO DOS NÍVEIS DE BILIRRUBINA TOTAL						
Schattenberg (2021) ³⁵	Baixo risco A sequência de randomização foi adequada (por blocos, proporção 1:1:1 com sequência gerada por sistema centralizado). As características basais foram balanceadas entre os grupos e nenhum desequilíbrio significativo foi detectado.	Baixo risco Participantes, investigadores e equipe estavam cegos. Intervenções foram bem padronizadas (dois comprimidos revestidos por dia mantendo AUCD). Estudo com adesão semelhante entre os grupos.	Baixo risco As análises de eficácia foram realizadas utilizando ITT modificado, de maneira a excluir pacientes sem dados pós basal. Para os grupos de interesse (elafibranor 80mg e placebo) são mantidos os 15 participantes de cada grupo na análise.	Baixo risco Foram utilizados exames laboratoriais e parâmetros bioquímicos pré-estabelecidos. Trata-se de um estudo duplo-cego, o que reduz a probabilidade de viés de mensuração.	Baixo risco Protocolo registrado (NCT03124108). Todos os desfechos pré especificados foram reportados.	Baixo risco
Kowdley (2024) ²⁸	Baixo risco A sequência de randomização foi adequada (proporção 2:1 e estratificada de acordo com nível de fosfatase alcalina e prurido). As características basais foram balanceadas entre os grupos e nenhum desequilíbrio significativo foi detectado.	Baixo risco Participantes, cuidadores, investigadores e equipe estavam cegos. Intervenções foram bem padronizadas (um comprimido por dia mantendo AUCD). Estudo com adesão semelhante entre os grupos. Análise conduzida por ITT.	Baixo risco Houve perdas semelhantes entre os grupos. Foram utilizadas estratégias estatísticas para lidar com dados ausentes. Motivos de descontinuação/perdas são mencionadas no material suplementar	Baixo risco Foram utilizados exames laboratoriais e parâmetros bioquímicos pré-estabelecidos. Trata-se de um estudo duplo-cego, o que reduz a probabilidade de viés de mensuração.	Baixo risco Protocolo registrado (NCT04526665). Todos os desfechos pré especificados foram reportados.	Baixo risco

Bowlus (2024) ³⁶	Baixo risco A sequência de randomização do resumo foi adequada e consistente com o ECR original (proporção 2:1 e estratificada de acordo com nível de fosfatase alcalina e prurido). As características basais foram balanceadas entre os grupos e nenhum desequilíbrio significativo foi detectado.	Baixo risco Participantes, cuidadores, investigadores e equipe estavam cegos até a semana 78. Intervenções foram bem padronizadas (um comprimido).	Alto risco Na semana 78, houve uma redução significativa na amostra (28% dos participantes que receberam elafibranor e 25% receberam placebo). Foi realizado apenas uma análise descritiva dos resultados, sem estratégias robustas para a imputação dos dados faltantes. Caracteriza possível viés de seleção.	Baixo risco Foram utilizados exames laboratoriais e parâmetros bioquímicos pré-estabelecidos. Trata-se de um estudo duplo-cego, o que reduz a probabilidade de viés de mensuração.	Algumas preocupações Análise pós hoc. Protocolo e plano estatístico não reportados.	Alto risco
DESFECHO: PRURIDO						
Schattenberg (2021) ³⁵	Baixo risco A sequência de randomização foi adequada (por blocos, proporção 1:1:1 com sequência gerada por sistema centralizado). As características basais foram balanceadas entre os grupos e nenhum desequilíbrio significativo foi detectado.	Baixo risco Participantes, investigadores e equipe estavam cegos. Intervenções foram bem padronizadas (dois comprimidos revestidos por dia mantendo AUDC). Estudo com adesão semelhante entre os grupos.	Baixo risco As análises de eficácia foram realizadas utilizando ITT modificado, de maneira a excluir pacientes sem dados pós basal. Para os grupos de interesse (elafibranor 80mg e placebo) são mantidos os 15 participantes de cada grupo na análise.	Algumas preocupações O desfecho foi coletado por meio de autorrelato (subjetivo), sem a utilização de uma escala validada.	Baixo risco Protocolo registrado (NCT03124108). Todos os desfechos pré especificados foram reportados.	Algumas preocupações
Kowdley (2024) ²⁸	Baixo risco A sequência de randomização foi adequada (proporção 2:1 e estratificada de acordo com nível de fosfatase alcalina e prurido). As características basais foram balanceadas entre os grupos e nenhum desequilíbrio significativo foi detectado.	Baixo risco Participantes, cuidadores, investigadores e equipe estavam cegos. Intervenções foram bem padronizadas (um comprimido por dia mantendo AUDC). Estudo com adesão semelhante entre os grupos. Análise conduzida por ITT.	Baixo risco Houve perdas semelhantes entre os grupos. Foram utilizadas estratégias estatísticas para lidar com dados ausentes. Motivos de descontinuação/perdas são mencionadas no material suplementar	Baixo risco Foi utilizada uma escala validada (WI-NRS). Trata-se de um estudo duplo-cego, o que reduz a probabilidade de viés de mensuração.	Baixo risco Protocolo registrado (NCT04526665). Todos os desfechos pré especificados foram reportados.	Baixo risco

DESFECHO: EVENTOS ADVERSOS TOTAIS						
Schattenberg (2021) ³⁵	Baixo risco A sequência de randomização foi adequada (por blocos, proporção 1:1:1 com sequência gerada por sistema centralizado). As características basais foram balanceadas entre os grupos e nenhum desequilíbrio significativo foi detectado.	Baixo risco Participantes, investigadores e equipe estavam cegos. Intervenções foram bem padronizadas (dois comprimidos revestidos por dia mantendo AUCD). Estudo com adesão semelhante entre os grupos.	Baixo risco Para análise dos dados de segurança considerou todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose do medicamento (denominado de <i>Safety Set</i> – SS)	Baixo risco Embora parte dos eventos possa depender de autorrelato, trata-se de um estudo duplo-cego, o que reduz a probabilidade de viés de mensuração.	Baixo risco Protocolo registrado (NCT03124108). Todos os desfechos pré especificados foram reportados.	Baixo risco
Kowdley (2024) ²⁸	Baixo risco A sequência de randomização foi adequada (proporção 2:1 e estratificada de acordo com nível de fosfatase alcalina e prurido). As características basais foram balanceadas entre os grupos e nenhum desequilíbrio significativo foi detectado.	Baixo risco Participantes, cuidadores, investigadores e equipe estavam cegos. Intervenções foram bem padronizadas (um comprimido por dia mantendo AUCD). Estudo com adesão semelhante entre os grupos. Análise conduzida por ITT.	Baixo risco Houve perdas semelhantes entre os grupos. Foram utilizadas estratégias estatísticas para lidar com dados ausentes. Motivos de descontinuação/perdas são mencionadas no material suplementar	Baixo risco Embora parte dos eventos possa depender de autorrelato, trata-se de um estudo duplo-cego, o que reduz a probabilidade de viés de mensuração.	Baixo risco Protocolo registrado (NCT04526665). Todos os desfechos pré especificados foram reportados.	Baixo risco
DESFECHO: QUALIDADE DE VIDA						
Schattenberg (2021) ³⁵	Baixo risco A sequência de randomização foi adequada (por blocos, proporção 1:1:1 com sequência gerada por sistema centralizado). As características basais foram balanceadas entre os grupos e	Baixo risco Participantes, investigadores e equipe estavam cegos. Intervenções foram bem padronizadas (dois comprimidos revestidos por dia mantendo AUCD). Estudo com adesão semelhante entre os grupos.	Baixo risco As análises de eficácia foram realizadas utilizando ITT modificado, de maneira a excluir pacientes sem dados pós basal. Para os grupos de interesse (elafibranor 80mg e placebo) são mantidos os 15 participantes de cada grupo na análise.	Algumas preocupações Foi utilizada uma escala validada (PBC-40). Trata-se de um estudo duplo-cego, o que reduz a probabilidade de viés de mensuração. Não relata dados completos para esse desfecho (foca no domínio de prurido).	Baixo risco Protocolo registrado (NCT03124108). Todos os desfechos pré especificados foram reportados.	Algumas preocupações

	nenhum desequilíbrio significativo foi detectado.					
Kowdley (2024) ²⁸	Baixo risco A sequência de randomização foi adequada (proporção 2:1 e estratificada de acordo com nível de fosfatase alcalina e prurido). As características basais foram balanceadas entre os grupos e nenhum desequilíbrio significativo foi detectado.	Baixo risco Participantes, cuidadores, investigadores e equipe estavam cegos. Intervenções foram bem padronizadas (um comprimido por dia mantendo AUDC). Estudo com adesão semelhante entre os grupos. Análise conduzida por ITT.	Baixo risco Houve perdas semelhantes entre os grupos. Foram utilizadas estratégias estatísticas para lidar com dados ausentes. Motivos de descontinuação/perdas são mencionadas no material suplementar	Baixo risco Foram utilizadas escalas validadas (PBC-40 e 5-D <i>itch scale</i>). Trata-se de um estudo duplo-cego, o que reduz a probabilidade de viés de mensuração.	Baixo risco Protocolo registrado (NCT04526665). Todos os desfechos pré especificados foram reportados.	Baixo risco
DESFECHO: FADIGA						
Jones (2025) ³⁷	Baixo risco A sequência de randomização do resumo foi adequada e consistente com o ECR original (proporção 2:1 e estratificada de acordo com nível de fosfatase alcalina e prurido). As características basais foram balanceadas entre os grupos e nenhum desequilíbrio significativo foi detectado.	Baixo risco Participantes, cuidadores, investigadores e equipe estavam cegos. Intervenções foram bem padronizadas (um comprimido).	Alto risco Análise de subgrupo, houve a exclusão de pacientes com dados faltantes. Não há relato de estratégias estatísticas robustas para a imputação dos dados. Caracteriza possível viés de seleção.	Baixo risco Apesar de ser subjetivo e relatado pelo próprio paciente, utilizou ferramenta válida (PROMIS <i>Fatigue Short Form 7a</i>).	Algumas preocupações Análise subgrupo. Protocolo e plano estatístico não reportados.	Alto risco

Relatório

Kowdley (2024) ²⁸	Baixo risco A sequência de randomização foi adequada (proporção 2:1 e estratificada de acordo com nível de fosfatase alcalina e prurido). As características basais foram balanceadas entre os grupos e nenhum desequilíbrio significativo foi detectado.	Baixo risco Participantes, cuidadores, investigadores e equipe estavam cegos. Intervenções foram bem padronizadas (um comprimido por dia mantendo AUDC). Estudo com adesão semelhante entre os grupos. Análise conduzida por ITT.	Baixo risco Houve perdas semelhantes entre os grupos. Foram utilizadas estratégias estatísticas para lidar com dados ausentes. Motivos de descontinuação/perdas são mencionadas no material suplementar	Algumas preocupações O desfecho foi coletado por meio de autorrelato, sem a utilização de uma escala validada.	Baixo risco Protocolo registrado (NCT04526665). Todos os desfechos pré especificados foram reportados.	Algumas preocupações
DESFECHO: DADOS LABORATORIAIS E MARCADORES NÃO INVASIVOS DE FIBROSE HEPÁTICA						
Kowdley (2024) ²⁸	Baixo risco A sequência de randomização foi adequada (proporção 2:1 e estratificada de acordo com nível de fosfatase alcalina e prurido). As características basais foram balanceadas entre os grupos e nenhum desequilíbrio significativo foi detectado.	Baixo risco Participantes, cuidadores, investigadores e equipe estavam cegos. Intervenções foram bem padronizadas (um comprimido por dia mantendo AUDC). Estudo com adesão semelhante entre os grupos. Análise conduzida por ITT.	Baixo risco Houve perdas semelhantes entre os grupos. Foram utilizadas estratégias estatísticas para lidar com dados ausentes. Motivos de descontinuação/perdas são mencionadas no material suplementar	Baixo risco Foram utilizados exames laboratoriais e parâmetros bioquímicos pré-estabelecidos. Trata-se de um estudo duplo-cego, o que reduz a probabilidade de viés de mensuração.	Baixo risco Protocolo registrado (NCT04526665). Todos os desfechos pré especificados foram reportados.	Baixo risco
Mayo (2025) ³⁸	Baixo risco A sequência de randomização do resumo foi adequada e consistente com o ECR original (proporção 2:1 e estratificada de acordo com nível de fosfatase alcalina e prurido). As características basais foram balanceadas entre os grupos e	Baixo risco Participantes, cuidadores, investigadores e equipe estavam cegos. Intervenções foram bem padronizadas (um comprimido).	Alto risco Redução significativa da amostra na semana 104. Foi realizado apenas uma análise descritiva dos resultados, sem estratégias robustas para a imputação dos dados faltantes. Caracteriza possível viés de seleção.	Baixo risco Foram utilizados exames laboratoriais e parâmetros bioquímicos pré-estabelecidos. Trata-se de um estudo duplo-cego, o que reduz a probabilidade de viés de mensuração.	Algumas preocupações Análise pós hoc. Protocolo e plano estatístico não reportados.	Alto risco

	nenhum desequilíbrio significativo foi detectado.					
DESFECHO: EVENTOS ADVERSOS GRAVES						
Schattenberg (2021) ³⁵	Baixo risco A sequência de randomização foi adequada (por blocos, proporção 1:1:1 com sequência gerada por sistema centralizado). As características basais foram balanceadas entre os grupos e nenhum desequilíbrio significativo foi detectado.	Baixo risco Participantes, investigadores e equipe estavam cegos. Intervenções foram bem padronizadas (dois comprimidos revestidos por dia mantendo AUDC). Estudo com adesão semelhante entre os grupos.	Baixo risco Para análise dos dados de segurança considerou todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose do medicamento (denominado de <i>Safety Set</i> – SS)	Baixo risco Desfecho objetivo, facilmente verificável e não depende do autorrelato do participante.	Baixo risco Protocolo registrado (NCT03124108). Todos os desfechos pré especificados foram reportados.	Baixo risco
Kowdley (2024) ²⁸	Baixo risco A sequência de randomização foi adequada (proporção 2:1 e estratificada de acordo com nível de fosfatase alcalina e prurido). As características basais foram balanceadas entre os grupos e nenhum desequilíbrio significativo foi detectado.	Baixo risco Participantes, cuidadores, investigadores e equipe estavam cegos. Intervenções foram bem padronizadas (um comprimido por dia mantendo AUDC). Estudo com adesão semelhante entre os grupos. Análise conduzida por ITT.	Baixo risco Houve perdas semelhantes entre os grupos. Foram utilizadas estratégias estatísticas para lidar com dados ausentes. Motivos de descontinuação/perdas são mencionadas no material suplementar	Baixo risco Desfecho objetivo, facilmente verificável e não depende do autorrelato do participante.	Baixo risco Protocolo registrado (NCT04526665). Todos os desfechos pré especificados foram reportados.	Baixo risco
DESFECHO: DESCONTINUAÇÃO POR EVENTOS ADVERSOS						

Schattenberg (2021) ³⁵	Baixo risco A sequência de randomização foi adequada (por blocos, proporção 1:1:1 com sequência gerada por sistema centralizado). As características basais foram balanceadas entre os grupos e nenhum desequilíbrio significativo foi detectado.	Baixo risco Participantes, investigadores e equipe estavam cegos. Intervenções foram bem padronizadas (dois comprimidos revestidos por dia mantendo AUCD). Estudo com adesão semelhante entre os grupos.	Baixo risco Para análise dos dados de segurança considerou todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose do medicamento (denominado de <i>Safety Set</i> – SS)	Baixo risco Desfecho objetivo, facilmente verificável e não depende do autorrelato do participante.	Baixo risco Protocolo registrado (NCT03124108). Todos os desfechos pré especificados foram reportados.	Baixo risco
Kowdley (2024) ²⁸	Baixo risco A sequência de randomização foi adequada (proporção 2:1 e estratificada de acordo com nível de fosfatase alcalina e prurido). As características basais foram balanceadas entre os grupos e nenhum desequilíbrio significativo foi detectado.	Baixo risco Participantes, cuidadores, investigadores e equipe estavam cegos. Intervenções foram bem padronizadas (um comprimido por dia mantendo AUCD). Estudo com adesão semelhante entre os grupos. Análise conduzida por ITT.	Baixo risco Houve perdas semelhantes entre os grupos. Foram utilizadas estratégias estatísticas para lidar com dados ausentes. Motivos de descontinuação/perdas são mencionadas no material suplementar	Baixo risco Desfecho objetivo, facilmente verificável e não depende do autorrelato do participante.	Baixo risco Protocolo registrado (NCT04526665). Todos os desfechos pré especificados foram reportados.	Baixo risco
DESFECHO: MORTALIDADE						
Schattenberg (2021) ³⁵	Baixo risco A sequência de randomização foi adequada (por blocos, proporção 1:1:1 com sequência gerada por sistema centralizado). As características basais foram balanceadas entre os grupos e nenhum desequilíbrio significativo foi detectado.	Baixo risco Participantes, investigadores e equipe estavam cegos. Intervenções foram bem padronizadas (dois comprimidos revestidos por dia mantendo AUCD). Estudo com adesão semelhante entre os grupos.	Baixo risco Para análise dos dados de segurança considerou todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose do medicamento (denominado de <i>Safety Set</i> – SS)	Baixo risco Desfecho objetivo, facilmente verificável e não depende do autorrelato do participante.	Baixo risco Protocolo registrado (NCT03124108). Todos os desfechos pré especificados foram reportados.	Baixo risco

Kowdley (2024) ²⁸	Baixo risco A sequência de randomização foi adequada (proporção 2:1 e estratificada de acordo com nível de fosfatase alcalina e prurido). As características basais foram balanceadas entre os grupos e nenhum desequilíbrio significativo foi detectado.	Baixo risco Participantes, cuidadores, investigadores e equipe estavam cegos. Intervenções foram bem padronizadas (um comprimido por dia mantendo AUDC). Estudo com adesão semelhante entre os grupos. Análise conduzida por ITT.	Baixo risco Houve perdas semelhantes entre os grupos. Foram utilizadas estratégias estatísticas para lidar com dados ausentes. Motivos de descontinuação/perdas são mencionadas no material suplementar	Baixo risco Desfecho objetivo, facilmente verificável e não depende do autorrelato do participante.	Baixo risco Protocolo registrado (NCT04526665). Todos os desfechos pré especificados foram reportados.	Baixo risco
---------------------------------	---	---	---	---	--	--------------------

Relatório Preliminar

Relatório Preliminar