Brasília, DF | Outubro de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Odevixibate no tratamento de pacientes com prurido colestático da síndrome de Alagille

Relatório preliminar

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
Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA)
Grace Anne Azevedo Dória
Fernando Silvestre Azambuja
Arthur Minas Alberti
Renato Rocha Martins
Alícia Dorneles Dornelles – HCPA/UFRGS
Ida Vanessa Doederlein Schwartz – HCPA/UFRGS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SCTIE/MS
Karine Medeiros Amaral
Ana Carolina de Freitas Lopes

Patentes
Munique Gonçalves Guimarães (CMTS/DGITS/SCTIE/MS)
Ana Carolina de Freitas Lopes (CMTS/DGITS/SCTIE/MS)

Perspectiva do Paciente
Maisa Gomes da Silva Pardo - CITEC/DGITS/SCTIE/MS
Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS
Laura Mendes Ribeiro - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Revisão
Nathália Siqueira Sardinha da Costa - CGATS/DGITS/SCTIE/MS
Ana Carolina Esteves da Silva - CGATS/DGITS/SCTIE/MS
Cecilia Menezes Farinasso - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação
Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/ SCTIE/MS
Rafael Poloni - CGATS/DGITS/ SCTIE/MS

Supervisão

Relatório preliminar

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

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/ SCTIE/MS
Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/ SCTIE/MS

Relatório preliminar

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

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 n° 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Os Comitês são compostos por dezessete membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SCTIE) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido

Relatório preliminar

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

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 à 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 de 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-utilidade 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.

Relatório preliminar

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

Lista de Quadros

Quadro 1. Caracterização técnica da tecnologia avaliada 16
Quadro 2. Preço da tecnologia por apresentação 16
Quadro 3. Pergunta estruturada para elaboração do relatório 17
Quadro 4. Avaliação da qualidade das evidências por desfechos conforme o GRADE realizado pelo demandante 19
Quadro 5. Desfechos de segurança do estudo ASSERT-EXT[14] 20
Quadro 6. Principais características dos estudos incluídos pelo NATS 24
Quadro 7. Avaliação da certeza da evidência realizada pelo NATS 29
Quadro 8. Características da avaliação econômica elaborada pelo demandante e comentários do NATS 31
Quadro 9. Peso médio dos pacientes considerados pelo demandante 32
Quadro 10. Taxa de resposta ao tratamento (na semana 24) 34
Quadro 11. Probabilidade de descontinuação do tratamento (por ciclo) considerada pelo demandante 34
Quadro 12. Probabilidades de transição consideradas pelo demandante 35
Quadro 13. Taxa de complicações relacionadas ao transplante (Tx) 35
Quadro 14. Escores AIC e BIC para extrapolação da mortalidade em pacientes não respondedores com ALGS 36
Quadro 15. Resumo dos parâmetros de mortalidade utilizados no modelo 36
Quadro 16. Eventos adversos utilizados no modelo 37
Quadro 17. Valores de utilidade utilizados no modelo do demandante 37
Quadro 18. Dosagem recomendada (dose nominal de 120 mcg/kg/dia) utilizada no modelo 38
Quadro 19. Custo convencional do odevixibate por apresentação utilizado no modelo 39
Quadro 20. Custo de tratamento por ciclo (12 semanas) e por ano utilizados no modelo econômico 39
Quadro 21. Proporção de pacientes em uso de medicamentos que compõem o BSC utilizada no modelo 40
Quadro 22. Custo de aquisição dos medicamentos que compõem o BSC utilizados no modelo 40
Quadro 23. Custos de acompanhamento por ciclo ou evento 41
Quadro 24. Custos relacionados ao transplante hepático 41
Quadro 25. Custos de eventos relacionados à ALGS, de fim de vida e de manejo de eventos adversos utilizados no modelo 42
Quadro 26. Resultado da análise de custo-utilidade – Cenário-base 43
Quadro 27. Resultado da análise de custo-utilidade – Cenário alternativo I 43
Quadro 28. Resultado da análise de custo-utilidade – Cenário alternativo II 44
Quadro 29. Custos unitários por código do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS apresentado pelo demandante e conferidos pelo NATS 49
Quadro 30. Resultado após ajuste de preço da análise de custo-utilidade – Cenário-base 50
Quadro 31. Resultado após ajuste de preço da análise de custo-utilidade – Cenários alternativos 50
Quadro 32. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS 51
Quadro 33. Parâmetros utilizados para definição de pacientes 54
Quadro 34. Projeção da população elegível a iniciar o tratamento entre 2027 e 2031 54
Quadro 35. Participação de mercado de odevixibate nos diferentes cenários propostos 54
Quadro 36. Custo anual individual de tratamento por ano de acompanhamento 55
Quadro 37. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário-base e cenários alternativos (em R$) 56
Quadro 38. Projeção da população elegível a iniciar o tratamento entre 2027 e 2031 58
Quadro 39. Resultado da análise de impacto orçamentário pelo NATS 58
Quadro 40. Resultados do desembolso bruto com o odevixibate conforme cenários base, difusão acelerada e difusão lenta 59
Quadro 41. Medicamento no horizonte para tratamento de pessoas com prurido colestático na ALGS 62
Quadro 42. Recomendações das agências de ATS para odevixibate em pacientes com ALGS 63
Quadro 43. Estratégia de busca nas plataformas consultadas no mês de junho/2026 77
Quadro 44. Avaliação da qualidade metodológica pela ferramenta AMSTAR-2 80

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

Relatório preliminar

Lista de Figuras

Figura 1. Análise de risco de viés segundo a ferramenta RoB 2.0 realizada pelo demandante 19
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos 20
Figura 3. Avaliação do risco de viés pelo NATS 254
Figura 4. Representação esquemática do modelo. PHT: Hipertensão Portal; TX: transplante hepático 332
Figura 5. Diagrama de tornado apresentado pelo demandante 443
Figura 6. Plano de custo-utilidade – Cenário-base apresentado pelo demandante 454
Figura 7. Curva de aceitabilidade – Cenário-base apresentado pelo demandante 454
Figura 8. Estrutura do modelo de impacto orçamentário apresentada pelo demandante 532

Relatório preliminar

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

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO 9
2. CONFLITOS DE INTERESSE 9
3. RESUMO EXECUTIVO 10
4. INTRODUÇÃO 13
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença 13
4.2 Tratamento recomendado 14
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA 16
5.1 Preço proposto para incorporação 16
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS 17
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante 17
6.2 Evidências adicionais incluídas pelo demandante 20
6.3 Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS 20
6.4 Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS 22
6.5 Risco de viés e qualidade metodológica dos estudos selecionados pelo NATS 25
6.6 Síntese dos resultados 25
6.7 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis 27
6.8 Avaliação da certeza da evidência pelo NATS 28
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS 31
7.1 Avaliação Econômica 31
7.1.1 Análise crítica da avaliação custo-utilidade pelo NATS 45
7.2 Análise de Impacto Orçamentário 51
7.2.1 Análise crítica de impacto orçamentário pelo NATS 56
8. ACEITABILIDADE 60
9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE 61
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO 62
11. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS 62
12. ANÁLISE CRÍTICA DA PROPOSTA DE ACORDO DE ACESSO GERENCIADO 63
13. CONSIDERAÇÕES FINAIS 64
14. PERSPECTIVA DO PACIENTE 66
15. DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO INICIAL 68
16. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC 69
17. REFERÊNCIAS 70
APÊNDICE 1 – PATENTES VIGENTES 75
APÊNDICE 2 – MÉTODOS DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS 76
APÊNDICE 3 – MÉTODOS DA CÁLCULO DO DESEMBOLSO 80

Relatório preliminar

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

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pelo demandante Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda sobre eficácia, segurança, custo-utilidade e impacto orçamentário do medicamento Odevixibate para o tratamento de pacientes com prurido colestático da Síndrome de Alagille (ALGS), visando avaliar a incorporação desta tecnologia no SUS. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela parceria entre o Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA) e a Secretaria Executiva da Conitec, utilizando buscas sistematizadas da literatura científica.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

Relatório preliminar

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Odevixibate

Indicação: Pacientes com prurido colestático da síndrome de Alagille

Demandante: Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda

Introdução: A síndrome de Alagille (ALGS) é uma doença genética rara, autossômica dominante, causada principalmente por variantes nos genes *JAG1* e *NOTCH2*, com acometimento multissistêmico e importante heterogeneidade clínica. É uma das principais causas de colestase genética na infância, presente em 87% a 100% dos pacientes, sendo o prurido (59%–88%), os xantomas (14%–85%) e a cirrose (44%–95%) as principais manifestações hepáticas. O prurido compromete significativamente a qualidade de vida de pacientes e cuidadores, enquanto parte dos casos evolui para fibrose, insuficiência hepática e necessidade de transplante. O tratamento atual é multidisciplinar e predominantemente sintomático, baseado em medidas de suporte e terapias inespecíficas, frequentemente com eficácia limitada, podendo requerer derivação biliar ou transplante hepático nos casos refratários.

Pergunta: O odevixibate é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de prurido colestático em pacientes (com 12 meses ou mais de idade) com ALGS?

Evidências clínicas: Foi identificado um ensaio clínico randomizado (ECR) de fase III (ASSERT; Ovchinsky et al., 2024) como principal evidência de eficácia e segurança do odevixibate em pacientes com ALGS. Na atualização da busca realizada pelos pareceristas, foram incluídas as revisões sistemáticas de Imran et al. (2025) e Lopes et al. (2025), que confirmaram que as evidências para o odevixibate derivam exclusivamente do estudo ASSERT, sem inclusão de novos estudos primários. No ASSERT, o odevixibate foi superior ao placebo na redução do prurido (diferença média ajustada: -0,9 ponto no escore ObsRO; IC95%: -1,4 a -0,3; p=0,0024), com resposta clínica em 54% *versus* 18% dos pacientes (p=0,014), e promoveu redução significativa das concentrações séricas de ácidos biliares (diferença média ajustada: -113 µmol/L; IC95%: -179 a -47; p=0,0012), além de melhora dos desfechos relacionados ao sono relatados pelos cuidadores. Houve tendência de melhora da qualidade de vida, sem diferença estatisticamente significativa no PedsQL, e não foram avaliados parâmetros de crescimento nem fibrose hepática. O perfil de segurança foi semelhante ao placebo, com predomínio de eventos adversos leves a moderados, e incidência semelhante de eventos adversos graves (14% *versus* 12%), sem óbitos ou descontinuação do tratamento. O demandante classificou o estudo como de risco de viés incerto sob a justificativa de que, embora os grupos fossem considerados clinicamente comparáveis pelos autores, o demandante observou diferenças em algumas características basais, como distribuição por sexo, idade e níveis médios de colesterol, porém com certeza da evidência classificada como alta. Entretanto, na reavaliação realizada pelos pareceristas, o estudo foi classificado como de baixo risco de viés segundo a ferramenta RoB 2, considerando que a randomização, a ocultação da alocação, o mascaramento, a mensuração dos desfechos e o relato dos resultados foram adequados. Quanto à certeza da evidência foi considerada moderada para os principais desfechos de eficácia, em razão da imprecisão decorrente do pequeno tamanho amostral (n=52), inerente à doença ultrarrara, avaliação consistente com as revisões sistemáticas de Imran et al. (2025) e Lopes et al. (2025).

Avaliação econômica: A avaliação de custo-utilidade foi realizada por meio de um modelo de Markov com oito estados de saúde. Foram considerados os custos do tratamento, monitoramento, manejo de eventos adversos, acompanhamento da doença e transplante hepático, obtidos principalmente da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e da tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (Sigtap), complementados por painel de especialistas. O demandante avaliou três cenários de incorporação: aquisição convencional do medicamento e dois cenários com custo anual fixo por paciente. No cenário-base, a incorporação do odevixibate apresentou a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R$ 13,17 milhões/ por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ) ganho. Nos cenários alternativos, a RCUI foi reduzida para R$ 10,92 milhões por AVAQ ganho no cenário alternativo I e para R$ 5,28 milhões por AVAQ ganho no cenário alternativo II. Na análise crítica, o NATS considerou a estrutura do modelo adequada, porém identificou incertezas relevantes relacionadas à caracterização da população elegível, às limitações na estimativa dos custos do transplante hepático e do manejo da doença, incluindo definição de resposta clínica ao prurido e proporção de respondedores nos dois braços divergentes das observadas no estudo pivotal. Ademais, há insuficiente detalhamento dos componentes de custo, ausência de justificativa para premissas adotadas no retransplante e de descrição da metodologia utilizada para obtenção das estimativas fornecidas por especialistas assim como divergências entre os valores utilizados no modelo e aqueles constantes na SIGTAP. Após ajustes pelo NATS e considerando o valor do

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

Relatório Preliminar

medicamento atualizado em relação ao reajuste da CMED (2026) de R$ 3,73 para R$ 3,77 por micrograma, a RCUI variou entre R$ 10,32 milhões e R$ 25,88 milhões por AVAQ ganho, conforme o cenário avaliado.

Análise de impacto orçamentário: O dossiê apresentou uma análise de impacto orçamentário (AIO) com horizonte de cinco anos, na perspectiva do SUS, considerando população elegível estimada a partir de prevalência, incidência, elegibilidade ao tratamento e ausência de transplante hepático. Foram avaliados três cenários: cenário-base, com aquisição convencional, e dois cenários alternativos, com valor anual fixo por paciente. A AIO incremental acumulada em cinco anos foi de R$ 2,93 bilhões no cenário-base, R$ 2,24 bilhões no cenário I e R$ 1,08 bilhão no cenário II. Na análise crítica, o NATS considerou a estrutura metodológica adequada, mas identificou inconsistências nos parâmetros de população, elegibilidade, transplante hepático e custos. A população prevalente foi estimada em 1.296 pacientes em 2027, enquanto o Anexo 10 apresentou 1.125 pacientes (IC: 518–1.727), com prevalência ao nascimento de 2,2/100.000 habitantes, divergente da incidência de 1:40.000 nascidos vivos adotada no modelo. A população elegível foi estimada em 327 pacientes, considerando 80% de elegibilidade, 30% em condição pré-transplante e 16 casos incidentes. Os parâmetros de elegibilidade e condição pré-transplante foram obtidos por especialistas, sem detalhamento suficiente da elicitação. O modelo também assume elegibilidade automática ao transplante após descontinuação do tratamento, sem justificativa clínica, devendo a indicação ser vinculada à progressão da doença e à probabilidade de transplante. A ausência da distribuição da população por faixa etária e peso limita a verificação e a reprodutibilidade do custo médio do odevixibate. Após ajuste pelo NATS da estimativa da população elegível, das taxas de resposta em ambos os tratamentos e da atualização do preço para R$ 3,77/µg, o impacto incremental acumulado foi de R$ 4,20 bilhões no cenário-base, de R$ 5,73 bilhões no cenário de difusão acelerada e de R$ 761,58 milhões no cenário de difusão lenta. O desembolso para os pacientes beneficiados previstos variou no primeiro ano de 161,49 milhões a 1,29 bilhões com um total ao longo dos cinco anos de 3,15 a 14,36 bilhões, conforme cenários de participações de mercado avaliados.

Recomendações internacionais: Foram identificadas recomendações favoráveis ao reembolso pela Autoridade Nacional de Saúde (HAS, França), Instituto de Saúde Holandês (Zorginstituut Nederland, Países Baixos), Agência Canadense de medicamento (CDA-AMC, Canadá), Agência de Avaliação de Tecnologias Médicas e Tarifação (AOTMiT, Polônia) e pela Agência Italiana de medicamento (AIFA, Itália) para o tratamento do prurido colestático em pacientes com ALGS.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foi identificada uma tecnologia, maralixibate, um inibidor do IBAT, com registro na FDA (2021), para maiores de 3 meses de idade, e na EMA (2022), para maiores de 2 meses.

Avaliação da proposta de ACR: O Acordo de Acesso Gerenciado (AAG) proposto pela Ipsen, de base financeira, com adoção de custo fixo anual de tratamento por paciente, foi analisado na 14ª reunião da Subcomissão Técnica de Acesso Gerenciado (SubAG). Os membros da Subcomissão entenderam consensualmente que a proposta não endereça as incertezas econômicas da tecnologia e, por isso, não se recomendou a adoção do AAG.

Patentes vigentes: BR 112013010157-1 (formulação e uso; vigência prevista até 08/11/2031).

Considerações finais: O odevixibate demonstrou benefício clínico no tratamento do prurido colestático em pacientes com ALGS, promovendo redução significativa da intensidade do prurido, dos níveis séricos de ácidos biliares e melhora de desfechos relacionados ao sono, com perfil de segurança semelhante ao placebo. As evidências disponíveis são provenientes do estudo pivotal ASSERT, classificado como de baixo risco de viés e moderada certeza da evidência para os principais desfechos de eficácia, devido à imprecisão decorrente do reduzido tamanho amostral. Adicionalmente, parte dos parâmetros utilizados no modelo econômico foi baseada em dados não publicados do estudo de extensão ASSERT-EXT. A avaliação econômica estimou ganho de 3,58 AVAQ e 3,54 anos de vida, com razão de custo-utilidade incremental variando de R$ 13,17 milhões por AVAQ no cenário-base a R$ 5,28 milhões por AVAQ em cenário alternativo. A AIO estimou impacto incremental acumulado entre R$ 761,58 milhões a R$ 4,20 bilhões em cinco anos conforme cenários de participação de mercado. Na análise crítica, o NATS considerou adequadas as estruturas metodológicas gerais dos modelos, porém observou incertezas relacionadas à utilização de dados de longo prazo ainda não publicados, a algumas premissas clínicas e econômicas, como peso corporal, parâmetros de eventos adversos, valores de custos e à estimativa da população elegível, fatores que podem influenciar os resultados das análises econômica e de impacto orçamentário.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 50/2026 esteve aberta durante o período de 12/5/2026 a 21/5/2026 e recebeu 64 inscrições. No relato, a participante, mãe de uma criança de seis anos com síndrome de Alagille, relatou que o filho apresentava prurido intenso e persistente, com prejuízo do sono, lesões na pele, irritabilidade, atraso no crescimento, ganho de peso inadequado e comprometimento da qualidade de vida. Após utilizar outros tratamentos sem

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

Relatório preliminar

melhora satisfatória, a criança iniciou o uso de odevixibate em fevereiro de 2024, obtido por meio de ação judicial contra o convênio. Segundo a participante, o tratamento proporcionou controle do prurido, melhora do sono e da diarreia, ganho de peso, crescimento e maior disposição para brincar, sem ocorrência de eventos adversos. Durante a discussão, informou que a criança apresenta boa aceitação do medicamento e considerou que o controle do prurido pode contribuir para postergar a necessidade de transplante hepático. Destacou, ainda, as dificuldades de acesso ao tratamento e a importância de sua disponibilização pelo SUS.

Discussão da Conitec na apreciação inicial: Na 156ª Reunião Extraordinária da Conitec o Comitê discutiu os benefícios clínicos observados no estudo pivotal, incluindo redução do prurido e dos níveis séricos de ácidos biliares e melhora do sono, mas ressaltou as incertezas decorrentes do número reduzido de participantes, do curto período de acompanhamento e da ausência de evidências de modificação da história natural da doença. A perspectiva do paciente e os relatos da especialista destacaram as melhorias no prurido e no sono, consequentemente, da qualidade de vida com o uso do medicamento. Na avaliação econômica, foram apontadas elevada razão de custo-efetividade incremental, limitações no modelo apresentado e expressivo impacto orçamentário. A proposta de AAG também foi considerada insuficiente, diante do custo e dos benefícios clínicos demonstrados. Assim, prevaleceu o entendimento de que as incertezas clínicas e econômicas não sustentavam a incorporação naquele momento. A decisão considerou as incertezas quanto à magnitude dos benefícios clínicos, as limitações das evidências disponíveis, a ausência de comprovação de benefícios em desfechos clínicos de maior relevância, como a prevenção ou o adiamento do transplante hepático, e o elevado custo da tecnologia, associado ao expressivo impacto orçamentário e à proposta de preço apresentada pelo demandante.

Recomendação preliminar da Conitec: Na 156ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada em 7 de outubro de 2026, o Comitê de Medicamentos deliberou, por maioria simples, pela submissão do tema à Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do odevixibate, para o tratamento de pacientes com prurido colestático diagnosticado com a ALGS.

Relatório preliminar

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

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A ALGS é uma doença genética multissistêmica rara, de herança autossômica dominante, associada predominantemente a variantes patogênicas no gene *JAG1* e, menos frequentemente, no gene *NOTCH2*. Essas alterações comprometem a via de sinalização Notch, fundamental para o desenvolvimento embrionário de diversos órgãos e tecidos, resultando em um amplo espectro de manifestações clínicas que podem acometer fígado, sistema cardiovascular, rins, esqueleto, olhos e sistema vascular. A doença apresenta expressiva heterogeneidade fenotípica, com importante variabilidade na gravidade e na evolução clínica, inclusive entre indivíduos da mesma família. O diagnóstico pode ser estabelecido clinicamente quando o paciente apresenta pelo menos três dos cinco sinais principais (colestase, cardiopatia congênita, alterações oculares, características faciais típicas e vértebras em "borboleta") e pela confirmação genética, por meio da identificação de mutações nos genes *JAG1* ou *NOTCH2* [1,2].

A ALGS é reconhecida como uma das principais causas de colestase genética na infância. Estimativas históricas sugerem incidência aproximada de um caso para cada 70.000 nascidos vivos; entretanto, a frequência real da doença provavelmente é superior à inicialmente descrita em razão da ampla variabilidade fenotípica, do reconhecimento de apresentações clínicas mais leves e da crescente utilização do diagnóstico molecular[2,3]. Não existem estimativas epidemiológicas robustas disponíveis para a população brasileira.

O acometimento hepático representa a principal manifestação clínica da doença e constitui importante determinante de morbidade ao longo de sua evolução. Alterações hepáticas são observadas na grande maioria dos pacientes, com colestase presente em 87% a 100% dos casos descritos na literatura[3]. A retenção crônica de ácidos biliares decorrente da escassez de ductos biliares intra-hepáticos pode resultar em icterícia persistente, hipercolesterolemia, xantomas, deficiência de vitaminas lipossolúveis, comprometimento do crescimento e prurido colestático. Entre as manifestações relacionadas à doença hepática, destacam-se prurido, relatado em 59% a 88% dos pacientes, xantomas em 14% a 85% e cirrose em 44% a 95% dos casos avaliados[3].

Em uma das maiores coortes internacionais já conduzidas na doença, envolvendo mais de 1.400 pacientes acompanhados longitudinalmente, observou-se elevada carga de morbidade hepática desde a infância, com persistência de manifestações colestáticas e ocorrência frequente de complicações relacionadas à progressão da doença hepática[4]. Esses achados reforçam o papel central da colestase na história natural da síndrome e sua contribuição para a evolução clínica observada em parcela significativa dos pacientes.

Além do acometimento hepático, a ALGS caracteriza-se por importante envolvimento extra-hepático. Alterações cardiovasculares estão presentes em grande parte dos pacientes, sendo a estenose periférica dos ramos das artérias pulmonares a cardiopatia mais frequentemente identificada. Tetralogia de Fallot, defeitos septais e outras cardiopatias congênitas também podem ocorrer e constituem importantes determinantes de morbidade e mortalidade[1,2]. Alterações

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

Relatório preliminar

oftalmológicas, particularmente embriotóxon posterior, anomalias vertebrais, comprometimento renal e manifestações vasculares completam o espectro clínico da doença e contribuem para sua complexidade diagnóstica e assistencial[1].

Entre os sintomas relacionados à colestase, o prurido destaca-se como uma das manifestações mais incapacitantes da ALGS. Frequentemente iniciado nos primeiros anos de vida, pode apresentar intensidade moderada a grave e persistir por longos períodos. Sua ocorrência está associada a escoriações cutâneas, alterações comportamentais, irritabilidade, fadiga, prejuízo do sono e comprometimento significativo da qualidade de vida[3,5,6]. Em crianças com ALGS, a intensidade do prurido apresenta associação direta com piores escores de qualidade de vida relacionada à saúde e maior impacto psicossocial da doença[5].

A carga da doença estende-se também aos familiares e cuidadores. Foram descritos prejuízos significativos relacionados à qualidade de vida, à saúde mental, à qualidade do sono e à produtividade laboral dos cuidadores, particularmente quando os pacientes apresentam manifestações mais graves de prurido[7]. Dessa forma, o impacto da síndrome transcende o acometimento clínico individual, repercutindo de maneira importante sobre o contexto familiar e social dos pacientes.

A evolução clínica da síndrome é heterogênea. Embora alguns pacientes apresentem melhora parcial das manifestações colestáticas ao longo do crescimento, uma parcela significativa evolui com doença hepática progressiva. Complicações como hipertensão portal, fibrose avançada, cirrose e insuficiência hepática são frequentes ao longo da história natural da doença[3,4]. Consequentemente, o transplante hepático constitui uma intervenção frequente, particularmente em pacientes com comprometimento hepático progressivo ou prurido refratário associado a importante impacto clínico[3,4].

Além da elevada carga de morbidade clínica, a ALGS está associada à utilização frequente de recursos em saúde. Acompanhamento especializado contínuo, consultas multiprofissionais, exames diagnósticos seriados, hospitalizações e procedimentos de maior complexidade são comuns ao longo da evolução da doença, refletindo sua natureza multissistêmica e a necessidade de cuidado especializado prolongado[8].

Dessa forma, a ALGS constitui uma condição genética rara, progressiva e de elevada carga clínica, caracterizada por acometimento multissistêmico, impacto significativo sobre pacientes e cuidadores e necessidade frequente de intervenções terapêuticas e assistenciais ao longo da vida.

4.2 Tratamento recomendado

Até o momento, não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) específico para ALGS nem tratamento farmacológico específico incorporado ao SUS para essa indicação. O manejo da ALGS é predominantemente sintomático e multidisciplinar, sendo direcionado ao controle das manifestações clínicas associadas à colestase e ao acompanhamento das complicações sistêmicas da doença. Em razão da ampla variabilidade fenotípica observada entre os pacientes, o tratamento requer abordagem individualizada e acompanhamento por equipe multiprofissional, frequentemente

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

Relatório preliminar

envolvendo especialistas em hepatologia, gastroenterologia pediátrica, cardiologia, nefrologia, nutrição, oftalmologia e outras áreas correlatas[1,2,9].

As medidas terapêuticas de suporte incluem monitoramento clínico regular, acompanhamento nutricional especializado, suplementação de vitaminas lipossolúveis e manejo das complicações decorrentes da colestase crônica. O comprometimento nutricional e as alterações do crescimento são frequentes nessa população, podendo demandar intervenções específicas para manutenção do estado nutricional adequado e prevenção de deficiências nutricionais[1,9].

Historicamente, o tratamento farmacológico do prurido colestático se baseia na utilização de terapias não específicas, incluindo ácido ursodesoxicólico, colestiramina, rifampicina, antagonistas opioides, anti-histamínicos e outras medicações utilizadas de forma isolada ou combinada[9,10]. Embora amplamente empregadas na prática clínica, essas estratégias apresentam resposta variável e frequentemente insuficiente, sobretudo em pacientes com manifestações moderadas ou graves da doença[9,10].

A limitação dos tratamentos convencionais é particularmente relevante diante do impacto clínico do prurido colestático. Mesmo quando empregados de forma sequencial ou combinada, os tratamentos disponíveis nem sempre proporcionam controle adequado dos sintomas, contribuindo para a persistência de prejuízos relacionados ao sono, ao comportamento, ao desenvolvimento infantil e à qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares[5,6,10].

Nos casos refratários ao tratamento clínico, podem ser considerados procedimentos destinados à interrupção parcial da circulação entero-hepática dos ácidos biliares, incluindo técnicas cirúrgicas de derivação biliar. Embora essas abordagens possam resultar em melhora sintomática em pacientes selecionados, sua utilização é limitada pela natureza invasiva dos procedimentos e pela disponibilidade restrita de centros especializados[9,10].

O transplante hepático permanece como importante alternativa terapêutica para pacientes com doença hepática avançada ou prurido intratável. Além das complicações relacionadas à progressão da doença hepática, o prurido refratário constitui uma das principais indicações para realização do procedimento nessa população[3,4]. Apesar dos benefícios clínicos observados após o transplante, trata-se de intervenção de alta complexidade, associada à necessidade de imunossupressão contínua e acompanhamento especializado de longo prazo[1,9].

Avanços recentes no entendimento da fisiopatologia das doenças colestáticas genéticas possibilitaram o desenvolvimento de terapias direcionadas à circulação entero-hepática dos ácidos biliares. Entre essas estratégias destacam-se os inibidores do transportador ileal de ácidos biliares (*ileal bile acid transporter* – IBAT), que reduzem a reabsorção intestinal de ácidos biliares e promovem aumento de sua eliminação fecal[9].

Nesse contexto, os IBAT representam uma abordagem terapêutica direcionada especificamente aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na colestase. Diretrizes internacionais recentes reconhecem o potencial dessa classe terapêutica no manejo do prurido colestático associado à ALGS, particularmente em pacientes com resposta inadequada às terapias convencionais[9].

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

Relatório preliminar

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O odevixibate é um inibidor potente, seletivo e reversível do IBAT, atuando localmente no íleo terminal. Ao inibir o IBAT, reduz-se a reabsorção intestinal dos ácidos biliares, interrompendo parcialmente sua circulação entero-hepática e promovendo o aumento da excreção fecal desses ácidos. Como consequência, ocorre redução das concentrações séricas de ácidos biliares, com melhora do prurido colestático e potencial redução da exposição hepática aos ácidos biliares tóxicos. Os aspectos técnicos da tecnologia demandada, odevixibate[11], encontram-se apresentados no **Quadro 1**.

Quadro 1. Caracterização técnica da tecnologia avaliada

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Odevixibate
Nome comercial	Bylvay®
Apresentações	Odevixibate 200 microgramas cápsulas duras Odevixibate 400 microgramas cápsulas duras Odevixibate 600 microgramas cápsulas duras Odevixibate 1200 microgramas cápsulas duras
Detentor do registro	Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.
Patente	BR 112013010157-1 B1 (formulação; vigência prevista até 06/2026)
Fabricante	Patheon France
Indicação aprovada na Anvisa	Odevixibate é indicado para o tratamento de prurido colestático da ALGS em pacientes com 12 meses ou mais
Indicação proposta	Tratamento de prurido colestático da ALGS em pacientes com 12 meses ou mais
Posologia e Forma de Administração	120 mcg/kg, administrados por via oral uma vez por dia pela manhã

Fonte: Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda, 2025[11] e ANVISA, 2025[12]
Legenda: EA: evento adverso; ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; ALGS: Síndrome de Alagille.

5.1 Preço proposto para incorporação

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas via Painel de Preços de Saúde e Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (**Quadro 2**). O demandante apresentou nas páginas 68-69 do Dossiê submetido à Conitec uma proposta de adoção de um Acordo de Compartilhamento de Risco (ACR) estruturado na modalidade de custo fixo anual por paciente tratado que será analisado pela Subcomissão Técnica de Acesso Gerenciado (SubAG).

Quadro 2. Preço da tecnologia por apresentação

Medicamento	PMVG 18%[1]	Valor por cápsula	Preço anual por paciente tratado proposto pelo demandante
200 MCG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30	R$ 22.648,40	R$ 754,95	R$ 4.895.671,10

Relatório preliminar

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

400 MCG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30	R$ 45.296,82	R$ 1.509,90	
600 MCG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30	R$ 67.945,25	R$ 2.264,84	
1200 MCG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30	R$ 135.890,51	R$ 4.529,68	

[1]Tabela CMED, 2026[13].

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante elaborou a pergunta de pesquisa utilizada para a busca e seleção das evidências científicas, apresentada no **Quadro 3**.

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

Quadro 3. Pergunta estruturada para elaboração do relatório

População	Pacientes com 12 meses ou mais de idade com ALGS
Intervenção	Odevixibate no tratamento de prurido colestático
Comparação	Sem restrição de comparador
Desfechos	Eficácia: ● Prurido; ● Ácidos biliares séricos; ● Desfechos relatados pelo cuidador; ● Parâmetros de crescimento; ● Fibrose. Qualidade de vida Segurança: ● Eventos adversos; ● Eventos adversos graves.
Delineamento dos estudos	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados

Fonte: Dossiê do demandante (pág. 30). Legenda: ALGS: síndrome de Alagille.

Com base na pergunta PICO apresentada anteriormente e em busca realizada até outubro de 2025, foram utilizadas as seguintes bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase. Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de ATS e instituições correlatas e suas bases de dados. As estratégias de busca incluíram, adicionalmente, o Google® e outras

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

ferramentas *on-line*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas. As estratégias de busca para cada uma das bases consideradas, bem como o número de referências recuperadas por base, estão apresentadas nas páginas 32-35 do dossiê, empregando termos relacionados à doença e à intervenção, sem restrições de idioma ou período.

A seleção dos estudos foi descrita como um processo realizado em duas etapas por dois revisores independentes, compreendendo inicialmente a triagem por títulos e resumos das referências recuperadas e, posteriormente, a leitura dos textos completos das publicações não excluídas na etapa anterior, com o objetivo de verificar o atendimento aos critérios de elegibilidade previamente definidos. Ademais, um terceiro revisor foi responsável pelos casos em que não houve consenso quanto à elegibilidade, cabendo-lhe a decisão final.

Para identificar as evidências clínicas, o demandante selecionou referências de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade:

- Critérios de inclusão: estudos com delineamento de revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ECRs; e pacientes com 12 meses ou mais de idade com ALGS em tratamento de prurido colestático com odevixibate.
- Critérios de exclusão: não foram considerados estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais comparativos ou não, estudos observacionais do tipo caso-controle, estudos de fase I ou II, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais) e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

A partir das estratégias e critérios utilizados, foram identificadas 80 citações. Após remoção das duplicatas, foram avaliadas 67 citações na etapa de triagem por títulos e resumos e foram selecionadas 11 citações para leitura na íntegra, das quais apenas 1 foi incluída, conforme é apresentado no fluxograma presente na página 38 do dossiê.

O estudo pivotal ASSERT[10] foi um ensaio clínico fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que incluiu 52 pacientes menores de 18 anos com ALGS geneticamente confirmada, sendo 35 tratados com odevixibate (120 µg/kg/dia) e 17 com placebo. Os principais desfechos avaliaram prurido, concentrações séricas de ácidos biliares, sono, qualidade de vida e segurança.

O odevixibate promoveu redução significativa do prurido em comparação ao placebo, com diferença média ajustada de −0,9 ponto no escore PRUCISION ObsRO (Observer-Reported Outcome) (IC95%: −1,4 a −0,3; p=0,0024). Considerando redução ≥1,5 ponto como resposta clinicamente relevante, 54% (19/35) dos pacientes do grupo odevixibate responderam, comparados a 18% (3/17) no grupo placebo (p=0,014). Também houve redução significativa dos ácidos biliares séricos, com diferença entre os grupos de −113 µmol/L (IC95%: −179 a −47; p=0,0012), observada a partir da semana 4 e mantida até a semana 24.

Foram observadas melhorias significativas em parâmetros de sono, incluindo redução da necessidade de dormir com o cuidador (−26 pontos percentuais; p=0,0034), de ajuda para adormecer (−33 pontos percentuais; p=0,0032), de ser acalmado (−40 pontos percentuais; p<0,0001) e do cansaço diurno (−0,6 ponto; p=0,012). Os instrumentos impressão global de sintomas (GIS) impressão global de mudança (GIC) também indicaram melhora de prurido e sono,

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

Relatório preliminar

principalmente nas avaliações dos cuidadores, enquanto o PedsQL (*Paediatric Quality of Life Inventory*) não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Quanto à segurança, a frequência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos, com predominância de eventos leves a moderados. Os eventos mais frequentes foram diarreia (29% *vs*. 6%), pirexia (23% *vs*. 24%), COVID-19 (14% *vs.* 24%) e dor abdominal (11% *vs*. 6%) nos grupos odevixibate e placebo, respectivamente. Eventos adversos graves ocorreram em 14% e 12% dos pacientes, respectivamente, e eventos relacionados ao tratamento em 23% e 18%. Não ocorreram óbitos ou descontinuações definitivas por eventos adversos; apenas um evento adverso grave foi considerado relacionado ao odevixibate pelo investigador.

Segundo o dossiê, a avaliação do risco de viés para o estudo de Ovchinsky et al., 2024 apresentou risco de viés incerto (**Figura 1**), uma vez que apesar de os autores declararem que as características clínicas e basais dos grupos eram semelhantes, foram observadas diferenças entre os grupos, como por exemplo a proporção de pacientes do sexo feminino e masculino, a distribuição de idade e os níveis médios de colesterol.



Figura 1. Análise de risco de viés segundo a ferramenta RoB 2.0 realizada pelo demandante

Fonte: página 113 do dossiê do demandante.

Quanto à avaliação de certeza das evidências, o demandante utilizou a abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) e classificou como alta a certeza da evidência para todos os desfechos (**Quadro 4**). Embora tenha apontado risco de viés incerto, não realizou rebaixamento por esse domínio. Também não houve rebaixamento por imprecisão, apesar do pequeno tamanho amostral, justificado pela condição ultrarrara e pelo poder estatístico considerado adequado para detectar diferenças entre os grupos.

Quadro 4. Avaliação da qualidade das evidências por desfechos conforme o GRADE realizado pelo demandante

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

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

Segurança	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

Fonte: Tabela 10 da página 51 do dossiê do demandante.

6.2 Evidências adicionais incluídas pelo demandante

ASSERT-EXT[14]

Ovchinsky et al. (2024) apresentaram, em resumo de congresso, os resultados do ASSERT-EXT[14], estudo de extensão aberta que avaliou a eficácia e a segurança do odevixibate em pacientes com ALGS após as 24 semanas do ASSERT[10]. No ASSERT-EXT[14], 50 pacientes receberam odevixibate, sendo 33 no grupo odevixibate/odevixibate e 17 no grupo placebo/odevixibate. Até a semana 72, observou-se redução do prurido, com 93,5% dos pacientes do grupo odevixibate/odevixibate e 76,9% do grupo placebo/odevixibate alcançando redução ≥1 ponto no escore de arranhão; para redução ≥1,5 ponto, as proporções foram 74,2% e 53,8%, respectivamente. Também foram observadas reduções nos ácidos biliares séricos de 124 µmol/L no grupo odevixibate/odevixibate e 139 µmol/L no grupo placebo/odevixibate, além de melhora dos parâmetros de sono. Quanto à segurança, eventos adversos emergentes do tratamento (EAETs) ocorreram em 90,9%, 100% e 94% dos pacientes nos grupos odevixibate/odevixibate, placebo/odevixibate e odevixibate geral, respectivamente, sendo a maioria de intensidade leve a moderada; houve uma descontinuação por EAET de grau 2 e não grave (**Quadro 5**).

Quadro 5. Desfechos de segurança do estudo ASSERT-EXT[14]

Pacientes, n (%)	Placebo/Odevixibate (n=17)	Odevixibate/Odevixibate (n=33)	Odevixibate total (n=50)
Qualquer EAET	17 (100)	30 (90,9)	47 (94)
EAETs severos	7 (41,2)	6 (18,2)	13 (26)
EAETs graves	7 (41,2)	4 (12,1)	11 (22)
EAETs levando à redução de dose	1 (5,9)	2 (6,1)	3 (6)
EAETs levando à descontinuação	1 (5,9)	0	1 (2)
EAETs relacionados ao medicamento	7 (41,2)	6 (18,2)	13 (26)
EAETs graves relacionados ao medicamento	0	0	0

Fonte: Tabela 11 na página 53 do dossiê do demandante.

6.3 Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS

Considerando-se adequadas as estratégias de busca utilizadas pelo demandante, os pareceristas adotaram as mesmas estratégias na atualização da revisão da literatura. A busca foi realizada em junho de 2026, sem restrições quanto a idioma, comparadores, desfechos e tipos de estudo, nas seguintes bases de dados: Cochrane CENTRAL, MEDLINE via PubMed, LILACS e Embase.

Relatório preliminar

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

Foram identificadas 116 citações. Destas, 71 correspondiam a registros duplicados. Após a remoção das duplicatas e a triagem por títulos e resumos, quatro publicações permaneceram para avaliação do texto completo. Após a segunda etapa de elegibilidade, três estudos atenderam aos critérios definidos na PICOT e foram incluídos neste relatório.

A **Figura 2** apresenta o fluxograma atualizado do processo de seleção dos estudos. Na sequência, são descritas a nova revisão sistemática incluída e a comparação entre os resultados apresentados pelo demandante e aqueles obtidos na presente análise.

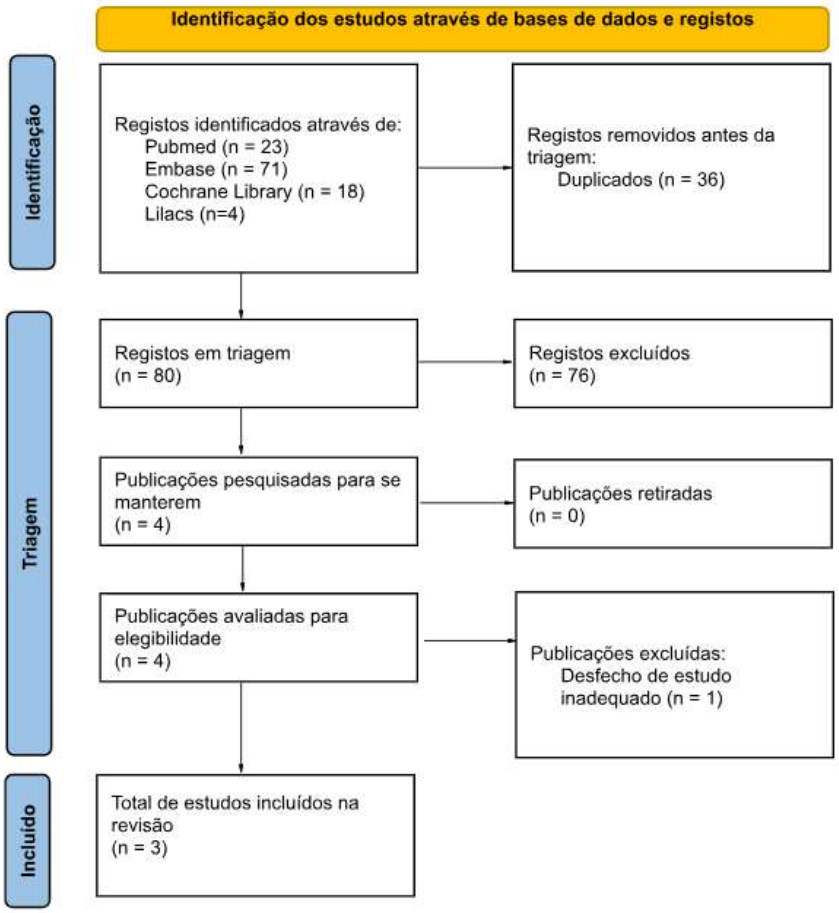


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos
Fonte: Elaborado pelo NATS.

A reprodução da busca pelo NATS identificou um número maior de citações na busca do que o demandante, posto que a busca do NATS foi realizada posteriormente à do demandante. Dentre as três publicações incluídas pelo NATS, duas já estavam presentes no relatório do demandante, sendo uma efetivamente incluída[14] e outra excluída[15] por ele. O estudo complementar ASSERT-EXT[14], por sua vez, corresponde a dados de extensão ainda não publicados em periódico científico e, portanto, não foi considerado pelo NATS como uma evidência adicional complementar. Os detalhes do método da síntese de evidências clínicas realizadas pelo NATS estão presentes no **Apêndice 2**.

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

6.4 Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS

Ovchinsky et al. (2024)

Ovchinsky et al. (2024) conduziram o estudo ASSERT[10], um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que comparou o odevixibate 120 µg/kg/dia, por via oral, ao placebo durante 24 semanas em pacientes com ALGS e prurido colestático. Esse estudo foi conduzido entre 26 de fevereiro de 2021 e 9 de setembro de 2022 nos países: Bélgica, França, Alemanha, Itália, Malásia, Países Baixos, Polônia, Turquia, Reino Unido e Estados Unidos. Nesse período, foram randomizados 52 pacientes (odevixibate: n=35; placebo: n=17), todos incluídos nas análises e acompanhados por 24 semanas. A média de idade foi de 5,5 anos (IIQ: 3,2–8,9), 52% eram do sexo masculino e as características demográficas e clínicas foram semelhantes entre os grupos na linha de base.

Os participantes foram randomizados na proporção 2:1, sendo incluídos pacientes com idade inferior a 18 anos, diagnóstico geneticamente confirmado da doença e concentrações séricas elevadas de ácidos biliares. O desfecho primário foi a variação do escore ObsRO entre o *baseline* e as semanas 21 a 24. Pacientes com 8 anos ou mais também responderam ao PRO para avaliação da coceira, sono e fadiga.

O principal desfecho secundário foi a variação das concentrações séricas de ácidos biliares entre o *baseline* e a média das semanas 20 e 24. Os demais incluíram qualidade de vida, avaliada pelo PedsQL 4.0 na randomização e nas semanas 12 e 24; impressão global de sintomas (GIS) impressão global de mudança (GIC), avaliadas por pacientes (≥8 anos), cuidadores e investigadores na randomização (GIS) e nas semanas 4, 12 e 24 (GIS e GIC); xantomatose, avaliada pela *Clinician Xanthoma Scale* na randomização e nas semanas 12 e 24; parâmetros laboratoriais hepáticos (ALT, AST, GGT, bilirrubina total e colesterol total), avaliados na triagem, randomização, semanas 4, 8, 12, 16, 20 e 24 e na visita de seguimento; e marcadores da síntese de ácidos biliares (autotaxina e 7α-hidroxi-4-colesten-3-ona [C4]), avaliados na randomização e nas semanas 12 e 24 em pacientes com peso corporal superior a 10 kg.

Quanto à segurança, as análises foram baseadas na incidência de eventos adversos emergentes do tratamento (EAET). Os EAET foram classificados, para os grupos odevixibate e placebo, quanto à: causalidade; gravidade, de acordo com os Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos (Versão 5.0); seriedade (eventos adversos graves). Ao final da semana 24, pacientes com 8 anos ou mais e seus cuidadores responderam a uma entrevista de encerramento para avaliação da percepção do efeito do tratamento.

Imran et al. (2025)

Imran et al. (2025) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise, conduzida conforme as recomendações do PRISMA 2020 e registrada no PROSPERO (CRD42024564270), para avaliar a eficácia e a segurança dos inibidores do transportador de ácidos biliares ileal (IBAT) em pacientes pediátricos com doenças hepáticas colestáticas hereditárias (PFIC e ALGS). Foram pesquisadas as bases PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, *Web of Science* e Cochrane CENTRAL, sem restrição de idioma. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que compararam IBAT com placebo em pacientes com

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

Relatório preliminar

ALGS ou colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC). A seleção dos estudos, extração dos dados e avaliação do risco de viés foram realizadas por revisores independentes, utilizando a ferramenta RoB 2, enquanto a certeza da evidência foi avaliada pela abordagem GRADE. As metanálises foram conduzidas por modelo de efeitos aleatórios[15].

Lopes et al. (2025)

Lopes et al. (2025) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise, conduzida de acordo com as recomendações do Cochrane Handbook e do PRISMA, com protocolo previamente registrado no PROSPERO (CRD42024623363). Esta revisão teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança dos IBAT em crianças com ALGS. Foram pesquisadas as bases PubMed, Embase e Cochrane desde sua criação até novembro de 2024, sem restrição de idioma ou data de publicação, utilizando termos relacionados à ALGS e IBATs (maralixibate e odevixibate). Também foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos e de revisões sistemáticas previamente publicadas[16].

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo que avaliaram crianças e adolescentes (≤18 anos) com ALGS confirmada clínica ou geneticamente, comparando maralixibate ou odevixibate com placebo. Os principais desfechos analisados foram alterações na intensidade do prurido e nas concentrações séricas de ácidos biliares, além de qualidade de vida, parâmetros bioquímicos hepáticos e segurança. A seleção dos estudos, extração dos dados e avaliação do risco de viés foram realizadas por revisores independentes, utilizando a ferramenta Cochrane RoB 2, enquanto a certeza da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE. As análises quantitativas foram conduzidas por modelo de efeitos aleatórios. As principais características dos estudos selecionados pelo NATS estão presentes no **Quadro 6**.

Relatório preliminar

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

Quadro 6. Principais características dos estudos incluídos pelo NATS

Tipo de estudo	Autor	Desenho do estudo / tempo de avaliação	População / N	Intervenção / comparador	Desfechos
Estudo pivotal	Ovchinsky et al. (2024)	Ensaio clínico fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Seguimento de 24 semanas.	Pacientes <18 anos com ALGS, confirmação genética, prurido colestático clinicamente significativo e ácidos biliares séricos elevados. N=52 (odevixibate=35; placebo=17).	I: odevixibate 120 µg/kg/dia, via oral. C: placebo.	Eficácia: prurido (PRUCISION ObsRO/PRO), ácidos biliares séricos, desfechos relatados pelo cuidador, qualidade de vida (PedsQL), impressão global de mudança (GIC), parâmetros de sono. Segurança: eventos adversos, eventos adversos graves, parâmetros laboratoriais hepáticos. Não avaliou crescimento nem fibrose hepática.
Revisão sistemática com meta-análise de ECRs	Imran et al. (2025)	Revisão sistemática e meta-análise conforme PRISMA 2020, registrada no PROSPERO (CRD42024564270). Busca em PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science e Cochrane CENTRAL.	Ensaios clínicos randomizados envolvendo pacientes pediátricos com ALGS ou PFIC tratados com IBAT. Para esta avaliação, os resultados do odevixibate derivam exclusivamente do estudo ASSERT[10] (N=52).	I: IBAT (maralixibate e odevixibate). C: placebo.	Eficácia: prurido, ácidos biliares séricos, qualidade de vida e desfechos relatados pelo cuidador (ASSERT)[10]. Segurança: eventos adversos e eventos adversos graves. Avaliou risco de viés (RoB 2) e certeza da evidência (GRADE). Não apresentou dados de crescimento ou fibrose para o odevixibate.
Revisão sistemática com meta-análise de ECRs	Lopes et al. (2025)	Revisão sistemática e meta-análise conforme Cochrane Handbook e PRISMA, registrada no PROSPERO (CRD42024623363). Busca em PubMed, Embase e Cochrane até novembro de 2024.	Ensaios clínicos randomizados envolvendo crianças e adolescentes (≤18 anos) com ALGS. Para esta avaliação, os resultados do odevixibate são provenientes exclusivamente do estudo ASSERT[10] (N=52).	I: IBAT (maralixibate e odevixibate). C: placebo.	Eficácia: prurido, ácidos biliares séricos, qualidade de vida, parâmetros bioquímicos hepáticos e desfechos relacionados ao sono (ASSERT[10]). Segurança: eventos adversos e eventos adversos graves. Avaliou risco de viés (RoB 2) e certeza da evidência (GRADE). Não apresentou dados sobre crescimento ou fibrose hepática para o odevixibate.

Legenda: C: Comparador; I: Intervenção; N: número da amostra; ALGS: síndrome de Alagille; IBAT: inibidores do transportador ileal de ácidos biliares.

Relatório preliminar

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

6.5 Risco de viés e qualidade metodológica dos estudos selecionados pelo NATS

O estudo pivotal ASSERT[10] foi avaliado pela ferramenta RoB 2 e classificado como de baixo risco de viés em todos os domínios. A randomização foi centralizada, com sequência gerada por computador, ocultação adequada da alocação e estratificação por faixa etária; o estudo foi duplo-cego, sem perdas relevantes de seguimento, e utilizou instrumentos validados e desfechos previamente especificados. Essa avaliação é consistente com as revisões sistemáticas de Imran et al. (2025) e Lopes et al. (2025), que também classificaram o ASSERT[10] como de baixo risco de viés. A avaliação do risco de viés e da qualidade metodológica dos estudos incluídos está apresentada na **Figura 3**.



Figura 3. Avaliação do risco de viés pelo NATS

Fonte: Elaboração pelo NATS.

As duas revisões foram avaliadas pelo AMSTAR 2 e apresentaram qualidade metodológica moderada, com protocolo registrado, busca abrangente, seleção e extração por revisores independentes e métodos estatísticos apropriados; as principais limitações foram a ausência de lista dos estudos excluídos, de avaliação formal do viés de publicação e de informações detalhadas sobre o financiamento dos estudos primários (**Apêndice 2**).

6.6 Síntese dos resultados

6.6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Prurido

Ovchinsky et al. (2024) observaram redução significativa da intensidade do prurido com odevixibate em comparação ao placebo, avaliada pelo escore de arranhão ObsRO do PRUCISION, com diferença média ajustada de −0,9 ponto (IC95%: −1,4 a −0,3; p=0,0024). A resposta clínica, definida como redução ≥1,5 ponto no escore ObsRO, ocorreu em 54% (19/35) dos pacientes tratados com odevixibate e 18% (3/17) daqueles que receberam placebo (p=0,014). A melhora foi observada nas primeiras semanas e mantida até as semanas 21–24. As revisões sistemáticas com metanálise de Imran et al. (2025) e Lopes et al. (2025) incluíram, para a PICO desta avaliação, apenas o estudo ASSERT[10] como evidência sobre o odevixibate em pacientes com ALGS, não acrescentando novos estudos primários para esse desfecho.

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

Ácidos biliares séricos

No ASSERT[10], o odevixibate promoveu redução significativa das concentrações séricas de ácidos biliares em comparação ao placebo, com diferença média ajustada de −113 µmol/L (IC95%: −179 a −47; p=0,0012). A redução foi observada a partir da semana 4 e mantida até a semana 24. A correlação entre a redução dos ácidos biliares e a melhora do prurido foi baixa (r=0,18 para odevixibate e r=0,11 para placebo). Para esse desfecho, Imran et al. (2025) e Lopes et al. (2025) também tiveram como evidência do odevixibate em ALGS apenas os resultados do ASSERT[10].

Sono

O odevixibate apresentou melhora significativa em parâmetros de sono relatados pelos cuidadores, com redução da proporção de dias em que o paciente dormia com o cuidador (−26 pontos percentuais; p=0,0034), necessitava de ajuda para adormecer (−33 pontos percentuais; p=0,0032), necessitava ser acalmado (−40 pontos percentuais; p<0,0001) e apresentava cansaço diurno (−0,6 ponto; p=0,012). Na avaliação pela escala CaGI-C (*Caregiver Global Impression of Change*), 78% dos pacientes tratados com odevixibate apresentaram melhora do sono, comparados a 29% com placebo (OR=9; IC95%: 2–35; p=0,0016)[10].

Qualidade de vida e impressão global de mudança

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos nos escores total e por domínios do PedsQL 4.0. Entretanto, na avaliação dos cuidadores (CaGI-C), 88% (28/32) dos pacientes tratados com odevixibate apresentaram melhora do prurido, comparados a 35% no grupo placebo (OR=15; IC95%: 3–68; p=0,0006). Na entrevista de encerramento, 78% dos cuidadores do grupo odevixibate relataram melhora significativa desde o início do tratamento, comparados a 27% no placebo (OR=10; IC95%: 2–48; p=0,0009) [10].

Xantomas e eventos hepáticos

Em relação aos xantomas, 77% dos pacientes tratados com odevixibate permaneceram sem alteração, 20% apresentaram melhora e 3% pioraram. No grupo placebo, essas proporções foram de 82%, 12% e 6%, respectivamente. Nenhum paciente foi submetido à derivação biliar cirúrgica ou transplante hepático durante as 24 semanas do estudo[10].

6.6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Segurança

No estudo ASSERT[10], a ocorrência de eventos adversos emergentes do tratamento foi semelhante entre os grupos, sendo observada em 74% (26/35) dos pacientes tratados com odevixibate e 71% (12/17) daqueles que receberam

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

Relatório preliminar

placebo. A maioria dos eventos foi de intensidade leve ou moderada e não grave. Os eventos mais frequentes no grupo odevixibate foram diarreia (29% *vs*. 6%), pirexia (23% *vs*. 24%), COVID-19 (14% *vs*. 24%) e dor abdominal (11% *vs*. 6%), em comparação ao placebo.

Eventos adversos graves ocorreram em 14% (5/35) dos pacientes do grupo odevixibate e 12% (2/17) do grupo placebo, sendo apenas um evento grave considerado relacionado ao tratamento. Eventos adversos relacionados ao medicamento ocorreram em 23% (8/35) dos pacientes tratados com odevixibate e 18% (3/17) dos pacientes do grupo placebo, principalmente diarreia (11% *vs*. 6%), vômitos (6% *vs*. 0%) e dor abdominal (3% *vs*. 6%).

Houve redução temporária da dose em um paciente, de 120 para 40 µg/kg/dia, devido a náuseas e vômitos, posteriormente revertida sem recorrência dos sintomas, e interrupções temporárias do tratamento em três pacientes (9%) do grupo odevixibate. Não foram observadas descontinuações definitivas por eventos adversos, óbitos ou eventos de descompensação hepática durante o período de 24 semanas. Elevações de ALT ≥3 vezes os valores basais ocorreram em dois pacientes do grupo odevixibate e um do placebo, sem aumento concomitante de bilirrubina total, sendo considerada improvável a ocorrência de lesão hepática induzida pelo medicamento.

Mortalidade

Não foram registrados óbitos durante o estudo ASSERT[10] em nenhum dos grupos.

6.7 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

No estudo ASSERT[10], o odevixibate demonstrou efeitos desejáveis principalmente na redução do prurido e das concentrações séricas de ácidos biliares, com diferenças significativas em relação ao placebo. Também foram observadas melhorias em alguns parâmetros de sono e nas avaliações globais realizadas pelos cuidadores. Por outro lado, não foram demonstradas diferenças significativas entre os grupos nos escores de qualidade de vida avaliados pelo PedsQL.

Quanto aos efeitos indesejáveis, a frequência de eventos adversos emergentes do tratamento foi semelhante entre odevixibate e placebo (74% *versus* 71%), predominantemente de intensidade leve a moderada. Eventos adversos graves ocorreram em 14% e 12%, respectivamente, e eventos relacionados ao tratamento em 23% e 18%. Houve uma redução temporária de dose e três interrupções temporárias no grupo odevixibate, sem descontinuações definitivas por eventos adversos ou óbitos.

As revisões sistemáticas de Imran et al. (2025) e Lopes et al. (2025), para a PICOT desta avaliação, incluíram apenas o estudo ASSERT[10] como evidência referente ao odevixibate, não acrescentando estudos primários independentes. Dessa forma, os resultados disponíveis indicam efeito favorável do odevixibate sobre os principais desfechos de eficácia, sem aumento evidente de eventos adversos em relação ao placebo, embora a interpretação da balança entre benefícios e riscos esteja fundamentada em um único ensaio clínico randomizado de pequeno tamanho amostral.

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

Relatório preliminar

6.8 Avaliação da certeza da evidência pelo NATS

O dossiê classificou a certeza da evidência alta (**Quadro 4**) para todos os desfechos avaliados, mesmo tendo considerado o risco de viés incerto para os desfechos com a justificativa de que a incerteza não foi suficiente para rebaixar a certeza da evidência nesse domínio. Na avaliação realizada pelo NATS, segundo a abordagem GRADE, a evidência proveniente do estudo ASSERT[10] iniciou com alta certeza por se tratar de um ensaio clínico randomizado. Entretanto, os principais desfechos de eficácia (prurido, concentrações séricas de ácidos biliares, desfechos relatados pelos cuidadores e qualidade de vida) e os desfechos de segurança foram rebaixados em um nível no domínio da imprecisão, decorrente do reduzido tamanho amostral (n=52), resultando em certeza moderada da evidência. Ademais, no desfecho de segurança global, não foi possível estimar o efeito da intervenção, em decorrência da ausência de medidas de efeito reportadas. Não foram identificadas limitações relacionadas ao risco de viés, à inconsistência, à evidência indireta ou ao viés de publicação que justificassem rebaixamentos adicionais.

Essa avaliação é consistente com as revisões sistemáticas de Imran et al. (2025) e Lopes et al. (2025), que também classificaram a evidência para os principais desfechos do odevixibate como de certeza moderada, principalmente em decorrência da imprecisão associada ao pequeno número de participantes do estudo ASSERT[10]. O **Quadro 7** apresenta a avaliação da certeza da evidência realizada pelo NATS.

Relatório preliminar

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

Quadro 7. Avaliação da certeza da evidência realizada pelo NATS

Avaliação da certeza							№ de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Odevixibate	Cuidado usual	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Prurido (seguimento: média 24 semanas)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave[a]	nenhum	35	17	-	MD **0.9 menor** (1.4 menor para 0.3 menor)	⊕⊕⊕◯ Moderada[a]	CRÍTICO
Ácidos Biliares Séricos (seguimento: média 24 semanas)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave[a]	nenhum	35	17	-	MD **113 micromol/L menor** (179 menor para 47 menor)	⊕⊕⊕◯ Moderada[a]	CRÍTICO
Melhora do sono - relatado pelo cuidador (seguimento: média 24 semanas)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave[a]	nenhum	25/32 (78.1%)	5/17 (29.4%)	**OR 9** (2 para 35)	**495 mais por 1.000** (de 160 mais para 642 mais)	⊕⊕⊕◯ Moderada[a]	IMPORTANTE
Qualidade de vida (seguimento: média 24 semanas)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave[a,b]	nenhum	28	11	-	MD **2.8 mais alto** (6.3 menor para 11.9 mais alto)	⊕⊕⊕◯ Moderada[a,b]	IMPORTANTE
Segurança (seguimento: 24 semanas)												

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

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave[a,c]	nenhum	26/35 (74.3%)	12/17 (70.6%)	não estimável		⊕⊕⊕◯ Moderada[a,c]	IMPORTANTE

[a.] Redução de um nível por amostra populacional pequena, proveniente de doença ultrarrara com IC relativamente amplo
[b.]. Redução de um nível por não demonstrou diferença estatisticamente significativa no PedsQL
[c.] Redução de um nível por ausência de estimativa de efeito para o desfecho global

Relatório preliminar

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

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação Econômica

O **Quadro 8** sintetiza as principais características da avaliação econômica apresentada pelo demandante e a respectiva apreciação crítica dos pareceristas do NATS, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde[17].

Quadro 8. Características da avaliação econômica elaborada pelo demandante e comentários do NATS

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Análise de custo-utilidade	Adequado
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção *versus* comparador)	Odevixibate *versus* Melhor cuidado de suporte (BSC)	Adequado
População em estudo e Subgrupos	Pacientes (com 12 meses ou mais de idade) com ALGS.	Adequado
Desfechos de saúde utilizados	AVAQ e AV	Adequado
Horizonte temporal, duração do tratamento e duração do efeito	Toda a vida	Adequado
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Valores de utilidade foram obtidos principalmente dos ensaios clínicos de odevixibate (ASSERT[10] e ASSERT-EXT[14])	Adequado Convém ressaltar que os dados do estudo ASSERT-EXT[14] não foram publicados.
Medidas da efetividade	Eficácia (prurido; ácidos biliares séricos; desfechos relatados pelo cuidador; parâmetros de crescimento; fibrose); qualidade de vida e segurança (eventos adversos e eventos adversos graves)	Adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custo do odevixibate: Tabela CMED Custos dos medicamentos do BSC: BPS e SIGTAP Custos de consultas, exames e procedimentos: SIGTAP Custo do transplante hepático e de fim de vida: SIH/SUS – DATASUS e literatura de 2025 Eventos adversos: SIGTAP e literatura de 2025	Parcialmente adequado As bases de custos foram adequadas. Porém, não está clara a metodologia de estimativa dos custos dos estados pré e pós-transplante, do transplante e retransplante, bem como dos custos de acompanhamento e manejo da doença. Ademais, importante revisar os valores do SIGTAP utilizados no microcusteio
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real R$	Adequado
Método de modelagem	Markov	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise determinística e probabilística	Adequado

Legenda: AV - Anos de vida; AVAQ - Anos de vida ajustados pela qualidade; ALGS - Síndrome de Alagille; BPS: Banco de Preço em Saúde; BSC - Melhor cuidado de suporte; CMED - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; SIGTAP: Tabela de Gerenciamento de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais especiais do SUS; SIH/SUS – DATASUS - Sistema de Informações Hospitalares do SUS.

Relatório preliminar

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

Parâmetros utilizados na análise de custo-utilidade pelo demandante

População

Pacientes com ALGS com idade ≥12 meses. A coorte do modelo inicia com idade média de 6,29 anos e 52% de participantes do sexo masculino, parâmetros informados como provenientes do estudo ASSERT[10]. Para estimar o peso corporal ao longo do tempo e, consequentemente, o custo do medicamento, foram utilizadas médias por idade e sexo obtidas da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) de 2011[18] (**Quadro 9**).

Quadro 9. Peso médio dos pacientes considerados pelo demandante

Idade	Homens	Mulheres
0	2,74	2,54
1	7,72	7,32
2	10,19	9,9
3	12,21	11,75
4	13,70	13,39
5	15,70	15,47
6	17,37	17,37
7	19,38	19,23
8	21,72	21,72
9	24,06	24,14
10	26,4	27,12
11	29,41	31,57
12	32,76	34,48
13	37,11	37,5
14	41,79	39,53
15	46,61	43,19
16	51,49	45,66
17	55,84	47,87
18	59,85	50,78
25	66,63	55,45
35	68,37	58,47
45	68,37	59,67
55	67,00	59,85
65	64,43	58,11
75	61,22	54,26

Fonte: Tabela 12 na página 59 do dossiê do demandante

Intervenção e comparador

A intervenção avaliada foi o odevixibate 120 mcg/kg para o tratamento do prurido colestático em pacientes com ALGS. Atualmente, não há PCDT para a ALGS no SUS. Assim, o comparador foi considerado o melhor cuidado de suporte (BSC), que incluiu medicamentos para controle do prurido disponíveis no SUS e quando houvesse a refratariedade a esses medicamentos, o transplante hepático seria a opção terapêutica definitiva.

Relatório preliminar

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

Estrutura do modelo

A análise econômica foi estruturada por meio de um modelo de Markov (**Figura 4**). O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade sob a perspectiva do SUS, comparando odevixibate versus BSC para o tratamento do prurido colestático em pacientes com ALGS com idade ≥12 meses.

O modelo utilizou o horizonte temporal de vida inteira, ciclo de 12 semanas e taxa de desconto de 5% para custos e desfechos, em conformidade com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde[17]. Os desfechos utilizados foram os AVAQ, como desfecho primário, e os AV, como desfecho secundário, caracterizando o estudo como uma análise de custo-utilidade.

O modelo foi estruturado a partir de estados de saúde que representam a evolução clínica da ALGS, incluindo oito estados de saúde: resposta ao tratamento, perda de resposta, cirrose, hipertensão portal, ascite, transplante hepático, pós-transplante e morte. Os pacientes que ingressam no modelo podem progredir entre diferentes estados de saúde a cada ciclo de 12 semanas (com correção de meio ciclo), de acordo com sua resposta ao tratamento, evolução da doença hepática e condição cirúrgica.

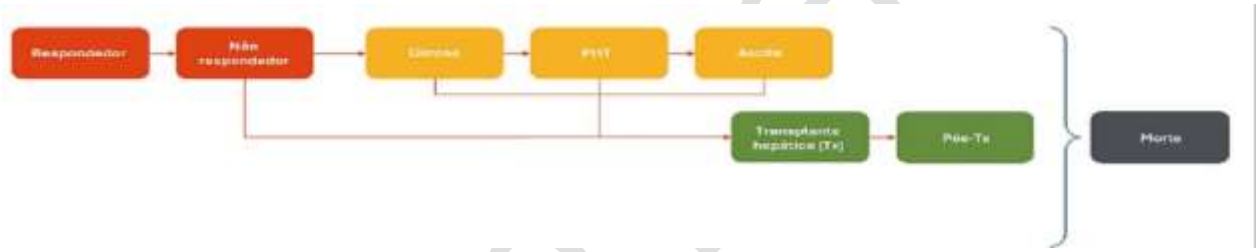


Figura 4. Representação esquemática do modelo. PHT: Hipertensão Portal; TX: transplante hepático

Fonte: Figura 6 na página 58 do dossiê do demandante

No braço odevixibate, todos os pacientes iniciam o modelo no estado "Respondedor", enquanto no braço BSC todos iniciam no estado "Não respondedor". Os pacientes iniciam o modelo no estado de saúde “Respondedor” e permanecem nesse estado até transitar para o estado de “Não respondedor”. A progressão para o estado de não resposta é determinada pela taxa de resposta e pela perda de resposta ao tratamento ao longo do tempo, refletida na proporção de pacientes que descontinuam o tratamento com o odevixibate.

A partir desse ponto, os pacientes podem evoluir para cirrose, PHT ou ascite, conforme a progressão natural da ALGS, sendo que cada estado subsequente representa um estágio clínico mais grave. Eventualmente, os indivíduos podem avançar para os estados de transplante hepático (Tx) e pós-transplante (pós-Tx), nos quais permanecem até o óbito. Para o odevixibate, as taxas de resposta foram obtidas do estudo ASSERT[10], considerando a avaliação da semana 24 (análise final). Para o grupo do BSC, assumiu-se ausência de resposta ao tratamento (**Quadro 10**). Em cada ciclo do modelo, os pacientes podem transitar para o estado absorvedor "morte" a partir de qualquer estado de saúde.

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

Quadro 10. Taxa de resposta ao tratamento (na semana 24)

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

Fonte: Tabela 13 da página 61 do dossiê do demandante

Parâmetros clínicos e probabilidades

O desfecho de efetividade da análise foi medido em anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ), caracterizando, assim, uma análise de custo-utilidade. Além do desfecho de AVAQ, foi considerado como desfecho secundário o ganho em anos de vida (AV) obtido pelo paciente. A resposta inicial ao tratamento foi definida como redução ≥1,0 ponto no escore de prurido matinal. Para o odevixibate, as taxas de resposta foram obtidas do estudo ASSERT[10], considerando a avaliação da semana 24 (análise final). Para o grupo do BSC, assumiu-se ausência de resposta ao tratamento (**Quadro 10**).

A descontinuação por eventos adversos foi aplicada apenas no primeiro ciclo do modelo, considerando a maior frequência de interrupções no início do tratamento. Após a resposta inicial, as taxas de descontinuação foram utilizadas para representar a transição do estado de "Respondedor" para "Não respondedor", assumindo-se perda da resposta após a interrupção do tratamento.

Para o odevixibate, as taxas de descontinuação foram obtidas do estudo de extensão ASSERT-EXT[14] (dados não publicados), uma vez que não houve descontinuações no estudo ASSERT[10]. Considerando os estudos ASSERT[10] e ASSERT-EXT[14], cinco dos 50 pacientes descontinuaram o tratamento ao longo de 92,6 semanas, sendo um caso relacionado a eventos adversos. No grupo BSC, todos os pacientes iniciaram o modelo como "Não respondedores", não sendo aplicada taxa de descontinuação. As taxas de descontinuação observadas nos estudos foram convertidas em probabilidades por ciclo de 12 semanas, utilizadas para estimar o risco de interrupção do tratamento em cada ciclo do modelo (**Quadro 11**).

Quadro 11. Probabilidade de descontinuação do tratamento (por ciclo) considerada pelo demandante

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

Fonte: Tabela 14 da página 61 do dossiê do demandante. Dados provenientes do estudo ASSERT-EXT[14] (dados não publicados).

Após a perda da resposta ao tratamento, os pacientes evoluem conforme a história natural da ALGS. As probabilidades de transição entre os estados de saúde foram obtidas da literatura científica e convertidas em probabilidades por ciclo de 12 semanas para utilização no modelo. Os pacientes que realizam Tx permanecem nesse estado por um ciclo e, posteriormente, transitam para o estado pós-Tx, no qual permanecem até o óbito ou o término do horizonte temporal do modelo. As probabilidades utilizadas no modelo estão apresentadas no **Quadro 12**.

Relatório preliminar

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

Quadro 12. Probabilidades de transição consideradas pelo demandante

De	Para	Taxa	Probabilidades (por ciclo)
Não respondedor	Cirrose	41/94 em 10 anos	1,00%
Cirrose	PHT	40% em 30 anos	0,30%
PHT	Ascite	36% em 30 anos	0,30%
Não respondedor	Tx	47% em 4 anos	2,70%
Cirrose	Tx	7,27% em 1 ano	1,70%
PHT	Tx	23% em 1 ano	5,20%
Ascite	Tx	23% em 1 ano	5,20%
Tx	Tx (retransplante)	22% em 1 ano	4,90%

Fonte: Tabela 15 da página 63 do dossiê do demandante.

O modelo também contemplou a possibilidade de retransplante, mantendo os pacientes por um ciclo adicional no estado de Tx. Aos pacientes submetidos ao transplante foram atribuídas probabilidades de complicações associadas ao procedimento, incluindo complicações vasculares, biliares, do sistema nervoso central e insuficiência renal. As taxas correspondentes a cada uma dessas complicações estão presentes no **Quadro 13**.

Quadro 13. Taxa de complicações relacionadas ao transplante (Tx)

Complicação	Taxa
Complicações vasculares	20,90%
Complicações do trato biliar	15,40%
Complicação do sistema nervoso central	7,70%
Complicações renais (piora da insuficiência renal)	21,70%

Fonte: Tabela 16 da página 63 do dossiê do demandante.

O demandante informou que as probabilidades de mortalidade do modelo foram obtidas da literatura e da submissão do maralixibate ao NICE[19]. O risco de morte por ciclo foi limitado de modo que não possa ser inferior ao risco observado na população geral brasileira, conforme informado pela Tábua de Mortalidade da População Brasileira, publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)[20], em 2024, e estratificada por idade. Segundo o demandante, os dados indicam que o risco de morte aumenta com a progressão da ALGS até a realização de Tx bem-sucedido, após o qual ocorre redução substancial desse risco.

As probabilidades de morte nos estados "Respondedor" e "Não respondedor" foram estimadas por extrapolação dos dados de sobrevida do estudo GALA[4], a partir da curva de Kaplan-Meier. A curva foi ajustada por meio dos seguintes modelos paramétricos: exponencial; Weibull; log-normal; log-logístico; Gompertz; gama; e gama generalizada. A qualidade do ajuste aos dados foi avaliada pelo *Akaike Information Criteria* (AIC) e *Bayesian Information Criteria* (BIC),

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

Relatório preliminar

sendo que o modelo paramétrico de Gompertz ofereceu o melhor ajuste estatístico aos dados observados (menores valores de AIC e BIC), razão pela qual foi adotado no modelo econômico. O **Quadro 14** apresenta os dados informados pelo demandante.

Quadro 14. Escores AIC e BIC para extrapolação da mortalidade em pacientes não respondedores com ALGS

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

Fonte: Tabela 17 da página 65 do dossiê do demandante

A curva de sobrevida dos pacientes no estado "Respondedor" foi estimada por meio da aplicação de uma redução no risco de mortalidade, conforme abordagem utilizada em submissões anteriores ao NICE. A estimativa foi baseada na comparação do risco de ocorrência de eventos hepáticos na coorte GALA[4], resultando em um *Hazard Ratio* (HR) de 0,305 para respondedores em relação aos não respondedores. O **Quadro 15** apresenta o resumo dos parâmetros de mortalidade utilizados no modelo pelo demandante.

Quadro 15. Resumo dos parâmetros de mortalidade utilizados no modelo

Estado de saúde	Probabilidade de morte (por ciclo)	Referência
Respondedores	KM com aplicação de HR (0,305)	(4)
Não respondedores	KM	(4)
Cirrose	0,92%	(21)
PHT	2,18%	(22)
Ascite	4,50%	(23)
Tx	25,17%	(24)
Pós-Tx	0,92%	(3)

Fonte: Tabela 18 da página 66 do dossiê do demandante.

Relatório preliminar

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

Quanto à segurança, foram considerados no modelo dois eventos graves relacionados à ALGS: xantomas (grau ≥1) com probabilidade de 6,1% com base de dados extraídos do estudo GALA[4] e fraturas com probabilidade de 7,3% conforme Bales et al. (2010)[25], por ciclo de cada evento. O modelo também incluiu os eventos adversos relacionados ao tratamento, extraídos do estudo ASSERT[10]. Esses dados estão apresentados no **Quadro 16**.

Quadro 16. Eventos adversos utilizados no modelo

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

Fonte: Tabela 20 da página 67 do dossiê do demandante.

Alguns dos valores de utilidade utilizados no modelo foram obtidos a partir dos estudos ASSERT[10] e ASSERT-EXT[14]. No estudo ASSERT[10], os escores do PedsQL foram convertidos em valores de utilidade por meio do algoritmo desenvolvido por Khan (2014). As estimativas de utilidade derivadas desses estudos estavam disponíveis apenas para os estados de saúde "Respondedor" (0,881) e "Não respondedor" (0,734). Para os demais estados de saúde, foram utilizados valores provenientes da literatura, apresentados no **Quadro 17**.

Quadro 17. Valores de utilidade utilizados no modelo do demandante

Estados de saúde	Utilidade	Referência
Respondedor	0,881	ASSERT[10] e ASSERT-EXT (data on-file)[14]
Não respondedor	0,734	ASSERT[10] e ASSERT-EXT (data on-file)[14]
Cirrose	0,640	Mohammad et al. 2012[27]
PHT	0,640	Premissa de equivalência com cirrose
Ascite	0,610	McPhail et al. 2021 [28]

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

Relatório preliminar

Tx	0,710	Kini 2011[29]
Pós-Tx	0,820	NICE 2024[19]

Legenda: PHT: hipertensão portal; Tx: transplante hepático.

Fonte: Tabela 21 do dossiê do demandante.

Parâmetros de custos

Como componentes econômicos, foram considerados os custos médicos diretos, incluindo tratamento com odevixibate e BSC, transplante hepático e suas complicações, acompanhamento clínico e manejo das manifestações da ALGS e dos eventos relacionados ao tratamento. O custo do tratamento com odevixibate varia de acordo com o peso corporal. O peso médio dos pacientes necessário para o cálculo da dose de odevixibate foi definido por idade e sexo, conforme dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), de 2011[18], conforme **Quadro 9**. De acordo com a bula[11], a dose recomendada para pacientes com ALGS é de 120 mcg/kg, administrada por via oral, uma vez ao dia pela manhã. A posologia utilizada no modelo, de acordo com o peso corporal, está apresentada no **Quadro 18**.

Quadro 18. Dosagem recomendada (dose nominal de 120 mcg/kg/dia) utilizada no modelo

Peso corporal	Dose diária total (mcg)	Quantidade de cápsula/dose
4 a 7,4 kg	600	1 cápsula de 600 mcg/dose
7,5 a 12,4 kg	1.200	1 cápsula de 1200 mcg/dose
12,5 a 17,4 kg	1.800	1 cápsula de 1200 e 1 de 600 mcg/dose
17,5 a 25,4 kg	2.400	2 cápsulas de 1200 mcg/dose
25,5 a 35,4 kg	3.600	3 cápsulas de 1200 mcg/dose
35,5 a 45,4 kg	4.800	4 cápsulas de 1200 mcg/dose
45,5 a 55,4 kg	6.000	5 cápsulas de 1200 mcg/dose
≥ 55,5 kg	7.200	6 cápsulas de 1200 mcg/dose

Fonte: Tabela 23 da página 72 do dossiê do demandante

Para a mensuração dos custos, o demandante propôs a adoção de um ACR na modalidade de custo anual fixo por paciente tratado. De acordo com a proposta, o SUS pagaria um valor anual previamente estabelecido por paciente, independentemente do peso corporal, da dose prescrita, da quantidade de cápsulas dispensadas ou de eventuais ajustes posológicos realizados ao longo do tratamento. Nesse modelo, o risco financeiro decorrente do aumento do consumo do medicamento, associado ao crescimento corporal, à recuperação nutricional ou à necessidade de titulação da dose, seria assumido pela empresa.

Relatório preliminar

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

Assim, o demandante apresenta três cenários para a avaliação econômica. O cenário-base considera a aquisição convencional do odevixibate pelo Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), acrescido de ICMS de 18%, conforme a lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)[13], vigente em fevereiro de 2026 (**Quadro 19**). Os cenários alternativos contemplam propostas de ACR, com definição de custo anual fixo por paciente.

No cenário alternativo I, considerando a incorporação do odevixibate exclusivamente para ALGS, é proposto um custo anual de R$ 4.895.671,10 por paciente. No cenário alternativo II, que considera a incorporação simultânea para ALGS e PFIC, o demandante propõe um custo anual único de R$ 2.381.432,41 por paciente, aplicável a ambas as indicações.

Quadro 19. Custo convencional do odevixibate por apresentação utilizado no modelo

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

Fonte: Tabela 22 da página 72 do dossiê do demandante. CMED (2025).

Para a estimativa de custo do tratamento com odevixibate conforme variação do peso corporal ao longo do horizonte temporal foi utilizado o peso médio por idade, calculado com base em médias ponderadas da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) e valores do custo unitário da cápsula de odevixibate. O custo do tratamento por idade, peso médio, por ciclo e por ano são apresentados no **Quadro 20.**

Quadro 20. Custo de tratamento por ciclo (12 semanas) e por ano utilizados no modelo econômico

Idade	Peso médio	Custo por ciclo	Custo por ano
0	3	R$ 0,00	R$ 0,00
1	8	R$ 375.984,00	R$ 1.629.264,00
2	10	R$ 375.984,00	R$ 1.629.264,00
3	12	R$ 375.984,00	R$ 1.629.264,00
4	14	R$ 563.976,00	R$ 2.443.896,00
5	16	R$ 563.976,00	R$ 2.443.896,00
6	17	R$ 563.976,00	R$ 2.443.896,00
7	19	R$ 751.968,00	R$ 3.258.528,00
8	22	R$ 751.968,00	R$ 3.258.528,00
9	24	R$ 751.968,00	R$ 3.258.528,00
10	27	R$ 1.127.952,00	R$ 4.887.792,00

Relatório preliminar

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

11	30	R$ 1.127.952,00	R$ 4.887.792,00
12	34	R$ 1.127.952,00	R$ 4.887.792,00
13	37	R$ 1.503.936,00	R$ 6.517.056,00
14	41	R$ 1.503.936,00	R$ 6.517.056,00
15	45	R$ 1.503.936,00	R$ 6.517.056,00
16	49	R$ 1.879.920,00	R$ 8.146.320,00
17	52	R$ 1.879.920,00	R$ 8.146.320,00
18	55	R$ 1.879.920,00	R$ 8.146.320,00
25	61	R$ 2.255.904,00	R$ 9.775.584,00
35	64	R$ 2.255.904,00	R$ 9.775.584,00
45	64	R$ 2.255.904,00	R$ 9.775.584,00
55	64	R$ 2.255.904,00	R$ 9.775.584,00
65	61	R$ 2.255.904,00	R$ 9.775.584,00

Fonte: Tabela 24 da página 73 do dossiê do demandante

O custo do BSC incluiu os medicamentos disponíveis no SUS utilizados para o controle do prurido: ácido ursodesoxicólico, rifampicina, ondansetrona e fluoxetina. As proporções de utilização de cada medicamento foram obtidas da literatura (**Quadro 21**).

Quadro 21. Proporção de pacientes em uso de medicamentos que compõem o BSC utilizada no modelo

Medicamento	Proporção em uso	Referência
Ácido ursodesoxicólico	89,00%	ASSERT-EXT[14] (*data on-file*)
Rifampicina	78,00%	(9)
Ondansetrona	35,00%	(9)
Fluoxetina	0,78%	(7)

Fonte: Tabela 25 da página 75 do dossiê do demandante

Os custos dos medicamentos foram estimados a partir do Banco de Preços em Saúde (BPS), considerando a média ponderada dos preços registrados no período de 30/04/2024 a 31/10/2025[30]. Para o ácido ursodesoxicólico, financiado por meio da Autorização de Procedimentos Ambulatoriais de Alta Complexidade (APAC), foi utilizado o valor constante na tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP)[31], ajustado por um fator de correção de 2,8. Os custos unitários dos medicamentos que compõem o BSC estão apresentados no **Quadro 22**.

Quadro 22. Custo de aquisição dos medicamentos que compõem o BSC utilizados no modelo

Medicamento	Concentração	Unidades	Preço Unitário	Posologia
Ácido ursodesoxicólico	150 mg	1 comprimido	R$ 8,12	12 mg/kg uma vez ao dia

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

Relatório preliminar

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

Fonte: Tabela 26 da página 76 do dossiê do demandante.

O demandante também incluiu os custos de acompanhamento dos pacientes em cada estado de saúde, estimados por meio de microcusteio. Para isso, definiu o padrão de utilização de recursos com base no acompanhamento por médico generalista, considerando os custos unitários de consultas, exames e procedimentos disponíveis em fontes públicas compatíveis com a perspectiva do SUS, incluindo o SIGTAP, o BPS e o TabNet[30-32]. Esses custos também foram ajustados por um fator de correção de 2,8. O **Quadro 23** apresenta o resumo dos custos por estado de saúde.

Quadro 23. Custos de acompanhamento por ciclo ou evento

Estados de saúde	Custo por ciclo/evento
Respondedor	R$ 56,08
Não respondedor	R$ 1.779,09
Cirrose	R$ 1.845,60
PHT	R$ 1.888,77
Ascite	R$ 1.897,92
Tx	R$ 1.636,77
Pós-Tx	R$ 215,01

Fonte: Tabela 27 na página 77 do dossiê do demandante. PHT: hipertensão portal; Tx: transplante hepático.

O custo do transplante hepático foi composto por três etapas: avaliação pré-transplante, procedimento cirúrgico e acompanhamento pós-transplante imediato, até a transição do paciente para o estado de pós-Tx. No dossiê foi informado que o custo do procedimento cirúrgico foi obtido da literatura[33], enquanto os custos das demais etapas foram estimados por meio de microcusteio, conforme apresentado no **Quadro 24**. O dossiê também informa que o custo do procedimento cirúrgico foi estimado com base nos Dados do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS-DATASUS), utilizando a média do valor por Autorização de Internação Hospitalar (AIH) dos procedimentos 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), referentes ao ano de 2024. Os valores foram ajustados por um fator de correção de 2,8.

Quadro 24. Custos relacionados ao transplante hepático

Evento	Custo por ciclo/evento
Custo pré-transplante	R$ 7.493,72

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

Relatório preliminar

Custo do transplante hepático	R$ 333.476,92
Custo pós-transplante	R$ 68.280,53
Custo retransplante	R$ 409.251,17 (soma dos custos anteriores)
Complicações vasculares (relacionadas ao Tx)	R$ 42.907,08
Complicações do trato biliar (relacionadas ao Tx)	R$ 39.351,54
Complicações do sistema nervoso central (relacionadas ao Tx)	R$ 74.654,43
Complicações renais (relacionadas ao Tx)	R$ 46.137,70

Fonte: Tabela 28 na página 77 do dossiê do demandante. PHT: hipertensão portal; Tx: transplante hepático.

Os custos dos eventos relacionados à ALGS foram estimados por meio de microcusteio, conforme a metodologia descrita anteriormente. O custo de fim de vida foi estimado com base em dados do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS-DATASUS)[35], considerando o custo médio das internações com o CID-10 Q44.7 – Outras malformações congênitas do fígado que evoluíram para óbito. Os custos dos demais eventos relacionados à ALGS estão apresentados no **Quadro 25**.

Quadro 25. Custos de eventos relacionados à ALGS, de fim de vida e de manejo de eventos adversos utilizados no modelo

Evento	Custo por evento
Xantomas – Grau 1+	R$ 1.659,17
Fraturas	R$ 1.852,28
Fim da vida	R$ 47.684,00
Diarreia	R$ 224,78
Vômito	R$ 331,57
Dor abdominal	R$ 331,57
Dor abdominal superior	R$ 1.801,48
Descoloração das fezes	R$ 166,88
Evacuações frequentes	R$ 789,60
Hematêmese	R$ 224,78
Náusea	R$ 125,33
Aumento de triglicerídeos	R$ 198,18
Aumento das enzimas hepáticas	R$ 141,90
Aumento da razão normalizada internacional	R$ 279,38
Perda de peso	R$ 70,11

Fonte: Tabela 29 e 30 das páginas 78 e 79 do dossiê do demandante.

Relatório preliminar

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

Resultados

O resultado da análise realizada pelo demandante para o cenário-base apresentou uma RCUI e RCEI de aproximadamente R$ 13,17 milhões e R$ 13,32 milhões para os desfechos de AVAQ e AV ganhos, respectivamente (**Quadro 26**).

Quadro 26. Resultado da análise de custo-utilidade – Cenário-base

Desfechos	Odevixibate	BSC	Incremental
Custo total	R$ 47.620.870	R$ 405.792	R$ 47.215.078
AVAQs	12,28	8,69	3,58
AVs	14,98	11,44	3,54
RCUI (R$/AVAQ ganho)	–	–	R$ 13.173.857
RCEI (R$/AV ganho)	–	–	R$ 13.327.459

Fonte: Tabela 32 da página 81 do dossiê do demandante.

Para os cenários alternativos, o valor do tratamento prevê o custo fixo anual por paciente pelo ACR. Para o cenário alternativo I, ao considerar um preço fixo por paciente de R$ 4.895.671,10, independentemente do volume de cápsulas consumidas ao longo do ano, o resultado da análise apresenta uma RCUI e RCEI de aproximadamente R$ 10,92 milhões e R$ 11,04 milhões para os desfechos de AVAQ e AV ganhos, respectivamente (**Quadro 27**).

Quadro 27. Resultado da análise de custo-utilidade – Cenário alternativo I

Desfechos	Odevixibate	BSC	Incremental
Custo total	R$ 39.551.715	R$ 405.792	R$ 39.145.923
AVAQs	12,28	8,7	3,58
AVs	14,99	11,45	3,54
RCUI (R$/AVAQ ganho)	–	–	R$ 10.922.417
RCEI (R$/AV ganho)	–	–	R$ 11.049.769

Fonte: Tabela 33 da página 82 do dossiê do demandante.

Para o cenário alternativo II, ao considerar um preço fixo por paciente de R$ 2.381.432,41, independentemente do volume de cápsulas consumidas ao longo do ano, o resultado da análise apresenta uma RCUI e RCEI de aproximadamente R$ 5,28 milhões e R$ 5,35 milhões para os desfechos de AVAQ e AV ganhos, respectivamente (**Quadro 28**).

Relatório preliminar

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

Quadro 28. Resultado da análise de custo-utilidade – Cenário alternativo II

Desfechos	Odevixibate	BSC	Incremental
Custo total	R$ 19.363.979	R$ 405.792	R$ 18.958.187
AVAQs	12,28	8,7	3,58
AVs	14,98	11,44	3,54
RCUI (R$/AVAQ ganho)	–	–	R$ 5.289.676
RCEI (R$/AV ganho)	–	–	R$ 5.351.351

Fonte: Tabela 34 da página 82 do dossiê do demandante.

O modelo estimou ganho incremental de 3,54 anos de vida para o odevixibate. A análise de sensibilidade determinística utilizou os intervalos de variação disponíveis na literatura para cada parâmetro, com base nos dados extraídos da literatura. Para os custos e parâmetros cujos intervalos de confiança não estavam disponíveis, foi adotada uma variação de ±20% em relação ao cenário-base. Os valores de utilidade para pacientes no estado de saúde "Pós-Tx", idade e utilidade para pacientes no estado de saúde "Não respondedor" foram os parâmetros de maior impacto nos resultados da análise. No entanto, a sua variação não alterou de maneira significativa os resultados observados no cenário base.

A análise de sensibilidade probabilística foi conduzida com 1.000 simulações. As iterações se localizaram, em sua maioria, no quadrante I (95,40%), com o restante das iterações localizadas no quadrante II (4,60%), o que representa um resultado de maior custo e maior efetividade. Os achados da análise de quadrantes confirmam o resultado observado no cenário base da análise, onde odevixibate apresentou maior custo com ganhos significativos em AVs e AVAQs.

Os resultados das análises de sensibilidade determinística e probabilística, apresentados pelo demandante, estão ilustrados nas **Figuras 5 e 6**, respectivamente.

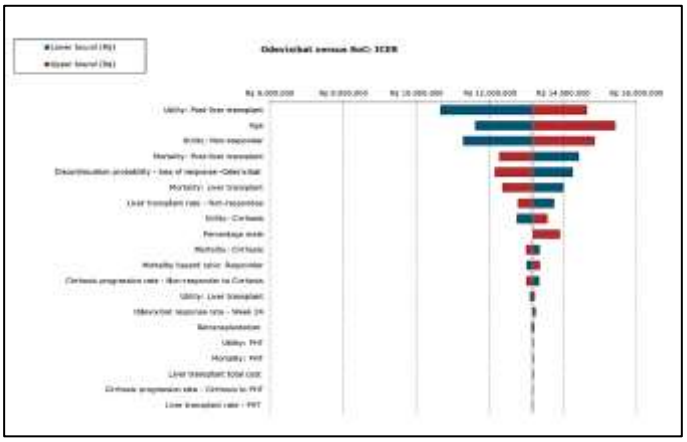


Figura 5. Diagrama de tornado apresentado pelo demandante

Fonte: Figura 9 da página 84 do dossiê do demandante

Relatório preliminar

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

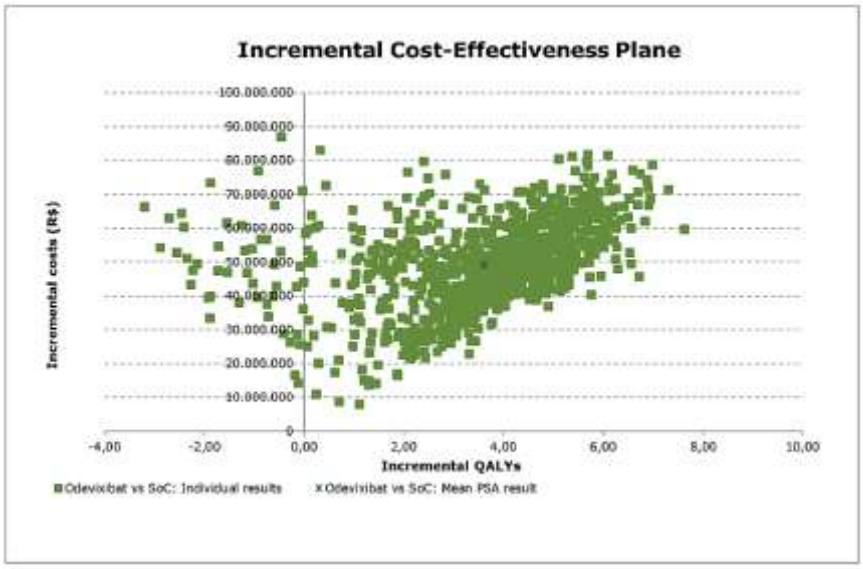


Figura 6. Plano de custo-utilidade – Cenário-base apresentado pelo demandante

Fonte: Figura 10 da página 86 do dossiê do demandante

O demandante também incluiu no dossiê a curva de aceitabilidade para o cenário-base (**Figura 7)**, em que estimou um limite de disposição a pagar de aproximadamente R$ 12 milhões para que a tecnologia fosse considerada custo-efetiva.

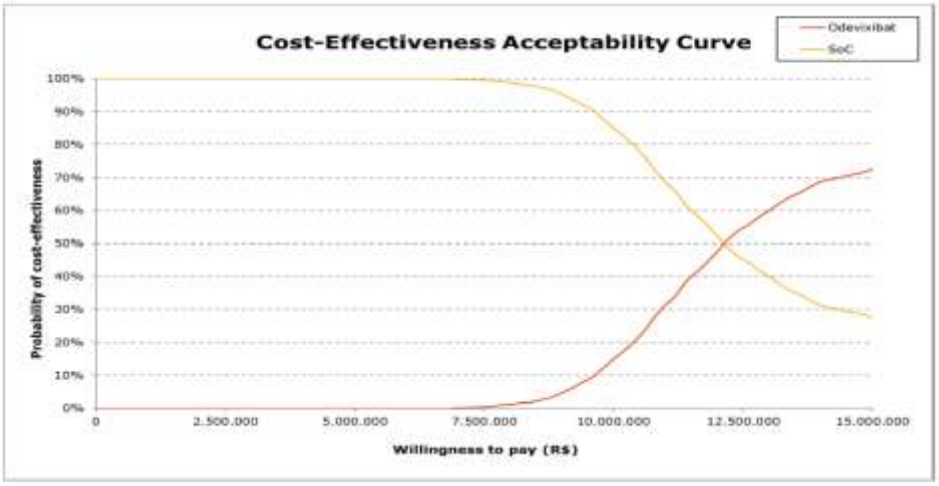


Figura 7. Curva de aceitabilidade – Cenário-base apresentado pelo demandante

Fonte: Figura 11 da página 86 do dossiê do demandante

7.1.1 Análise crítica da avaliação custo-utilidade pelo NATS

Após a avaliação do dossiê, o NATS realizou a análise crítica dos métodos, parâmetros e pressupostos adotados pelo demandante, bem como a reavaliação da análise de custo-utilidade apresentada. A definição geral da população e a proporção dos indivíduos dos sexos masculino e feminino foram consideradas compatíveis com a indicação proposta. No

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

entanto, observa-se que a idade média proveniente do estudo ASSERT[10] foi de 5,5 anos (IQR 3,2−8,9), e não de 6,29 anos. Assim, o NATS adotou a idade média observada no estudo pivotal na reanálise do modelo econômico. Considerando que a ALGS acomete predominantemente crianças e adolescentes e está frequentemente associada a atraso do crescimento e comprometimento nutricional, a utilização das curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde (OMS), adotadas pelo Ministério da Saúde e pela Sociedade Brasileira de Pediatria[34], pode representar uma alternativa mais apropriada do que a utilização da POF (2009-2011)[18] para estimar o peso corporal dessa população. Ademais, considerando que o custo do tratamento com odevixibate varia em função do peso corporal dos pacientes, a estimativa desse parâmetro assume papel relevante na avaliação econômica.

O modelo econômico considera oito estados de saúde e estabelece que todos os pacientes do braço odevixibate iniciam a simulação no estado "respondedor", enquanto todos os pacientes do BSC iniciam no estado "não respondedor". Entretanto, essa premissa não está alinhada à evidência clínica utilizada para parametrização do modelo. No estudo ASSERT[10], a resposta clínica foi definida no protocolo como redução ≥1,5 ponto no escore de arranhadura ObsRO entre as semanas 21 e 24. Nessa definição, 54% (19/35) dos pacientes tratados com odevixibate apresentaram resposta, em comparação a 18% (3/17) dos pacientes do grupo placebo (p=0,014). Portanto, embora o efeito do odevixibate seja superior ao placebo, a evidência não sustenta a premissa de que todos os pacientes tratados respondem e que nenhum paciente do comparador apresenta resposta.

Diante dessa inconsistência, o NATS considera inadequada a alocação determinística de 100% dos pacientes do grupo odevixibate no estado “Respondedor” e 100% dos pacientes do BSC no estado “Não respondedor”. Para o cenário-base, recomenda-se utilizar a distribuição observada no ASSERT, correspondente a 54% de respondedores e 46% de não respondedores no grupo odevixibate e 18% de respondedores e 82% de não respondedores no grupo placebo, utilizando o critério de resposta ≥1,5 ponto, que corresponde ao desfecho pré-especificado do estudo. Essa alteração reduz a diferença inicial entre os grupos em relação à distribuição dos estados de saúde e, consequentemente, tende a reduzir o ganho de AVAQ e anos de vida atribuído ao odevixibate, aumentando a RCUI em relação à análise apresentada pelo demandante. O efeito quantitativo dessa alteração sobre a RCUI deverá ser obtido mediante reexecução do modelo econômico com a nova distribuição inicial.

Os desfechos clínicos selecionados são condizentes com uma análise de custo-utilidade para responder à pergunta de pesquisa. No entanto, o dossiê informa que a resposta inicial ao tratamento foi definida como uma redução ≥1,0 ponto no escore de prurido matinal, utilizando como fonte o estudo ASSERT[10]. Contudo, essa definição não corresponde ao desfecho primário do ensaio clínico. No estudo ASSERT[10], a resposta ao tratamento (*pruritus response*) foi previamente definida como uma redução clinicamente significativa de ≥1,5 ponto no escore de arranhadura avaliado pelo cuidador (ObsRO), entre as semanas 21 e 24. O limiar de redução ≥1,0 ponto foi utilizado apenas em análises de sensibilidade e análises adicionais, não constituindo o critério primário de eficácia. Para a reanálise do NATS foi considerado o valor do limiar de redução ≥1,5 conforme o estudo ASSERT[10].

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

Relatório preliminar

Dessa forma, o dossiê não apresenta justificativa para a adoção do limiar de ≥1,0 ponto na parametrização do modelo econômico, tampouco discute as implicações dessa escolha sobre a proporção de pacientes respondedores. Ademais, a utilização de um critério distinto daquele estabelecido como desfecho primário do estudo aumenta a proporção de respondedores em comparação à utilizada pelo demandante e, portanto, tende a aumentar os ganhos de efetividade atribuídos ao odevixibate e, consequentemente, haverá redução da RCUI.

Em relação à descontinuação, no estudo ASSERT[10] não ocorreram descontinuações definitivas por eventos adversos durante as 24 semanas de acompanhamento, apenas três interrupções temporárias do tratamento e uma redução temporária da dose no grupo odevixibate. O demandante utilizou dados do estudo de extensão ASSERT-EXT[14], ainda não publicado, que registrou cinco descontinuações entre 50 pacientes durante aproximadamente 92,6 semanas de acompanhamento, sendo uma relacionada a evento adverso. O NATS não considerou o ASSERT-EXT[14] como evidência clínica adicional por se tratar de dados não publicados.

Com base nesses dados, o demandante estimou 2,0% de descontinuação por evento adverso no primeiro ciclo de 12 semanas. Entretanto, não foram apresentados dados que permitam determinar o momento da única descontinuação por evento adverso ou sustentar a concentração desse risco no primeiro ciclo. Assim, o parâmetro de 2,0% não foi corrigido, pois não há dados públicos suficientes para reproduzir ou recalcular sua distribuição temporal. Dessa forma, como análise de cenário, na reanálise, o NATS considerou 0% de descontinuação por evento adverso no primeiro ciclo para ambos os tratamentos, conforme observado no ASSERT[10]. Esse cenário representa exclusivamente o resultado observado nas 24 semanas do estudo pivotal e não implica ausência de risco de descontinuação em períodos mais longos.

O dossiê informa que as probabilidades de transição foram obtidas a partir da literatura científica e convertidas em probabilidades para ciclos de 12 semanas, tendo como fonte a referência NICE (2024)[19], adaptada. Entretanto, como essa referência não está disponível publicamente para validação dos parâmetros, o NATS manteve, para esta análise, os valores apresentados no dossiê.

Da mesma forma, as taxas de complicações relacionadas ao transplante hepático, atribuídas a Kamath et al. (2020), não foram identificadas na publicação citada. O estudo corresponde a uma coorte observacional multicêntrica de história natural da ALGS, desenvolvida com o objetivo de caracterizar a evolução da doença hepática, suas complicações e a sobrevida livre de transplante. O estudo não avaliou complicações relacionadas ao período pós-transplante nem forneceu probabilidades aplicáveis ao estado “Transplante” do modelo econômico. Dessa forma, diante da impossibilidade de validar esses parâmetros na fonte citada, o NATS manteve, na reanálise, os valores utilizados no cálculo original do dossiê.

Para estimar a mortalidade dos pacientes respondedores, o modelo aplica um *hazard ratio* (HR) de 0,305 em relação aos não respondedores, derivado da comparação do risco de eventos hepáticos na coorte GALA[4] e baseado em abordagem previamente utilizada em submissões ao NICE[19]. Entretanto, essa estimativa não deriva de evidência direta

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

Relatório preliminar

de sobrevida proveniente do estudo ASSERT[10], uma vez que o ensaio clínico avaliou desfechos de eficácia e segurança durante 24 semanas, sem demonstrar efeito sobre mortalidade ou sobre desfechos hepáticos de longo prazo.

A coorte GALA[4] é apropriada para caracterizar a história natural da ALGS e demonstrar a ocorrência de progressão da doença hepática, transplante e mortalidade, mas não permite estimar diretamente o efeito do odevixibate sobre esses desfechos. Dessa forma, a aplicação do HR de 0,305 pressupõe uma relação causal indireta entre resposta ao prurido, redução de eventos hepáticos e redução da mortalidade que não foi demonstrada no estudo clínico pivotal. Portanto, diante da ausência de evidência clínica direta que sustente benefício de sobrevida associado ao odevixibate, o NATS assumiu a ausência de efeito diferencial sobre mortalidade entre respondedores e não respondedores (HR=1,0).

Em relação aos percentuais de eventos adversos utilizados no modelo, o demandante informa que esses parâmetros foram extraídos do estudo ASSERT[10]. Entretanto, o ensaio clínico apresenta os eventos adversos como a frequência de pacientes que apresentaram pelo menos um evento adverso emergente do tratamento durante 24 semanas de acompanhamento. Por exemplo, foram observados 11% de pacientes com diarreia no grupo odevixibate e 6% no grupo placebo, com vômito de 6% *versus* 0% e com dor abdominal de 3% *versus* 6% com dor abdominal.

Quanto aos custos relacionados ao transplante hepático, o dossiê informa que o procedimento foi composto por três etapas: avaliação pré-transplante, procedimento cirúrgico e acompanhamento pós-transplante imediato, até a transição do paciente para o estado de pós-Tx. Inicialmente, é informado que os dados utilizados para a mensuração dos custos do procedimento cirúrgico foram provenientes do estudo de Moura et al. (2025). Trata-se de um estudo retrospectivo conduzido em um hospital filantrópico de grande porte, que estimou um custo mediano de R$ 117.355,15 por transplante, com valores variando entre R$ 33.729,82 e R$ 505.372,17. No modelo econômico, o demandante adotou o valor de R$ 119.098,90, posteriormente ajustado por meio da aplicação de fator de correção de 2,8, resultando em um custo final de R$ 333.476,92 por transplante. Embora esse valor permaneça dentro da faixa de custos observada no estudo de referência, o dossiê não esclarece o motivo da adoção de um custo superior ao valor mediano reportado.

Paralelamente, informa-se que o custo do procedimento cirúrgico também foi estimado com base no SIH/SUS-DATASUS, utilizando a média do valor por AIH dos procedimentos 05.05.02.005-0 – Transplante de fígado (órgão de doador falecido, R$ 68.838,89) e 05.05.02.006-8 – Transplante de fígado (órgão de doador vivo, R$ 68.803,27), referentes ao ano de 2024, de R$ 68.821,08 igualmente ajustados por fator de correção de 2,8, totalizando R$ 192.699,02. A coexistência de duas estimativas provenientes de fontes distintas, com diferenças substanciais, requer justificativa explícita quanto à seleção da fonte para o cenário-base, considerando representatividade, perspectiva do SUS, população transplantada e método de custeio.

Ademais, o demandante relata que os custos das demais etapas do transplante foram considerados por meio de microcusteio apresentado no Anexo 8 do dossiê. Nesse anexo, há a descrição dos itens, quantidades e valores provenientes de códigos extraídos da SIGTAP para os diferentes estados de saúde, incluindo os estados “Transplante hepático” (R$ 2.533,10) e “Pós-transplante hepático” (R$ 333,76), o que caracteriza macrocusteio e não microcusteio.

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

Relatório preliminar

Considerando que o custo do transplante constitui componente potencialmente relevante da diferença de custos entre as estratégias e que o valor com base no estudo de Moura et al. (2025)[30] se apresenta mais robusto por empregar microcusteio, o NATS optou por manter o valor de R$ 333.476,92 para o cenário-base.

Também são apresentados, por meio de microcusteio, os custos relacionados ao ato do transplante hepático, contemplando valores de pré-transplante, pós-transplante, complicações vasculares, complicações em vias biliares, complicações no sistema nervoso central e complicações renais. Entretanto, observa-se que as informações referentes aos custos pré-transplante, do transplante hepático e do período pós-transplante não estão apresentadas de forma suficientemente detalhada quanto à sua definição e composição. Ademais, embora o custo do retransplante seja informado como a soma dos custos anteriores, não está explícita a justificativa para que os custos pré e pós-transplante componham integralmente o evento de retransplante.

Os custos de acompanhamento e de manejo da doença foram estimados por meio do microcusteio baseado em informações fornecidas por especialistas. Contudo, o dossiê não descreve a metodologia empregada para obtenção desses parâmetros, não sendo informados o número de especialistas consultados, suas especialidades, os critérios de seleção, o método de elicitação utilizado (por exemplo, consenso, Delphi ou painel de especialistas) nem a forma de consolidação das estimativas. Além disso, não são apresentados os fundamentos utilizados para definir a frequência de consultas, exames, procedimentos e demais recursos considerados no microcusteio. Da mesma forma, as taxas de complicações relacionadas ao transplante hepático utilizadas na avaliação econômica não apresentam descrição metodológica nem referências que permitam constatar sua origem e validade, portanto, foram considerados parâmetros não validados e mantidos apenas por impossibilidade de obtenção de estimativas alternativas suficientemente sustentadas.

Adicionalmente, os valores unitários dos procedimentos, consultas e demais recursos assistenciais obtidos a partir da Tabela SIGTAP[31] e utilizados na composição do microcusteio foram conferidos pelo NATS. As divergências identificadas estão detalhadas no **Quadro 29** deste relatório e podem influenciar as estimativas de custos utilizadas na avaliação econômica. Todos os valores divergentes da tabela SIGTAP foram alterados e considerados na análise de RCUI.

Quadro 29. Custos unitários por código do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS apresentado pelo demandante e conferidos pelo NATS

Código SIGTAP	PROCEDIMENTO	CUSTO UNITÁRIO DOSSIÊ	CUSTO UNITÁRIO DO SIGTAP
05.06.02.009-6	TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIA PÓS TRANSPLANTE DE FÍGADO PÓS TRANSPLANTE CRÍTICO	R$ 9.283,46	R$ 382,44
04.07.03.025-5	COLANGIOPANCREATOGRAFIA RETROGRADA ENDOSCOPICA TERAPEUTICA	R$ 2.833,16	R$ 2.023,53
04.01.02.005-3	EXCISÃO SUTURA DE LESAO NA PELE COM PLASTICA EM Z OU ROTAÇÃO DE TRABALHO	R$ 572,56	R$ 356,81
03.03.04.007-6	TRATAMENTO CONSERVADOR DA HEMORRAGIA CEREBRAL	R$ 2.298,48	R$ 329,26

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

Relatório preliminar

04.06.02.041-8	REVASCULARIZAÇÃO DE ARTERIAS VISCERAIS	R$ 4.641,18	R$ 1.139,80
03.05.02.004-8	TRATAMENTO HOSPITALAR DA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA	R$ 2.428,80	R$ 246,89

Em síntese, para a reanálise do RCUI, o NATS atualizou os parâmetros considerados mais relevantes para refletir os dados disponíveis nos estudos clínicos e os valores de custos vigentes, incluindo: idade média de 5,5 anos; taxa de resposta de 54% para o odevixibate e 18% para o comparador; 0% de descontinuação por eventos adversos no primeiro ciclo para ambos os tratamentos; ausência de efeito diferencial sobre a mortalidade entre respondedores e não respondedores (HR = 1,0); e atualização dos parâmetros de custos que apresentavam divergências em relação aos valores da tabela SIGTAP.

Ademais, em relação aos custos do medicamento, os valores do odevixibate apresentados no dossiê e a relação entre concentração e preço mostraram-se internamente consistentes. Todavia, a lista de preços utilizada é anterior ao ajuste anual de preços de 2026, ocorrido em abril deste ano. Em razão disso, o NATS refez a busca dos valores do odevixibate na CMED em 30 de julho de 2026 e identificou atualização dos preços praticados (PMVG 18%), apresentados no **Quadro 2**. Após a atualização, o valor da unidade (mcg) aumentou de R$ 3,73 para R$ 3,77. Assim, os resultados econômicos foram recalculados e no cenário-base (**Quadro 30**), a RCUI foi de R$ 25.881.349 por AVAQ ganho e a RCEI foi de R$ 26.187.672 por AV ganho.

Quadro 30. Resultado após ajuste de preço da análise de custo-utilidade – Cenário-base

Desfechos	Odevixibate	BSC	Incremental
Custo total	R$ 72.580.430	R$ 387.014	R$ 72.193.416
AVAQs	12,60	9,81	2,79
AVs	15,11	12,35	2,76
RCUI (R$/AVAQ ganho)	–	–	R$ 25.881.349
RCEI (R$/AV ganho)	–	–	R$ 26.187.672

Fonte: Elaborado pelo NATS.

Nota: As razões incrementais foram calculadas utilizando valores não arredondados de custos e efetividade.

No cenário alternativo I, a RCUI foi de R$ 17.715.512 por AVAQ ganho e a RCEI foi de R$ 17.925.187 por AV ganho. Já no cenário alternativo II, a RCUI foi de R$ 10.326.655 por AVAQ ganho e a RCEI foi de R$ 10.448.878 por AV ganho (**Quadro 31**).

Quadro 31. Resultado após ajuste de preço da análise de custo-utilidade – Cenários alternativos

Desfechos	Odevixibate	BSC	Incremental

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

Relatório preliminar

Cenário alternativo I			
Custo total	R$ 49.802.652	R$ 387.014	R$ 49.415.638
AVAQs	12,60	9,81	2,79
AVs	15,11	12,35	2,76
RCUI (R$/AVAQ ganho)	–	–	R$ 17.715.512
RCEI (R$/AV ganho)	–	–	R$ 17.925.187
Cenário alternativo II			
Custo total	R$ 29.192.179	R$ 387.014	R$ 28.805.165
AVAQs	12,60	9,81	2,79
AVs	15,11	12,35	2,76
RCUI (R$/AVAQ ganho)	–	–	R$ 10.326.655
RCEI (R$/AV ganho)	–	–	R$ 10.448.878

Fonte: Elaborado pelo NATS.

Quanto à metodologia das análises de sensibilidade determinística e probabilística, estas foram consideradas adequadas. No entanto, diante das fragilidades identificadas na estrutura e na parametrização do modelo, tais como a utilização de parâmetros não reprodutíveis, inconsistências na definição da resposta ao tratamento do comparador, extrapolação indireta da mortalidade e insuficiente transparência na derivação de parâmetros clínicos e de custos, as análises de sensibilidade apresentam capacidade limitada para caracterizar adequadamente a incerteza total do modelo. Isso porque tais análises exploram a variação dos parâmetros assumidos, mas não corrigem incertezas decorrentes de pressupostos estruturais ou de parâmetros cuja validade e reprodutibilidade não puderam ser verificadas. Por fim, cabe destacar que os preços fixos submetidos pelo demandante foram utilizados apenas como cenários exploratórios, uma vez que não se recomendou a adoção do AAG pela SubAG.

7.2 Análise de Impacto Orçamentário

No que se refere à análise de impacto orçamentário (AIO) apresentada pelo demandante, as principais características metodológicas adotadas e as considerações dos pareceristas se encontram descritas no **Quadro 32**.

Quadro 32. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS

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

Relatório preliminar

Parâmetro	Especificação	Comentário
Intervenção	Odevixibate	Adequado
Comparador	BSC	Adequado
População-alvo e subgrupo	Pacientes (com 12 meses ou mais de idade) com ALGS	Adequado
Cenários	O modelo foi baseado na comparação do cenário referência (uso do BSC), do cenário-base (adoção progressiva), difusão acelerada (adoção mais rápida) e difusão lenta (adoção gradual).	Adequado
População elegível	O demandante estimou a população elegível a partir de método epidemiológico. Foram estimados 327 pacientes elegíveis para o primeiro ano da análise (2027)	Parcialmente adequado. O demandante estimou 327 pacientes elegíveis em 2027 a partir de especialistas, no entanto, o dossiê não descreve a metodologia utilizada para sua obtenção.
Estimativa de custos	Custo do odevixibate: Tabela CMED Custos dos medicamentos do BSC: BPS e SIGTAP. Custos de consultas, exames e procedimentos: SIGTAP. Custo do transplante hepático e de fim de vida: SIH/SUS – DATASUS e literatura de 2025 Eventos adversos: SIGTAP e literatura de 2025.	Parcialmente adequado. As bases de custos foram adequadas. Porém, é recomendado revisar e detalhar a metodologia de estimativa dos custos dos estados pré e pós-transplante, do transplante e retransplante, bem como dos custos de acompanhamento e manejo da doença na AIO. Ademais, também é importante revisar os valores do SIGTAP utilizados no microcusteio para a análise dos cenários.
Perspectiva	SUS	Adequado
Horizonte temporal	5 anos	Adequado
Resultados	Impacto orçamentário	Adequado
Análise de sensibilidade	Baseada em cenários	Adequado
Moeda	Real R$	Adequado

Fonte: Elaboração pelo NATS.

A AIO foi conduzida por meio de um modelo de múltiplas coortes, com ciclos anuais, para estimar o impacto financeiro da incorporação do odevixibate ao SUS para o tratamento da ALGS. A população elegível foi estimada com base em dados de prevalência, incidência, elegibilidade ao tratamento e ausência de transplante hepático. Foram avaliados diferentes cenários de difusão da tecnologia, variando-se as taxas de adoção do medicamento ao longo do horizonte temporal, com o objetivo de avaliar a robustez das estimativas do impacto orçamentário.

O odevixibate foi comparado ao BSC, considerando a participação de mercado projetada para cada alternativa terapêutica. Uma análise de cenários também foi conduzida, testando a robustez dos resultados frente a alterações em parâmetros-chave, como aqueles que definem a população elegível ao tratamento.

Relatório preliminar

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

O modelo incorporou a possibilidade de não resposta ao tratamento inicial e de descontinuação ao longo do horizonte temporal. Nos casos de descontinuação, os pacientes foram considerados elegíveis para transplante hepático, sendo incluídos os custos do procedimento, da terapia imunossupressora e do acompanhamento pós-transplante. A **Figura 8** apresenta a estrutura do modelo e os principais fluxos clínicos e econômicos considerados na análise.



Figura 8. Estrutura do modelo de impacto orçamentário apresentada pelo demandante

Fonte: Figura 12 na página 89 do dossiê do demandante

População

A população do modelo foi composta por pacientes com ALGS com 12 meses ou mais de idade. Na ausência de dados epidemiológicos nacionais sobre a ALGS, o demandante estimou a população-alvo por meio de uma coorte simulada de nascidos vivos entre 2007 e 2025, utilizando parâmetros internacionais de incidência e mortalidade. A incidência ao nascimento adotada foi de 1:40.000 nascidos vivos, correspondente a um valor intermediário da faixa estimada por Kamath et al. (2018) (1:30.000 a 1:50.000), e a taxa anual de mortalidade foi de 10,6%, derivada do estudo GALA[4]. Considerando um horizonte de 18 anos, correspondente ao tempo até o transplante hepático adotado na modelagem, estimou-se uma população prevalente de 1.296 pacientes com ALGS em 2027 (0,66 por 100.000 habitantes), caracterizando a doença como ultrarrara. Para estimar a população elegível ao tratamento, foram aplicados percentuais informados por especialistas, resultando em 311 pacientes prevalentes pré-transplante e 16 pacientes incidentes em 2027, totalizando 327 pacientes elegíveis no primeiro ano e 16 novos pacientes nos anos subsequentes.

O modelo assume incidência constante ao longo do horizonte temporal, premissa considerada conservadora, uma vez que a redução observada no número de nascidos vivos no Brasil tende a reduzir o número de casos incidentes ao longo do tempo. Os parâmetros utilizados para a definição da população elegível estão apresentados no **Quadro 33.**

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

Adicionalmente, o demandante apresentou a projeção do número de pacientes que iniciariam o tratamento entre 2027 e 2031 e as estimativas dos limites inferior e superior desta população (**Quadro 34**).

Quadro 33. Parâmetros utilizados para definição de pacientes

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

Fonte: Tabelas 35 da página 92 do dossiê do demandante

Quadro 34. Projeção da população elegível a iniciar o tratamento entre 2027 e 2031

Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031
População iniciando o tratamento	327*	16	16	16	16
Limite inferior	262	12	12	12	12
Limite superior	435	21	21	21	21

Fonte: Tabelas 36 e 37 da página 92 do dossiê do demandante. *Prevalentes mais incidentes.

Cenários da análise do impacto orçamentário

Para a AIO, foram considerados um cenário de referência (sem incorporação do odevixibate) e três cenários de difusão da tecnologia. Os cenários avaliados foram: cenário-base, que considera adoção progressiva do odevixibate após uma incorporação ao SUS, com participação de mercado variando de 30% a 50%, o qual considera ser mais plausível no Brasil em função de limitações relacionadas ao acesso, à disponibilidade de centros especializados e à organização da linha de cuidado; cenário de difusão acelerada, que assume expansão mais rápida da utilização da tecnologia, com participação de mercado entre 40% e 100%; e cenário de difusão lenta, caracterizado por uma adoção gradual em ritmo inferior ao cenário-base, com participação de mercado entre 5% e 25%. O **Quadro 35** apresenta a participação de mercado de odevixibate nos diferentes cenários propostos.

Quadro 35. Participação de mercado de odevixibate nos diferentes cenários propostos

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

Fonte: Tabela 38 da página 93 do dossiê do demandante.

Relatório preliminar

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

No cenário-base, foi considerado pelo demandante o PMVG, com ICMS de 18%, correspondente a R$ 3,73/µg de odevixibate. O custo anual médio por paciente foi estimado com base no peso corporal médio por faixa etária e na distribuição etária da população com prevalência estimada de ALGS. O custo anual de tratamento ao longo dos cinco anos de acompanhamento do paciente está apresentado no **Quadro 36**.

Quadro 36. Custo anual individual de tratamento por ano de acompanhamento

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

Legenda: BSC: Melhor cuidado de suporte.

Fonte: Tabela 39 da página 94 do dossiê do demandante.

Para os cenários alternativos, o demandante propôs a adoção de um custo anual fixo por paciente para o tratamento com odevixibate. No cenário alternativo I, foi proposto um custo anual de R$ 4.895.671,10 por paciente. No cenário alternativo II, o custo anual proposto foi de R$ 2.381.432,41 por paciente, condicionado à incorporação do odevixibate para as indicações de PFIC e ALGS. Em ambos os cenários, o custo anual permaneceu fixo, independentemente dos ajustes posológicos decorrentes das variações do peso corporal ao longo do tratamento. No entanto, a adoção do AAG com os preços fixos submetidos pelo demandante não foi recomendada pela SubAG.

Resultados

O **Quadro 37** apresenta os resultados da AIO para o cenário-base e os cenários alternativos I e II em comparação ao cenário de referência (sem incorporação do odevixibate). A incorporação da tecnologia resultou em um impacto orçamentário estimado de aproximadamente R$ 492,0 milhões no primeiro ano, alcançando R$ 690,7 milhões no quinto ano de análise. O impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos foi estimado em aproximadamente R$ 2,93 bilhões, variando entre R$ 565,8 milhões no cenário de difusão lenta e R$ 4,06 bilhões no cenário de difusão acelerada.

No cenário alternativo I, a AIO estimou um impacto de aproximadamente R$ 437,1 milhões no primeiro ano após a incorporação, alcançando R$ 465,2 milhões no quinto ano. O impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos foi estimado em aproximadamente R$ 2,24 bilhões, variando entre R$ 427,6 milhões e R$ 2,98 bilhões nos cenários analisados. No cenário alternativo II, a AIO estimou um impacto de aproximadamente R$ 212,4 milhões no primeiro ano após a incorporação, alcançando R$ 225,5 milhões no quinto ano. O impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos foi estimado em aproximadamente R$ 1,08 bilhão, variando entre R$ 207,0 milhões e R$ 1,50 bilhão nos cenários analisados.

Relatório preliminar

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

Quadro 37. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário-base e cenários alternativos (em R$)

Cenário base	2027	2028	2029	2030	2031	Total
Projetado	493.277.709	538.014.076	585.038.900	637.056.984	696.051.552	2.949.439.222
Referência	1.298.469	5.103.309	5.429.710	5.374.879	5.286.150	22.492.516
Incremental	491.979.241	532.910.766	579.609.191	631.682.105	690.765.402	**2.926.946.705**
Cenário alternativo I	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Projetado	438.487.488	433.062.864	448.990.192	458.129.258	470.519.977	2.259.189.780
Referência	1.298.469	5.103.309	5.429.710	5.374.879	5.286.150	22.492.516
Incremental	437.189.020	437.959.555	443.560.483	452.754.379	465.233.827	**2.236.697.264**
Cenário alternativo II	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Projetado	213.793.640	217.352.093	220.364.839	224.800.328	230.799.279	1.107.110.179
Referência	1.298.469	5.103.309	5.429.710	5.374.879	5.286.150	22.492.516
Incremental	212.495.171	212.248.783	214.935.130	219.425.449	225.513.129	**1.084.617.662**

Fonte: Tabelas 41, 43 e 45 da página 96, 97 e 98 do dossiê do demandante.

7.2.1 Análise crítica de impacto orçamentário pelo NATS

Após analisar o dossiê, o NATS procedeu à avaliação crítica dos métodos, parâmetros e pressupostos utilizados pelo demandante, além de reavaliar a AIO apresentada. A estimativa da população prevalente de pacientes com ALGS foi baseada na incidência ao nascimento de 1:40.000 nascidos vivos, conforme Kamath et al. (2020), e nos dados de sobrevida com fígado nativo (SFN) do estudo GALA[4]. No Anexo 10, entretanto, a prevalência foi estimada por coorte simulada utilizando 2,2 casos por 100.000 habitantes, parâmetro que não corresponde à incidência de 1:40.000 adotada no modelo. Além disso, o Anexo 10 estima 1.125 pacientes prevalentes em 2027 (intervalo de 518–1.727), enquanto a análise de impacto orçamentário utiliza 1.296 pacientes. Recomenda-se, portanto, esclarecer a origem e a consistência dessas estimativas.

A partir dessa população, o demandante considerou que 80% de elegibilidade (1.037 pacientes), dos quais 30% corresponderiam à população em condição pré-transplante (311 pacientes), acrescidos de 16 casos incidentes no mesmo ano, totalizando 327 pacientes elegíveis no ano de 2027. Embora esses percentuais tenham sido informados por especialistas, a descrição da metodologia utilizada para sua definição é limitada. Recomenda-se que o demandante apresente, de forma mais detalhada, o processo de elicitação dos especialistas, incluindo o número e o perfil dos participantes, o método empregado para obtenção do consenso e a fundamentação clínica dos percentuais adotados.

O dossiê também incorporou uma taxa anual de mortalidade de 10,6%, derivada do estudo GALA[4], para a estimativa da população prevalente. Entretanto, considerando a disponibilidade de dados mais diretamente relacionados à história natural da ALGS no estudo GALA[4], o NATS entende que a definição da população potencialmente elegível ao

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

Relatório preliminar

tratamento poderia ser considerada a utilização dos parâmetros observados nesta coorte internacional. O estudo GALA[4], que incluiu 1.433 crianças com ALGS provenientes de 67 centros em 29 países, avaliou a evolução da doença hepática na ALGS e apresentou estimativas de SFN de 66,8% aos 5 anos, 54,4% aos 10 anos e 40,3% aos 18 anos.

Para a presente reanálise, foram utilizados os dados de nascidos vivos do DATASUS[35] para 2007–2025 e as projeções do IBGE para 2026–2031[36], aplicando-se a incidência de 1:40.000 nascidos vivos, conforme Kamath et al. (2020). Em seguida, aplicou-se diretamente à incidência estimada para cada coorte a função de sobrevida natural (SFN) correspondente à idade. Para as idades intermediárias, foram utilizados valores obtidos por interpolação linear entre os pontos publicados. Assumiu-se uma SFN de 100% ao nascimento e, para pacientes com idades superiores a 18 anos, manteve-se, como hipótese exploratória, a SFN de 40,3%[4]. Após a aplicação da SFN, foi considerada a proporção de 74% de pacientes com prurido (761 de 1.028 pacientes) observadas no estudo GALA[4] e conforme indicação para o uso do odevixibate na ALGS.

Em 2027, a população prevalente estimada a partir das coortes de nascimento de 2007 a 2025 correspondem a 729 pacientes com ALGS e fígado nativo. A coorte incidente de 2026 foi estimada em 60 casos de ALGS (2.386.874 nascidos vivos × 1/40.000), dos quais 56 permaneceriam com fígado nativo aos 12 meses (SFN de 93,36%). Assim, estimou-se um total de 785 pacientes com ALGS e fígado nativo, dos quais 581 apresentaram prurido e constituíram a população potencialmente elegível (540 prevalentes e 41 incidentes). Em 2028, as coortes prevalentes totalizaram 750 pacientes e a coorte incidente de 2027 correspondendo a 59 casos, dos quais 55 permaneceram com fígado nativo aos 12 meses. A população total foi de 805 pacientes, sendo 596 potencialmente elegíveis (555 prevalentes e 41 incidentes).

Em 2029, as coortes prevalentes totalizaram 770 pacientes e a coorte incidente de 2028 correspondendo a 58 casos, dos quais 54 permaneceriam com fígado nativo. A população total foi de 824 pacientes, sendo 610 potencialmente elegíveis (570 prevalentes e 40 incidentes). Em 2030, as coortes prevalentes totalizaram 790 pacientes e a coorte incidente de 2029 correspondeu a 57 casos, dos quais 53 permaneceram com fígado nativo. A população total foi de 843 pacientes, sendo 624 potencialmente elegíveis (585 prevalentes e 39 incidentes). Em 2031, as coortes prevalentes totalizaram 810 pacientes e a coorte incidente de 2030 correspondeu a 56 casos, dos quais 52 permaneceram com fígado nativo. A população total foi de 862 pacientes, sendo 638 potencialmente elegíveis (599 prevalentes e 39 incidentes).

Em síntese, no ano de 2027 eustimou 581 pacientes elegíveis com aumento potencial de 15 novos pacientes em 2028 e de 14 novos pacientes nos anos subsequentes, resultando em 596 em 2028, 610 em 2029, 624 em 2030 e 638 em 2031. O **Quadro 38** apresenta a projeção da população potencialmente elegível ao tratamento entre 2027 e 2031, distinguindo as coortes prevalentes e incidentes.

O modelo de impacto orçamentário incorporou a possibilidade de não resposta ao tratamento inicial e de descontinuação durante o horizonte temporal. Entretanto, o dossiê assume que os pacientes que descontinuam o tratamento se tornam automaticamente elegíveis ao transplante hepático. Essa premissa não é justificada clinicamente, uma vez que a descontinuação do medicamento, isoladamente, não constitui indicação para transplante hepático.

Relatório preliminar

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

Recomenda-se que o modelo represente a indicação de transplante com base na progressão da doença e na probabilidade clínica de evolução para esse desfecho, independentemente da ocorrência de descontinuação do tratamento, de modo a refletir de forma mais fidedigna a prática clínica e evitar possível superestimação dos custos associados ao transplante.

Quadro 38. Projeção da população elegível a iniciar o tratamento entre 2027 e 2031

Ano	Nascidos vivos*	ALGS + Fígado nativo		Total	Potencialmente elegíveis (74%)		Total (74%)
		Prevalentes	Incidentes**		Prevalentes	Incidentes	
2027	2.346.516	729	56	785	540	41	**581**
2028	2.310.023	750	55	805	555	41	**596**
2029	2.277.579	770	54	824	570	40	**610**
2030	2.248.982	790	53	843	585	39	**624**
2031	2.222.783	810	52	862	599	39	**638**

*Dados provenientes das projeções populacionais do IBGE[36]

** Pacientes vivos com fígado nativo com ≥12 meses da coorte do ano anterior multiplicado por SFN de 93,36%.

Fonte: Elaboração pelo NATS.

O custo anual médio por paciente foi estimado com base no peso corporal médio por faixa etária e na distribuição etária da população prevalente com ALGS. Entretanto, o Anexo 10 do dossiê não apresenta a distribuição da população elegível por faixa etária, conforme definida pelos especialistas, impossibilitando verificar o número estimado de pacientes em cada grupo de peso e reproduzir o cálculo do custo médio anual do tratamento com odevixibate. Recomenda-se que o demandante apresente a distribuição da população elegível segundo faixa etária e faixa de peso, de modo a aumentar a transparência e permitir a reprodutibilidade das estimativas de custos utilizadas na análise de impacto orçamentário.

Para a reanálise da AIO, foram atualizados a população elegível, as taxas de resposta aos tratamentos (54% para odevixibate e 18% para o comparador) e o preço do odevixibate, considerando o PMVG com ICMS de 18%, atualizado em abril de 2026, de R$ 3,73/µg para R$ 3,77/µg. Para o cenário-base, a incorporação da tecnologia resultará em um impacto orçamentário incremental estimado de aproximadamente R$ 746,8 milhões no primeiro ano, alcançando R$ 941,7 milhões no quinto ano de análise. O impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos foi estimado em aproximadamente R$ 4,20 bilhões.

O **Quadro 39** apresenta os valores detalhados por ano para os cenários base, difusão acelerada e difusão lenta. No cenário alternativo I, o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos foi estimado em aproximadamente R$ 3,19 bilhões e, no cenário II, o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos foi estimado em aproximadamente R$ 1,55 bilhão.

Quadro 39. Resultado da análise de impacto orçamentário pelo NATS

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

Relatório preliminar

Cenário	2027	2028	2029	2030	2031	TOTAL
População elegível	**581**	**596**	**610**	**624**	**638**	**R$ 4.206.861.567**
Base	30%	35%	40%	45%	50%	
População beneficiada	174	209	244	281	319	
Incremental	R$ 746.768.209	R$ 791.875.299	R$ 838.610.254	R$ 887.873.875	R$ 941.733.927	
Difusão acelerada	40%	55%	70%	85%	100%	**R$ 5.732.488.373**
População beneficiada	232	328	427	530	638	
Incremental	R$ 995.690.946	R$ 1.061.722.132	R$ 1.135.766.691	R$ 1.220.317.737	R$ 1.318.990.866	
Difusão lenta	5%	10%	15%	20%	25%	**R$ 761.583.438**
População beneficiada	29	60	92	125	160	
Incremental	R$ 124.461.368	R$ 134.621.796	R$ 148.259.335	R$ 165.911.878	R$ 188.329.059	

Fonte: Elaboração pelo NATS.

Para estimar o desembolso associado à incorporação do odevixibate, foram consideradas a população potencialmente elegível estimada pelo NATS (**Quadro 38**), o valor do custo anual individual de tratamento (**Quadro 36**), a participação de mercado (*market share*) e o preço atualizado do medicamento para R$ 3,77/µg.

A aplicação das participações de mercado definidas para cada cenário resultou em um desembolso bruto acumulado em cinco anos de R$ 8,08 bilhões no cenário-base, R$ 14,36 bilhões no cenário de difusão acelerada e R$ 3,15 bilhões no cenário de difusão lenta. O **Quadro 40** apresenta a estimativa do desembolso bruto com o odevixibate nos cenários-base, de difusão acelerada e de difusão lenta, considerando a população potencialmente elegível para cada cenário, a participação de mercado em cada ano e o respectivo custo anual do tratamento. Observa-se que o custo anual do tratamento aumenta porque a composição etária da população potencialmente beneficiada muda, aumentando a participação de pacientes nas faixas com doses diárias mais altas.

Quadro 40. Resultados *do desembolso bruto com o odevixibate conforme cenários base, difusão acelerada e difusão lenta*

Variável	2027	2028	2029	2030	2031	Total
Custo anual individual	**R$5.568.891**	**R$ 6.018.391**	**R$ 6.461.689**	**R$ 6.898.318**	**R$ 7.340.418**	**-**
Cenário base	**30%**	**35%**	**40%**	**45%**	**50%**	**-**
Pacientes beneficiados	174	209	244	281	319	-
Desembolso bruto	R$ 968.987.034	R$ 1.257.843.719	R$ 1.576.652.116	R$ 1.938.427.358	R$ 2.341.593.342	**R$ 8.083.503.569**
Difusão acelerada	**40%**	**55%**	**70%**	**85%**	**100%**	-
Pacientes beneficiados	232	328	427	530	638	-

Relatório preliminar

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

Desembolso bruto	R$ 1.291.982.712	R$ 1.974.032.248	R$ 2.759.141.203	R$ 3.656.108.540	R$ 4.683.186.684	**R$ 14.364.451.387**
Difusão lenta	**5%**	**10%**	**15%**	**20%**	**25%**	**-**
Pacientes beneficiados	29	60	92	125	160	-
Desembolso bruto	R$ 161.497.839	R$ 361.103.460	R$ 594.475.388	R$ 862.289.750	R$ 1.174.466.880	**R$ 3.153.833.317**

Fonte: Elaboração pelo NATS.

A estrutura geral da AIO seguiu as diretrizes metodológicas vigentes, embora tenham sido identificadas limitações quanto aos custos que efetivamente seriam arcados pelo sistema de saúde para a incorporação da tecnologia. Eventuais propostas de parcelamento, descontos condicionados a resultados ou outros mecanismos relacionados a ACR não foram consideradas, uma vez que sua avaliação e negociação são de competência da SubAG, e não do demandante ou do NATS. Assim, as estimativas refletem os desembolsos esperados com base nos preços e custos vigentes no momento da análise.

8. ACEITABILIDADE

Sob a perspectiva dos profissionais de saúde, o odevixibate apresenta potencial de boa aceitabilidade por ser administrado por via oral, em dose única diária, sem necessidade de infusão, acesso venoso ou estrutura hospitalar para sua administração. Contudo, sua incorporação requer a organização de um fluxo assistencial que contemple a confirmação diagnóstica, a caracterização do subtipo da doença, a prescrição por profissionais com experiência em hepatologia pediátrica ou doenças hepáticas raras e o acompanhamento clínico e laboratorial dos pacientes. O monitoramento periódico da resposta ao tratamento, do prurido, dos níveis séricos de ácidos biliares, da função hepática, do crescimento, do estado nutricional e das vitaminas lipossolúveis poderá demandar maior organização dos serviços de saúde responsáveis pelo seguimento desses pacientes.

Para pacientes e cuidadores, a administração domiciliar por via oral representa um fator que pode favorecer a aceitabilidade do tratamento, por reduzir a necessidade de procedimentos invasivos e de deslocamentos para administração do medicamento. Além disso, a melhora do prurido, principal desfecho clínico da terapia, poderá contribuir positivamente para a percepção dos benefícios do tratamento, especialmente em relação ao sono, ao bem-estar e à qualidade de vida. Por outro lado, a ocorrência de eventos adversos gastrointestinais, como diarreia e aumento da frequência evacuatória, pode comprometer a adesão e a continuidade do tratamento em alguns pacientes. A aceitabilidade também depende da adequada orientação aos pacientes e cuidadores quanto à administração, conservação do medicamento, adesão ao tratamento, reconhecimento de eventos adversos e cumprimento do acompanhamento clínico e laboratorial.

De forma geral, o odevixibate apresenta potencial de boa aceitabilidade em razão da administração oral domiciliar. Entretanto, sua utilização requer acompanhamento contínuo dos pacientes, orientação adequada aos

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

Relatório preliminar

cuidadores e disponibilidade de serviços capazes de monitorar a resposta terapêutica, a segurança do tratamento e a evolução clínica, de modo a subsidiar eventuais ajustes ou interrupções da terapia.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

A implementação do odevixibate no SUS requer a organização da linha de cuidado para pacientes com ALGS, doença genética ultrarrara, multissistêmica e atualmente sem PCDT específico. A viabilidade da incorporação depende da definição clara da população elegível, dos critérios diagnósticos, dos critérios para início, manutenção e interrupção do tratamento, bem como dos parâmetros utilizados para avaliação da resposta terapêutica. Essa definição é particularmente relevante, uma vez que a principal evidência clínica disponível deriva do estudo ASSERT[10], conduzido em pacientes com ALGS e prurido colestático, cujos critérios de inclusão e características clínicas devem ser considerados na definição da população-alvo do SUS.

Do ponto de vista operacional, a administração oral em dose única diária favorece a implementação da tecnologia, permitindo a dispensação ambulatorial e o uso domiciliar. Entretanto, a dispensação deverá garantir o fornecimento contínuo do medicamento, em apresentações compatíveis com o peso corporal e a dose prescrita, considerando que a dose é ajustada em função do peso e pode necessitar de modificações ao longo do crescimento das crianças.

Sob a perspectiva assistencial, a incorporação do odevixibate requer serviços especializados capazes de confirmar o diagnóstico de ALGS, acompanhar a evolução clínica da doença e monitorar a resposta ao tratamento. O seguimento deve incluir avaliação periódica do prurido, dos níveis séricos de ácidos biliares, da função hepática, do crescimento e desenvolvimento, do estado nutricional, das vitaminas lipossolúveis e da ocorrência de eventos adversos. Além disso, deve haver integração entre a assistência farmacêutica, a hepatologia ou gastroenterologia pediátrica, a nutrição, a enfermagem e, quando necessário, os serviços de transplante hepático.

A viabilidade da incorporação também depende da elaboração de um PCDT que estabeleça critérios objetivos para indicação, monitoramento da resposta terapêutica e descontinuação do tratamento. A definição desses critérios deve ser fundamentada nas evidências clínicas disponíveis e contemplar parâmetros clínicos e laboratoriais que permitam identificar os pacientes que efetivamente se beneficiam da terapia, evitando a manutenção do tratamento na ausência de resposta clínica significativa.

Por fim, as características de administração do odevixibate favorecem sua implementação no SUS. Entretanto, sua incorporação requer a estruturação de uma linha de cuidado específica para pacientes com ALGS, com definição de critérios de elegibilidade e monitoramento, garantia de fornecimento contínuo do medicamento e organização de uma rede assistencial capacitada para o diagnóstico, acompanhamento clínico e manejo das complicações da doença.

Relatório preliminar

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

10. 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 prurido colestático da ALGS em pacientes com 12 meses ou mais[37-39]. As buscas ocorreram em maio de 2026, utilizando-se as seguintes estratégias:

(1) ClinicalTrials: Alagille Syndrome \(ALGS\) | Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Terminated, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies (1).

(2) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Alagille syndrome) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))* (2)**.**

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 sanitárias[39-41]. Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (*National Institute for health and care excellence*), CDA (*Canada's Drug Agency*) e BRISA da Redetsa[42-44]. Assim, abaixo estão descritas as tecnologias identificadas no horizonte considerado nesta análise para tratamento de pessoas com prurido colestático na ALGS (**Quadro 41**).

Quadro 41. Medicamento no horizonte para tratamento de pessoas com prurido colestático na ALGS

Princípio ativo	Aprovação para a população em análise (agência, ano)	Fases dos estudos de eficácia	Recomendação de agência de ATS (agência, ano)	Via de administração	Mecanismo de ação
Maralixibate [45–47]	FDA (2021): para maiores de 3 meses de idade [48] EMA (2022): > 2 meses [49] Anvisa (2025): > 2 meses [50]	4	CDA (2024) – favorável, para maiores de 12 meses [51]	Oral (solução ou comprimido*)	Inibidor do transportador de ácidos biliares ileais

Legenda: ATS – Avaliação de tecnologias em Saúde; *CDA – Canada's drug agency*; FDA - *Food and Drug Administration*; EMA - *European Medicines Agency*; ALGS - Síndrome de Alagille.

Nota: *A apresentação de maralixibate em comprimidos está registrada apenas na FDA.

11. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

O demandante informou que, até o momento da elaboração do dossiê, as agências de ATS da França e da Holanda haviam emitido parecer favorável ao reembolso do odevixibate para o tratamento do prurido colestático em pacientes com ALGS com idade ≥6 meses, e a agência do Canadá havia recomendado sua incorporação para pacientes com ALGS com idade ≥12 meses.

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

Relatório preliminar

O NATS realizou uma busca complementar e confirmatória em que foram localizadas recomendações e pareceres consistentes com a informação do dossiê, além de novas aprovações regulatórias identificadas após a submissão. Os resultados encontrados são apresentados a seguir (**Quadro 42**).

Quadro 42. Recomendações das agências de ATS para odevixibate em pacientes com ALGS

Agência de ATS	País	Ano	Recomendação
HAS[52]	França	2025	Parecer favorável ao reembolso do Kayfanda® (odevixibate) para prurido colestático associado à ALGS em pacientes com idade ≥6 meses.
Zorginstituut Nederland[53]	Países Baixos	2025	Recomendação favorável à inclusão/reembolso do Kayfanda® no GVS para pacientes com ALGS e prurido grave, com idade ≥6 meses, mediante condições clínicas de uso.
CDA-AMC[54]	Canadá	2025	Recomendação final de reembolso do Bylvay® para prurido colestático em pacientes com ALGS com idade ≥12 meses, condicionada a critérios clínicos e negociação de preço.
AOTMiT[55]	Polônia	2025	Recomendação favorável ao reembolso do Kayfanda® para o tratamento do prurido colestático em pacientes com ALGS com idade ≥6 meses, no âmbito do programa de medicamentos B.175.
AIFA[56]	Itália	2025	Decisão favorável de reembolso pelo SSN para Kayfanda® no tratamento do prurido colestático decorrente da ALGS em pacientes com idade ≥6 meses.

Fonte: Elaboração própria. Legenda: AIFA: *Agenzia Italiana del Farmaco;* ALGS: *síndrome de Alagille;* AOTMiT: *Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji;* CDA-AMC: *Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du canada;* GVS: *Geneesmiddelenvergoedingssysteem; HAS: Haute Autorité de Santé;* SSN: *Servizio Sanitario Nazionale.*

12. ANÁLISE CRÍTICA DA PROPOSTA DE ACORDO DE ACESSO GERENCIADO

A empresa Ipsen, detentora do registro da tecnologia em questão, apresentou uma proposta de Acordo de Acesso Gerenciado (AAG) para a incorporação do odevixibate no tratamento de pacientes com prurido colestático da ALGS e no tratamento de pacientes com PFIC.

A proposta de AAG apresentada pela empresa é de base financeira, consistindo na adoção de um custo fixo anual de tratamento por paciente. Segundo a proposta apresentada, o SUS passaria a incorrer em um valor anual pré-definido por paciente, independentemente de variações no peso corporal, da dose efetivamente utilizada, do número de cápsulas consumidas ao longo do período de 12 meses ou de eventuais ajustes posológicos decorrentes de resposta clínica. Esse valor seria de R$ 4.895.671,10 para ALGS e de R$ 2.381.432,4 para PFIC, correspondente ao fornecimento de tratamento contínuo por 12 meses, independentemente do volume efetivamente dispensado no período. Caso a tecnologia fosse incorporada para ambas as indicações, o valor seria de R$ 2.381.432,4 tanto para o tratamento de ALGS quanto para o tratamento de PFIC. De acordo com a fabricante, os valores de custo fixo foram definidos com base na distribuição

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

Relatório preliminar

ponderada de peso da população em tratamento ao longo do acompanhamento, da posologia aprovada em bula, do preço máximo de venda ao governo aplicável, e da premissa de uso contínuo durante 12 meses.

O mecanismo proposto pela empresa não é suficiente para reduzir as incertezas relacionadas ao elevado impacto orçamentário estimado para a incorporação da tecnologia. Embora o mecanismo preveja um custo fixo anual de tratamento, o valor proposto por paciente não atinge os limiares de custo-utilidade definidos para o SUS e mantém o impacto orçamentário muito elevado, sendo o acumulado em 5 anos de R$ 1.256.092.096 para o tratamento de pacientes com PFIC e de R$ 2.259.189.780 para o tratamento de pacientes com ALGS, conforme os cálculos apresentados pela fabricante.

Além disso, o custo fixo proposto poderia gerar uma assimetria econômica para o SUS, com potencial sobrecusto, visto que grande parcela dos pacientes teria um custo anual de tratamento inferior àquele proposto pela fabricante. Segundo a estimativa de custo anual de tratamento realizada pela empresa, pacientes com ALGS com idade igual ou inferior a 12 anos teriam custo de tratamento inferior a R$ 4.895.671,10. A estimativa da população elegível ao tratamento realizada pela empresa demonstra que 54% dos pacientes com ALGS teriam idade igual ou inferior a 12 anos. Dessa forma, a maior proporção dos pacientes não atingiria o custo fixo de tratamento proposto para a ALGS, evidenciando a assimetria para o SUS. Informações sobre a estimativa de custo anual e da população elegível conforme a faixa etária não foram apresentadas pela empresa para o tratamento da PFIC.

A proposta de pagamento por pacientes também não é compatível com as práticas da administração pública quando se considera o fluxo atual de aquisição de tecnologias pelo Ministério da Saúde. No dossiê, o fabricante afirma que a proposta seria acompanhada de documentação complementar contendo orientações operacionais para sua adoção, inclusive no que se refere à avaliação de instrumentos contratuais compatíveis com a complexidade do objeto e com a legislação aplicável às contratações públicas, a fim de conferir exequibilidade e segurança à implementação do modelo. No entanto, a documentação complementar não foi enviada, mesmo após solicitação formal (Ofício nº 34/2026/DGITS/SEGAD/DGITS/SCTIE/MS) enviada para a empresa no dia 27 de abril de 2026. Portanto, não houve um detalhamento acerca da operacionalização do mecanismo proposto, o que compromete a viabilidade do acordo.

Essas considerações foram apresentadas e discutidas durante a 14ª reunião da Subcomissão Técnica de Acesso Gerenciado (SubAG), realizada em 28 de maio de 2026. Os membros presentes na reunião discutiram e concluíram que as incertezas econômicas para a incorporação da tecnologia não são endereçadas na proposta apresentada pela empresa, e não recomendaram a adoção do AAG.

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências clínicas disponíveis demonstram que o tratamento com o odevixibate promoveu redução significativa da intensidade do prurido em comparação ao placebo, com maior proporção de respondedores clínicos, redução das concentrações séricas de ácidos biliares e melhora de desfechos relacionados ao sono relatados pelos

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

Relatório preliminar

cuidadores. Embora tenha sido observada tendência de melhora na qualidade de vida, esse desfecho não apresentou diferença significativa entre os grupos. Em relação à segurança, o perfil de eventos adversos foi semelhante ao observado com BSC.

A base de evidências disponível para o odevixibate é composta pelo estudo pivotal ASSERT[14], um ensaio clínico randomizado de fase III, com baixo risco de viés e moderada certeza da evidência para os principais desfechos de eficácia, em decorrência da imprecisão das estimativas. A evidência foi complementada por duas revisões sistemáticas recentes, que confirmaram que todas as evidências atualmente disponíveis para essa tecnologia são provenientes desse único estudo.

A avaliação econômica empregou um modelo de Markov com horizonte temporal de toda a vida, comparando o odevixibate ao BSC, sendo considerada metodologicamente adequada para responder à pergunta de pesquisa, embora tenham sido identificadas limitações relevantes de parametrização e rastreabilidade. O modelo estimou ganhos de 2,79 anos de vida ajustados pela qualidade e 2,76 anos de vida ganho, porém associados a elevada razão de custo-utilidade incremental, que variou entre R$ 10,3 milhões e R$ 25,9 milhões por AVAQ ganho nos cenários propostos. A análise crítica identificou, entretanto, incertezas relacionadas a parâmetros clínicos e econômicos empregados no modelo, incluindo taxa de resposta ao tratamento, proporção de pacientes com descontinuação por eventos adversos, parâmetros de mortalidade e alguns parâmetros de custos, os quais podem influenciar os resultados da avaliação econômica.

A análise de impacto orçamentário foi conduzida de acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde[18], considerando horizonte temporal de cinco anos e três cenários de incorporação. O impacto orçamentário incremental acumulado estimado variou de aproximadamente R$ 1,08 bilhão a R$ 2,93 bilhões, dependendo do cenário avaliado. Na análise crítica, observou-se que a estrutura metodológica da AIO foi apropriada; contudo, permanecem incertezas relacionadas à população, elegibilidade, transplante hepático, distribuição da população por faixa etária e peso e custos. Assim, após alteração da estimativa de elegibilidade populacional ao tratamento com odevixibate, ajustes das taxas de resposta ao tratamento e atualização do preço para R$ 3,77/µg, o impacto incremental acumulado foi de R$ 761,58 milhões a R$ 4,20 bilhões em cinco anos conforme cenários de participação de mercado. O desembolso para os pacientes beneficiados previstos variou no primeiro ano de 161,49 milhões a 1,29 bilhões com um total ao longo dos cinco anos de 3,15 a 14,6 bilhões, conforme cenários de participações de mercado avaliados.

No contexto internacional, o odevixibate possui recomendações favoráveis de reembolso emitidas por diferentes agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde, incluindo HAS (França), Zorginstituut Nederland (Países Baixos), CDA-AMC (Canadá), AOTMiT (Polônia) e AIFA (Itália).

Em conjunto, as evidências analisadas indicam benefício clínico do odevixibate no controle do prurido colestático e na redução dos níveis séricos de ácidos biliares, embora permaneçam limitações relacionadas à disponibilidade de evidências de longo prazo e incertezas nos modelos econômicos e de impacto orçamentário que subsidiam a avaliação da tecnologia.

Relatório preliminar

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

14. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 50/2026 esteve aberta de 12 a 21 de maio de 2026 e recebeu 64 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos por sorteio realizado em plataforma digital, com transmissão em tempo real e gravação posteriormente encaminhada a todos os inscritos. A participante é mãe de uma criança de seis anos com síndrome de Alagille, residente no Rio de Janeiro e contribuiu com o relato da sua experiência com a condição de saúde do filho e com o uso de odevixibate.

Relatou que a criança nasceu com baixo peso e baixa estatura e, desde os primeiros anos de vida, apresentava prurido intenso e persistente, além de alterações nos exames laboratoriais. Esses sintomas motivaram diversas consultas médicas, inclusive com alergista, sem que a causa fosse esclarecida.

A investigação diagnóstica teve início após a identificação de um sopro cardíaco. Um ecocardiograma evidenciou estenose de um ramo da artéria pulmonar, alteração que motivou a realização de exames complementares, nos quais foi identificada colestase. O diagnóstico de síndrome de Alagille foi confirmado em novembro de 2023.

Segundo a participante, o prurido era a principal manifestação da doença e comprometia intensamente a qualidade de vida do filho. A criança apresentava importante prejuízo do sono, pois acordava diversas vezes durante a noite devido à coceira intensa, de modo que a criança machucava a pele, provocando sangramento das lesões. Também apresentava irritabilidade, choro frequente, dificuldade para brincar, atraso no crescimento, baixo peso e episódios de diarreia. Relatou, ainda, internações decorrentes de infecções secundárias às lesões provocadas pela coceira. Destacou que a intensidade dos sintomas afetava toda a rotina familiar, com menção à privação de sono, preocupação com o desenvolvimento e o futuro da criança.

Antes do início do odevixibate, a criança havia utilizado outros tratamentos. Ela mencionou uso de rifampicina, ácido ursodesoxicólico e colestiramina, sem melhora satisfatória dos sintomas. O tratamento com odevixibate foi iniciado em fevereiro de 2024, após acesso ao medicamento por meio de ação judicial contra o convênio.

Desde então, segundo a mãe, houve melhora expressiva do quadro clínico, especialmente do prurido, com redução gradual até seu desaparecimento, melhora do sono, aumento da disposição para brincar, ganho de peso e crescimento, com alcance da curva de crescimento esperada. Também relatou melhora da diarreia, o que, em sua percepção, favoreceu a absorção de nutrientes e o desenvolvimento da criança. Informou que os exames laboratoriais mostraram redução dos ácidos biliares, de aproximadamente 33 µmol/L para 11 µmol/L; do colesterol total, de 370 mg/dL para 240 mg/dL; e do colesterol LDL, de 202 mg/dL para 104 mg/dL. Ressaltou que, para a família, o principal benefício foi a possibilidade de o filho retomar atividades habituais da infância e se desenvolver adequadamente. Afirmou que a criança não apresentou eventos adversos associados ao uso do medicamento.

Durante a discussão, um membro do Comitê questionou a participante sobre a dose utilizada e a aceitação do medicamento pela criança. A participante informou que o filho utiliza atualmente duas cápsulas de 600 microgramas,

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

Relatório preliminar

totalizando 1.200 microgramas, administradas mediante abertura das cápsulas e mistura dos grânulos com mel. Segundo ela, a aceitação é boa, diferentemente do tratamento anterior com colestiramina, cuja administração era dificultada pelo sabor desagradável e pela ocorrência de vômitos.

Outro membro do Comitê perguntou sobre a investigação genética familiar, o percurso até o diagnóstico e a evolução de outras crianças com a síndrome. A participante esclareceu que ela, o marido e a filha mais nova foram investigados e não apresentaram a condição, não havendo conhecimento de outros casos na família. Explicou que o marido, que é cardiologista, identificou o sopro cardíaco durante uma brincadeira com o filho e considerou necessário investigar o achado. A partir da realização do ecocardiograma e de exames complementares, foi possível chegar ao diagnóstico.

Informou também que mantém contato com outras famílias por meio de um grupo de mensagens, no qual são compartilhadas experiências relacionadas às dificuldades para obtenção do diagnóstico, ao acesso aos tratamentos e ao controle dos sintomas. Mencionou que algumas crianças já haviam sido submetidas a transplante hepático, enquanto outras famílias ainda buscavam acesso ao medicamento.

Questionada por um membro do Comitê sobre a possibilidade de o tratamento com odevixibate contribuir para evitar ou postergar a necessidade de transplante hepático, a participante respondeu que adiar esse procedimento pelo maior tempo possível seria benéfico para o filho, considerando os riscos de uma cirurgia de grande porte e a necessidade de imunossupressão. Acrescentou que o prurido intenso constitui uma das indicações para transplante hepático e que, com o controle desse sintoma, a família considera possível postergar a intervenção, além dos benefícios clínicos.

Uma integrante do Comitê também perguntou se a participante conhecia outras crianças em uso do odevixibate e quais resultados haviam sido observados. Ela relatou conhecer outras famílias cujos filhos utilizam o medicamento e afirmou observar respostas favoráveis, especialmente quanto ao controle do prurido. Reforçou que, no caso do filho, houve desaparecimento da coceira, melhora da diarreia e do sono, com repercussões positivas no crescimento e, em sua percepção, no desenvolvimento cognitivo. Ao ser questionada sobre a forma de acesso ao medicamento, confirmou que ocorreu por judicialização, no seu caso, contra o convênio.

Em seu relato, a participante destacou as dificuldades enfrentadas pelas famílias para obter o tratamento e que a disponibilização do odevixibate pelo SUS tornaria possível o acesso à tecnologia sem a necessidade de recorrer à Justiça, beneficiando as pessoas que necessitam do medicamento. Enfatizou que os benefícios percebidos no tratamento do filho ultrapassaram a melhora dos resultados laboratoriais, proporcionando mudanças significativas na qualidade de vida da criança e da família.

Este texto foi produzido com auxílio de Inteligência Artificial mediante supervisão humana, de acordo com as diretrizes e boas práticas estipuladas pela Secretaria de Governo Digital (SGD/MGI) e pelo SERPRO (Serviço Federal de Processamento de Dados) na Cartilha IA Generativa no Serviço Público.

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

Relatório preliminar

15. DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO INICIAL

Na 156ª Reunião Extraordinária da Conitec foi discutida a incorporação da odevixibate para o tratamento de pacientes com ALGS. Foram discutidos os aspectos clínicos e econômicos deste medicamento. O Comitê de Medicamentos discutiu os resultados das evidências clínicas provenientes do estudo pivotal, que demonstrou redução do prurido e dos níveis séricos de ácidos biliares, além de melhora em parâmetros relacionados ao sono. Apesar do reconhecimento quanto à gravidade da ALGS e da necessidade de alternativas terapêuticas para o controle do prurido, sintoma que compromete significativamente o sono, o crescimento, as atividades cotidianas e a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares, não foram observadas diferenças expressivas entre os grupos nas medidas de qualidade de vida, e não há evidências suficientes para demonstrar que o tratamento previna ou adie a necessidade de transplante hepático ou modifique a história natural da doença. Os membros também ressaltaram o número reduzido de participantes, a duração limitada do estudo e as incertezas quanto à magnitude do efeito observado.

Na perspectiva do paciente e nos relatos da especialista convidada, ambas destacaram melhorias no prurido e no sono com o uso do medicamento, bem como a dificuldade de manejo dos sintomas com as opções terapêuticas atualmente disponíveis. Também foi ressaltada a importância do diagnóstico precoce e do acompanhamento desses pacientes, considerando o caráter multissistêmico da doença e a possibilidade de evolução para insuficiência hepática e necessidade de transplante.

A avaliação econômica também foi objeto de discussão, especialmente em razão da elevada razão de custo-efetividade incremental e das incertezas relacionadas aos parâmetros utilizados no modelo apresentado pelo demandante. Foram apontadas limitações na definição dos estados de saúde, na estimativa das probabilidades de transição, nos custos associados ao transplante hepático e nos pressupostos utilizados para estimar a população elegível. As análises complementares realizadas pelo NATS apresentaram resultados variáveis, reforçando as incertezas quanto à relação entre os custos e os benefícios clínicos mensurados. Quanto ao impacto orçamentário, foram destacados os valores expressivos estimados para o período de cinco anos, com ampla variação conforme os cenários analisados.

A proposta de acordo de acesso gerenciado apresentada pelo demandante, baseada em um custo anual fixo por paciente, também foi considerada insuficiente pelos membros, tendo em vista a possibilidade de o valor estabelecido não refletir adequadamente as diferentes necessidades de dose da população elegível. Nesse sentido, foi ressaltado que o preço proposto não se mostrou compatível com os benefícios demonstrados nas evidências disponíveis e que uma eventual mudança de posicionamento dependeria de uma negociação de preço mais favorável.

Embora tenha havido reconhecimento da necessidade terapêutica e dos benefícios relatados por pacientes e especialista, prevaleceu o entendimento de que as incertezas quanto à magnitude dos efeitos clínicos, a ausência de comprovação de benefícios em desfechos de maior relevância, o elevado custo da tecnologia e o expressivo impacto orçamentário não sustentavam, naquele momento, a incorporação do odevixibate no SUS. Assim, a recomendação

Relatório preliminar

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

preliminar do Comitê foi desfavorável à incorporação, com expectativa de que a consulta pública pudesse contribuir para o aprofundamento das evidências e para a apresentação de uma proposta econômica mais favorável.

16. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 156ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada em 7 de outubro de 2026, deliberou, por maioria simples, pela submissão do tema à Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do odevixibate, para o tratamento de pacientes com prurido colestático diagnosticado com a ALGS. A decisão considerou as incertezas quanto à magnitude dos benefícios clínicos, as limitações das evidências disponíveis, a ausência de comprovação de benefícios em desfechos clínicos de maior relevância, como a prevenção ou o adiamento do transplante hepático, e o elevado custo da tecnologia, associado ao expressivo impacto orçamentário e à proposta de preço apresentada pelo demandante.

Relatório preliminar

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

17. REFERÊNCIAS

1. Spinner NB, Loomes KM, Krantz ID, et al. **Alagille syndrome**. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2025 [updated 2024 Jan 4].

2. Saleh M, Kamath BM, Chitayat D. Alagille syndrome: clinical perspectives. **Appl Clin Genet.** 2016;9:75-82.

3. Kamath BM, Baker A, Houwen R, Todorova L, Kerkar N. Systematic review: the epidemiology, natural history, and burden of Alagille syndrome. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.** 2018;67(2):148-156.

4. Vandriel SM, Li LT, She H, Wang JS, Gilbert MA, Jankowska I, et al. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: results from the GALA study. **Hepatology.** 2023;77(2):512-529.

5. Kamath BM, Spino C, McLain R, Magee JC, Fredericks EM, Setchell KD, et al. Unraveling the relationship between itching, scratch scales, and biomarkers in children with Alagille syndrome. **Hepatol Commun.** 2020;4(7):1012-1018.

6. Lurz E, Laborde N, Smith R, Bork C, Dorey L, Howard R, et al. Caring for patients with Alagille syndrome: a multinational survey investigating the mental health and financial burden on caregivers. **Future Rare Dis.** 2024;4.

7. Ebel NH, Goldstein A, Howard R, Mogul DB, Marden JR, Anderson A, et al. Health care resource utilization by patients with Alagille syndrome. **J Pediatr.** 2023;253:144-151.e1.

8. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on genetic cholestatic liver diseases. **J Hepatol.** 2024;81(2):303-325.

9. Kronsten V, Fitzpatrick E, Baker A. Management of cholestatic pruritus in paediatric patients with Alagille syndrome: the King's College Hospital experience. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.** 2013;57(2):149-154.

10. Ovchinsky N, Aumar M, Baker A, Baumann U, Bufler P, Cananzi M, et al. Efficacy and safety of odevixibat in patients with Alagille syndrome (ASSERT): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. **Lancet Gastroenterol Hepatol.** 2024;9(7):632-645.

11. Ipsen. BYLVAY® odevixibate. Bula. https://www.ipsen.com/brazil/wp-content/uploads/sites/22/2025/06/Bylvay_Bula-Paciente-Patient.pdf.

12. ANVISA. https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/bylvay-r-odevixibate-novo-registro.

13. Tabela CMED: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos.

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

Relatório preliminar

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

15. Imran M, Elsnhory AB, Ibrahim AA, Elnaggar M, Tariq MS, Mehmood AM, et al. Efficacy and safety of ileal bile acid transport inhibitors in inherited cholestatic liver disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. **J Clin Exp Hepatol.** 2025;15:102462.

16. Lopes JR, Esteves IM, Libonati NB, Gomes Silva FMTF, Porta G, Nau AL. Efficacy of ileal bile acid transport inhibitors in children with Alagille syndrome: a meta-analysis. **Eur J Pediatr.** 2025;184:737.

17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde.** 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2026.

18. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa de Orçamentos Familiares: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil** [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE [citado 2025 dez 9]. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/24786-pesquisa-de-orcamentos-familiares-2.html

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

20. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. **Tábua completa de mortalidade para o Brasil: 2022** [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2024. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-moralidade.html

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

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

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

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

25. Bales CB, Kamath BM, Munoz PS, Nguyen A, Piccoli DA, Spinner NB, et al. Pathologic lower extremity fractures in children with Alagille syndrome. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.** 2010;51(1):66-70. doi:10.1097/MPG.0b013e3181cb9629.

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

Relatório preliminar

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

27. Mohammad S, Hormaza L, Neighbors K, Boone P, Tierney M, Azzam RK, et al. Health status in young adults two decades after pediatric liver transplantation. **Am J Transplant.** 2012. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04080.x.

28. McPhail SM, Amarasena S, Stuart KA, Hayward K, Gupta R, Brain D, et al. Assessment of health-related quality of life and health utilities in Australian patients with cirrhosis. **JGH Open.** 2021;5(1):133-142. doi:10.1002/jgh3.12462.

29. Kini SP. The impact of pruritus on quality of life. **Arch Dermatol.** 2011;147(10):1153. doi:10.1001/archdermatol.2011.178.

30. Brasil. Ministério da Saúde. **Banco de Preços em Saúde (BPS)** [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2023 [citado 2025 dez 9]. Disponível em: https://bps.saude.gov.br/

31. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. **SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS** [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2024 [citado 2025 dez 9]. Disponível em: http://sigtap.datasus.gov.br/

32. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. **TABNET: procedimentos hospitalares do SUS por local de residência** [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qruf.def

33. Moura MR, Pereira BB, Lima AS. Análise do custo do transplante hepático em um hospital de nível terciário do sistema público no Brasil. **Braz J Transplant.** 2025;28. Disponível em: https://bjt.emnuvens.com.br/revista/article/view/659

34. SBP. Sociedade Brasileira de Pediatria. Gráficos de crescimento [Internet]. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria; [citado 13 set 2026]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/departamentos/endocrinologia/graficos-de-crescimento/

35. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Nascidos vivos desde 1994 [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; [citado 2 set 2026]. Disponível em: https://datasus.saude.gov.br/nascidos-vivos-desde-1994

36. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da população [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2024. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html

37. National Library of Medicine. **ClinicalTrials.gov** [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine [cited 2026 May 20]. Available from: https://clinicaltrials.gov/

38. Clarivate. **Cortellis** [Internet]. [cited 2026 May 20]. Available from: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do

Relatório preliminar

39. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consulta de medicamentos** [Internet]. Brasília: ANVISA [citado 2026 maio 20]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/

40. European Medicines Agency. **Medicines** [Internet]. Amsterdam: EMA [cited 2026 May 20]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines

41. U.S. Food and Drug Administration. **Drugs@FDA: FDA-approved drugs** [Internet]. Silver Spring (MD): FDA [cited 2026 May 20]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/

42. National Institute for Health and Care Excellence. **NICE** [Internet]. London: NICE; 2024 [cited 2026 May 20]. Available from: https://www.nice.org.uk/

43. Canada's Drug Agency. **CDA-AMC** [Internet]. Ottawa (ON): CDA-AMC [cited 2026 May 20]. Available from: https://www.cda-amc.ca/

44. Biblioteca Virtual em Saúde. **BRISA: Base Regional de Informes de Avaliação de Tecnologias em Saúde das Américas** [Internet]. [citado 2026 maio 20]. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/

45. Takeda. An open-label, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of TAK-625 in the treatment of subjects with Alagille syndrome. **ClinicalTrials.gov** [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; 2026. Identifier: NCT05543174. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05543174

46. Mirum Pharmaceuticals, Inc. Long-term low-intervention safety and clinical outcomes clinical study of Livmarli® in patients with Alagille syndrome in the European Union (LEAP-EU). **ClinicalTrials.gov** [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; 2025. Identifier: NCT07290257. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07290257

47. Clarivate. **Drug Report** [Internet]. [cited 2026 May 20]. Available from:

48. U.S. Food and Drug Administration. **Drugs@FDA: maralixibat** [Internet]. Silver Spring (MD): FDA [cited 2026 May 20]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/

49. European Medicines Agency. **Livmarli (maralixibat)** [Internet]. Amsterdam: EMA; 2022 [cited 2026 May 20]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/livmarli

50. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consulta de medicamentos: maralixibate** [Internet]. Brasília: ANVISA [citado 2026 maio 20]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/

51. Canada's Drug Agency. **Find reports** [Internet]. Ottawa (ON): CDA-AMC [cited 2026 May 20]. Available from: https://www.cda-amc.ca/find-reports

52. Haute Autorité de Santé. **Kayfanda (odevixibat): cholestatic pruritus in Alagille syndrome** [Internet]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2025 Jan 31 [cited 2026 Jun 30]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3586458/en/kayfanda-odevixibat-cholestatic-pruritus-in-alagille-syndrome

Relatório preliminar

53. Zorginstituut Nederland. **Advice: reimburse odevixibat (Kayfanda®) for the treatment of certain patients with Alagille syndrome (ALGS)** [Internet]. Diemen: Zorginstituut Nederland; 2025 Oct 9 [cited 2026 Jun 30]. Available from: https://english.zorginstituutnederland.nl/documents/2025/10/9/gvs-advice-odevixibat-kayfanda-for-cholestatic-pruritus

54. Canada's Drug Agency. **Odevixibat (Bylvay): reimbursement recommendation. Indication: treatment of cholestatic pruritus in patients aged 12 months and older with Alagille syndrome (ALGS). Report SR0884** [Internet]. Ottawa (ON): Canada's Drug Agency; 2025 [cited 2026 Jun 30]. Available from: https://www.cda-amc.ca/odevixibat-0

55. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. **Rekomendacja nr 187/2025 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 3 grudnia 2025 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Kayfanda (odewiksybat) w ramach programu lekowego B.175 Leczenie chorych z zespołem Alagille'a (ICD-10: Q44.7)** [Internet]. Warszawa: AOTMiT; 2025 [cited 2026 Jun 30]. Available from: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/157/REK/2025%2012%2003%20Rekomendacja%20187_2025%20Kayfanda%20Biuletyn_REOPTR.pdf

56. Agenzia Italiana del Farmaco. **Il CdA AIFA approva la rimborsabilità di 11 farmaci. Comunicato n. 59/2025** [Internet]. Roma: AIFA; 2025 Dec 19 [cited 2026 Jun 30]. Available from: https://www.aifa.gov.it/-/sara-rimborsato-dal-ssn-il-primo-trattamento-per-atassia-di-friedreich

Relatório preliminar

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

APÊNDICE 1 – Patentes vigentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics[1], Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)[2], PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)[3], Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI)[4] e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)[5], com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 11 de maio de 2026, utilizando as seguintes estratégias:

(1) Cortellis e *Orange Book*: foi utilizada a palavra-chave: ["\"odevixibat\""] or ["\"bylvay\""]

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

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

Foram considerados 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 INPI, foram desconsideradas.

O documento patentário vigente identificado para a tecnologia Odevixibate (Bylvay®) foi a patente BR 112013010157-1, intitulada "Inibidores do IBAT, seus usos, e composição e combinações farmacêuticas", de titularidade da empresa Albireo AB, com vigência prevista até 08/11/2031.

O documento apresenta reivindicações relacionadas a compostos inibidores do transportador ileal de ácidos biliares (IBAT/ASBT), incluindo composições farmacêuticas, usos terapêuticos, combinações medicamentosas, sais farmacêuticos, estereoisômeros e pró-fármacos. As reivindicações abrangem expressamente a ALGS e o tratamento do prurido associado a doenças hepáticas colestáticas, incluindo reivindicações referentes ao composto, suas formulações farmacêuticas e aplicações terapêuticas.

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/login.do. Acesso em 11 de mai. de 2026.

2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 11 de mai. de 2026.

3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf. Acesso em 11 de mai. de 2026.

4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login. Acesso em 11 de mai. de 2026.

5. ORANGE BOOK. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm. Acesso em 11 de mai. de 2026.

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

Relatório preliminar

APÊNDICE 2 – Métodos da síntese de evidências clínicas

População

Pacientes com 12 meses ou mais de idade com ALGS.

Intervenção

Odevixibate no tratamento de prurido colestático.

Comparadores

Sem restrição de comparador.

Desfechos

Prurido, ácidos biliares séricos, desfechos relatados pelo cuidador, parâmetros de crescimento, fibrose, segurança e qualidade de vida.

Tipos de estudo

Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados.

Critérios de inclusão

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

• Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ECRs;

• Inclusão de pacientes com 12 meses ou mais de idade com ALGS em tratamento de prurido colestático com odevixibate.

Critérios de exclusão

- Estudos que não avaliam os desfechos elencados neste relatório;
- Publicações que não atendam aos critérios de inclusão, registros de ensaios controlados em andamento, estudos observacionais, comparações indiretas, revisões narrativas, publicações de apresentações em congressos e eventos científicos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

Fontes de informações e estratégias de busca

Para identificação de potenciais estudos, foi realizada uma busca no mês de junho de 2026 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed, Embase, Lilacs e Cochrane Library. Não houve restrição quanto à data de publicação e ao idioma dos registros.

Os descritores foram combinados com os operadores booleanos *AND* ou *OR*, sempre que necessário, e adaptados às particularidades de cada base de dados. No **Quadro** a seguir, são detalhadas as estratégias de busca.

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

Relatório preliminar

Quadro 43. Estratégia de busca nas plataformas consultadas no mês de junho/2026

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Registros
MEDLINE/PubMed	(("Alagille Syndrome"[Mesh] OR "Alagille Syndrome" OR "Syndrome, Alagille" OR "Syndrome, Alagille" OR "Arteriohepatic Dysplasia (AHD)" OR "Dysplasia, Arteriohepatic (AHD)" OR "Alagille Watson Syndrome" OR "Syndrome, Alagille Watson" OR "Alagille's Syndrome" OR "Alagilles Syndrome" OR "Syndrome, Alagille's" OR "Alagille-Watson Syndrome" OR "Syndrome, Alagille-Watson" OR "Arteriohepatic Dysplasia" OR "Cardiovertebral Syndrome" OR "Syndrome, Cardiovertebral" OR "Cholestasis with Peripheral Pulmonary Stenosis" OR "Dysplasia, Arteriohepatic" OR "Hepatic Ductular Hypoplasia, Syndromatic" OR Hepatofacioneurocardiovertebral Syndrome" OR "Syndrome, Hepatofacioneurocardiovertebral" OR "Watson Alagille Syndrome" OR "Syndrome, Watson Alagille" OR "Watson-Miller syndrome" OR "syndrome, Watson-Miller" OR "Watson Miller Syndrome" OR "Syndrome, Watson Miller" OR "Alagille Syndrome 1" OR "Alagille Syndrome 2" OR "Paucity of Interlobular Bile Ducts" OR "Hepatic Ductular Hypoplasia" OR "Ductular Hypoplasia, Hepatic" OR "Hypoplasia, Hepatic Ductular")) AND (("odevixibat" [Supplementary Concept] OR "odevixibat" OR "(2S)-2-(((2R)-2-((((3,3-Dibutyl-7-(methylsulfanyl)-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oxy)acetyl)amino)-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl)amino)butanoic acid" OR "bylvay"))	23
Embase	('alagille syndrome'/exp OR 'alagille disease' OR 'alagille syndrome' OR 'alagille`s syndrome' OR 'alagille-watson syndrome' OR 'alagilles syndrome' OR 'watson-alagille syndrome' OR 'arterio-hepatic dysplasia' OR 'arteriohepatic dysplasia' OR 'dysplasia, arteriohepatic') AND ('odevixibat'/exp OR '2 [[2 [[[[3, 3 dibutyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 7 (methylsulfanyl) 1, 1 dioxido 5 phenyl 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetyl] amino] 2 (4 hydroxyphenyl) acetyl] amino] butanoic acid' OR '2 [[2 [[[[3, 3 dibutyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 7 (methylthio) 1, 1 dioxido 5 phenyl 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetyl] amino] 2 (4 hydroxyphenyl) acetyl] amino] butanoic acid' OR '2 [[2 [[[[3, 3 dibutyl 7 (methylsulfanyl) 1, 1 dioxido 5 phenyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetyl] amino] 2 (4 hydroxyphenyl) acetyl] amino] butanoic acid' OR '2 [[2 [[[[3, 3 dibutyl 7 (methylthio) 1, 1 dioxido 5 phenyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetyl] amino] 2 (4 hydroxyphenyl) acetyl] amino] butanoic acid' OR '2 [[2 [[[3, 3 dibutyl 7 (methylsulfanyl) 1, 1 dioxo 5 phenyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1h 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetyl] amino] 2 (4 hydroxyphenyl) acetyl] amino] butanoic acid' OR '2 [[2 [[[3, 3 dibutyl 7 (methylthio) 1, 1 dioxo 5 phenyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1h 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetyl] amino] 2 (4 hydroxyphenyl) acetyl] amino] butanoic acid' OR '2 [2 [[[3, 3 dibutyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 7 (methylsulfanyl) 1, 1 dioxido 5 phenyl 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetamido] 2 (4 hydroxyphenyl) acetamido] butanoic acid' OR '2 [2 [[[3, 3 dibutyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 7 (methylthio) 1, 1 dioxido 5 phenyl 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetamido] 2 (4 hydroxyphenyl) acetamido] butanoic acid' OR '2 [2 [[[3, 3 dibutyl 7 (methylsulfanyl) 1, 1 dioxido 5 phenyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetamido] 2 (4 hydroxyphenyl) acetamido] butanoic acid' OR '2 [2 [[[3, 3 dibutyl 7 (methylthio) 1, 1 dioxido 5 phenyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetamido] 2 (4 hydroxyphenyl) acetamido] butanoic acid' OR '2 [2 [[[3, 3 dibutyl 7 (methylsulfanyl) 1, 1 dioxo 5 phenyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1h 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetamido] 2 (4 hydroxyphenyl) acetamido] butanoic acid' OR '2 [2 [2 [[3, 3 dibutyl 7 (methylthio) 1, 1 dioxo 5 phenyl 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1h 1, 2, 5 benzothiadiazepin 8 yl] oxy] acetamido] 2 (4 hydroxyphenyl) acetamido] butanoic acid' OR 'a 4250' OR 'a4250' OR 'ar h 064974' OR 'ar h064974' OR 'arh064974' OR 'azd 8294' OR 'azd8294' OR 'bylvay' OR 'kayfanda' OR 'odevixibat')	71
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Alagille Syndrome] explode all trees #2 "Alagille Syndrome 2" OR "Alagille Syndrome 1" OR "Ductular Hypoplasia, Hepatic" OR "Paucity of Interlobular Bile Ducts" OR "Hepatic Ductular Hypoplasia" OR "Hypoplasia, Hepatic Ductular" OR "Arteriohepatic Dysplasia" OR "Alagille-Watson Syndrome" OR	18

Relatório preliminar

	"Syndrome, Watson Alagille" OR "Watson Miller Syndrome" OR "Watson-Miller syndrome" OR "Syndrome, Alagille-Watson" OR "Alagilles Syndrome" OR "Dysplasia, Arteriohepatic (AHD)" OR "Syndrome, Cardiovertebral" OR "syndrome, Watson-Miller" OR "Syndrome, Alagille's" OR "Watson Alagille Syndrome" OR "Hepatic Ductular Hypoplasia, Syndromatic" OR "Dysplasia, Arteriohepatic" OR "Syndrome, Alagille" OR "Cardiovertebral Syndrome" OR "Hepatofacioneurocardiovertebral Syndrome" OR "Alagille's Syndrome" OR "Arteriohepatic Dysplasia (AHD)" OR "Syndrome, Alagille Watson" OR "Syndrome, Hepatofacioneurocardiovertebral" OR "Syndrome, Watson Miller" OR "Alagille Watson Syndrome" OR "Cholestasis with Peripheral Pulmonary Stenosis" #3 #1 OR #2 #4 "odevixibat" OR (2S)-2-(((2R)-2-((((3,3-Dibutyl-7-(methylsulfanyl)-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oxy)acetyl)amino)-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl)amino)butanoic acid" OR "bylvay" #5 #3 AND #4	
LILLACS	(("Síndrome de Alagille" OR "Displasia Artério-Hepática" OR "Alagille Syndrome")) AND (("odevixibate" OR "odevixibat" OR "(2S)-2-(((2R)-2-((((3,3-Dibutyl-7-(methylsulfanyl)-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oxy)acetyl)amino)-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl)amino)butanoic acid" OR "bylvay"))	4
TOTAL		**116**

Fonte: Elaboração pelo NATS.

Seleção dos estudos

A seleção dos estudos elegíveis foi realizada por dois avaliadores independentes, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo, seguida pela etapa de leitura do texto completo. Empregou-se o aplicativo *web Rayyan* para realizar a exclusão das referências duplicadas e todo o processo de triagem dos estudos em avaliação. Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados. Após a remoção das duplicatas, leitura de títulos e resumos e, por último, leitura dos textos na íntegra, foram incluídos 3 estudos: 1 ensaio clínico randomizado e 2 revisões sistemáticas.

Síntese e análise de dados

Ovchinsky et al. (2024) – Estudo ASSERT

O estudo ASSERT[10] demonstrou que o odevixibate foi superior ao placebo para os principais desfechos de eficácia. Em relação ao prurido (desfecho primário), observou-se redução significativamente maior do escore de arranhão ObsRO (PRUCISION) no grupo odevixibate em comparação ao placebo (diferença média ajustada: −0,9 ponto; IC95%: −1,4 a −0,3; p=0,0024). Além disso, 54% dos pacientes tratados com odevixibate alcançaram resposta clínica (redução ≥1,5 ponto no escore ObsRO), comparados a 18% no grupo placebo (p=0,014). A melhora foi observada desde as primeiras semanas de tratamento e manteve-se até a semana 24.

Quanto aos ácidos biliares séricos, o odevixibate promoveu redução significativa em relação ao placebo (diferença média ajustada: −113 µmol/L; IC95%: −179 a −47; p=0,0012), com efeito observado a partir da quarta semana e mantido

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

Relatório preliminar

até o final do acompanhamento. Nos desfechos relatados pelo cuidador, houve melhora significativa dos parâmetros relacionados ao sono, incluindo redução da proporção de dias em que a criança dormia com o cuidador (p=0,0034), necessitava de ajuda para adormecer (p=0,0032) ou precisava ser acalmada (p<0,0001), além de redução do cansaço diurno (p=0,012). Os instrumentos CaGIC e CaGIS também favoreceram o odevixibate, indicando maior percepção de melhora global do prurido e do sono pelos cuidadores.

Em relação à qualidade de vida, o instrumento PedsQL demonstrou tendência de melhora no grupo odevixibate; entretanto, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nos escores totais ou por domínios. O estudo não avaliou parâmetros de crescimento nem fibrose hepática.

Quanto à segurança, a incidência global de eventos adversos foi semelhante entre os grupos (74% no grupo odevixibate *versus* 71% no placebo), predominando eventos leves ou moderados. Os eventos adversos mais frequentes foram diarreia (29% *versus* 6%), pirexia (23% *versus* 24%) e dor abdominal (11% *versus* 6%). Os eventos adversos graves ocorreram em 14% dos pacientes tratados com odevixibate e em 12% daqueles que receberam placebo. Não ocorreram óbitos, descontinuação do tratamento por eventos adversos nem evidências consistentes de lesão hepática induzida pelo medicamento.

Imran et al. (2025)

A revisão sistemática com meta-análise de Imran et al. (2025) incluiu ensaios clínicos randomizados que avaliaram IBAT em pacientes com doenças colestáticas pediátricas. Para o odevixibate na ALGS, os resultados derivaram exclusivamente do estudo ASSERT (Ovchinsky et al., 2024).

Os autores confirmaram que o odevixibate promoveu redução significativa do prurido e das concentrações séricas de ácidos biliares, com melhora consistente dos desfechos relatados pelos cuidadores, especialmente relacionados ao sono e à percepção global dos sintomas. Em relação à qualidade de vida, os autores destacaram ausência de diferença estatisticamente significativa nos escores do PedsQL, apesar da tendência favorável ao tratamento. Não foram identificados dados sobre parâmetros de crescimento ou fibrose hepática.

Quanto à segurança, a revisão demonstrou perfil semelhante ao placebo, sem aumento da incidência de eventos adversos graves relacionados ao tratamento. A avaliação metodológica classificou o estudo ASSERT[10] como de baixo risco de viés (RoB 2), e a abordagem GRADE indicou certeza moderada da evidência para os principais desfechos de eficácia, principalmente devido à imprecisão decorrente do pequeno tamanho amostral.

Lopes et al. (2025)

Relatório preliminar

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

A revisão sistemática com meta-análise de Lopes et al. (2025) avaliou a eficácia e a segurança dos IBAT em crianças com ALGS. Para o odevixibate, os resultados também foram provenientes exclusivamente do estudo ASSERT[10], não havendo novas evidências primárias.

Os achados corroboraram a superioridade do odevixibate sobre o placebo quanto à redução do prurido e das concentrações séricas de ácidos biliares, além da melhora dos desfechos relatados pelos cuidadores, particularmente relacionados ao sono e à impressão global de mudança. Em relação à qualidade de vida, os autores observaram tendência de benefício, porém sem diferenças estatisticamente significativas nos escores do PedsQL. Assim como no estudo ASSERT[10], não foram avaliados parâmetros de crescimento nem fibrose hepática.

Em relação à segurança, a revisão confirmou que o odevixibate apresentou perfil semelhante ao placebo, sem aumento da frequência de eventos adversos graves ou de descontinuação do tratamento por eventos adversos. O estudo ASSERT[10] foi classificado como de baixo risco de viés segundo a ferramenta RoB 2, e a qualidade da evidência foi considerada moderada para os principais desfechos de eficácia, em decorrência da imprecisão associada ao reduzido número de participantes.

Análise da qualidade metodológica dos estudos incluídos

As revisões sistemáticas de Imran et al. (2025) e Lopes et al. (2025) foram incluídas pelos pareceristas e avaliadas metodologicamente conforme a ferramenta AMSTAR 2. Sob a perspectiva metodológica, Imran et al. (2025) e Lopes et al. (2025) apresentam boa qualidade metodológica. O **Quadro 44** apresenta a avaliação para os 16 itens da ferramenta.

Quadro 44. Avaliação da qualidade metodológica pela ferramenta AMSTAR-2

Item	Pergunta	Imran et al. (2025)	Lopes et al. (2025)	Justificativa
1	Pergunta PICO	Sim	Sim	-
2	Protocolo registrado previamente	Sim	Sim	-
3	Justificativa dos desenhos dos estudos	Sim	Sim	-
4	Estratégia de busca bibliográfica abrangente	Sim	Sim	-
5	Seleção dos estudos realizada em duplicata	Sim	Sim	-
6	Extração dos dados realizada em duplicata	Sim	Sim	-
7	Lista dos estudos excluídos e justificadas as exclusões	Não	Não	O fluxograma PRISMA informa o número de exclusões; entretanto, mesmo no material suplementar de ambas as revisões não há lista individualizada dos estudos excluídos com justificativa
8	Descrição adequada dos estudos	Sim	Sim	-
9	Avaliação adequada do risco de viés	Sim	Sim	-

Relatório preliminar

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

10	Relato do financiamento dos estudos incluídos	Não	Não	Não houve descrição sistemática das fontes de financiamento cada ECR incluído
11	Métodos estatísticos apropriados	Sim	Sim	-
12	Impacto do risco de viés na síntese	Sim	Sim	-
13	Considerou o risco de viés na interpretação	Sim	Sim	-
14	Explicação da heterogeneidade	Sim	Sim	-
15	Viés de publicação	Não	Não	Não foram realizadas análises formais de viés de publicação
16	Conflitos de interesse	Sim	Sim	-

Relatório preliminar

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

Relatório preliminar

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