Brasília, DF | Novembro de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Odevixibate no tratamento de pacientes com colestase intra-hepática familiar progressiva.

Versão preliminar

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

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)
Tayná Felicíssimo Gomes de Souza Bandeira
Eudora Bertol Lacerda
César Augusto dos Santos Vieira
Renato Rocha Martins
Alícia Dorneles Dornelles
Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Monitoramento do Horizonte Tecnológico
Aramís Tupiná Alcântara de Moreira (CMTS/DGITS/SCTIE/MS)
Ana Carolina de Freitas Lopes (CMTS/DGITS/SCTIE/MS)

Análise crítica da proposta de Acordo de Acesso Gerenciado (AAG)
Laís Lessa Neiva Pantuzza
Ana Carolina de Freitas Lopes

Propriedade Intelectual (patente)
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

Relatório preliminar

Rafael Poloni - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

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

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

Relatório preliminar

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

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 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-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

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

Relatório preliminar

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

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma do processo de elegibilidade 27
Figura 2. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico PEDFIC 1 pelo instrumento RoB 2....32
Figura 3. Proporção média de avaliações positivas de prurido (%) – pacientes PFIC 33
Figura 4. Pacientes com resposta dos ABS (%) – pacientes PFIC....34
Figura 5. Modelo de custo-utilidade utilizado....47
Figura 6. Resultados da análise de sensibilidade determinística. 52
Figura 7. Resultados da análise de sensibilidade probabilística....53
Figura 8. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade do odevixibate em diferentes limiares de disposição a pagar. 53

Lista de Quadros

Quadro 1. Caracterização técnica da tecnologia avaliada....16
Quadro 2. Preço da tecnologia por apresentação....18
Quadro 3. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICOS). 19
Quadro 4. Pergunta PICOS reestruturada pelo NATS....25
Quadro 5. Principais características do estudo incluído pelo NATS e demandante 30
Quadro 6. Certeza da evidência para os desfechos avaliados em 24 semanas no estudo PEDFIC 1. 42
Quadro 7. Características da avaliação econômica desenvolvida pelo demandante. 44
Quadro 8. Preços do odevixibate utilizados pelo demandante e atualizados pelo NATS....49
Quadro 9. Resultado da análise de custo-utilidade cenário-base (custo odevixibate PMVG 18%). 51
Quadro 10. Resultado da análise de custo-utilidade cenário-base revisado pelo NATS (custo odevixibate PMVG 18%)...54
Quadro 11. Principais alterações implementadas pelo NATS no modelo de custo-utilidade. 54
Quadro 12. Características da análise de impacto orçamentário desenvolvida pelo demandante. 59
Quadro 13. Preços do odevixibate considerados na AIO do demandante — PMVG 18%....62
Quadro 14. Custo médio anual de aquisição do odevixibate por paciente, considerando a distribuição de peso e dose..63
Quadro 15. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com PFIC em pacientes com seis meses ou mais. 74
Quadro 16. Recomendações das agências de ATS. 75
Quadro 17. Estratégia de busca nas plataformas consultadas no mês de julho/2026. 89
Quadro *18*. Estudos excluídos na triagem por texto completo, com os respectivos motivos. 95

Lista de Tabelas

Tabela 1. Memória de cálculo da população estimada com PFIC no cenário-base do demandante, 2019–2031. 61
Tabela 2. Estimativa da população elegível....61
Tabela 3. Distribuição de peso dos pacientes 63
Tabela 4. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário-base PMVG 18% (R$)....64
Tabela 5. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário-base – Risco compartilhado (R$). 65
Tabela 6. Estimativa da população com PFIC1/PFIC2 utilizada na modelagem....67
Tabela 7. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário-base – PMVG 18% - NATS....71
Tabela 8. Custo de aquisição do odevixibate ano a ano, elaborado pelo NATS - PMVG 18% 72

Relatório Preliminar

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 15
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA 16
5.1. Mecanismo de ação 17
5.2. Contraindicações 17
5.3. Precauções e advertências 17
5.4. Eventos adversos 17
5.5. Preço e custo da tecnologia 17
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS 19
6.1. Evidências apresentadas pelo demandante 19
6.2. Avaliação crítica da demanda 22
6.3. Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS 24
6.4. Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS 28
6.5. Risco de viés dos estudos selecionados realizado pelo NATS 31
6.6. Síntese dos resultados 32
6.6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia 32
6.6.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia 36
6.6.3. Evidências adicionais 37
6.6.4. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis 39
6.7. Certeza geral das evidências (GRADE) realizada pelo NATS 41
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS 44
7.1. Avaliação econômica 44
7.1.1. População 45
7.1.2. Intervenção e comparador 46
7.1.3. Estrutura do modelo 46
7.1.4. Resposta ao tratamento e descontinuação 48
7.1.5. Probabilidades de PEBD, transplante e mortalidade 48
7.1.6. Eventos adversos 48
7.1.7. Utilidades 49
7.1.8. Custos do odevixibate 49
7.1.9. Custos do cuidado usual, PEBD, transplante e acompanhamento 50
7.1.10. Resultados 50
7.1.11. Análise de sensibilidade 51
7.2. Análise de impacto orçamentário 59
7.2.1. Resultados 64
8. ACEITABILIDADE 73
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO 73
10. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS 74
11. ANÁLISE CRÍTICA DA PROPOSTA DE ACORDO DE ACESSO GERENCIADO 76
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS 77
13. PERSPECTIVA DOS PACIENTES 79
14. DISCUSSÃO NA CONITEC NA APRECIAÇÃO INICIAL 81
15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC 82
16. REFERÊNCIAS 83

Relatório preliminar

APÊNDICE 2 - MÉTODOS DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS 89
APÊNDICE 3 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA - GRADE 91
APÊNDICE 4 - JUSTIFICATIVA PARA EXCLUSÃO DOS ESTUDOS 95

Relatório preliminar

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere a avaliação crítica apresentadas pelo demandante Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda sobre eficácia, segurança, avaliação econômica e impacto orçamentário do odevixibate para tratamento de pacientes com colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC), visando avaliar a incorporação do medicamento no Sistema Único de Saúde (SUS). Este relatório foi elaborado pelo Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (NUCLIMED), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

Relatório preliminar

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Odevixibate.

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

Demandante: Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.

Introdução: A colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC) compreende um grupo de doenças hepáticas genéticas ultrarraras, geralmente de herança autossômica recessiva, que se manifestam predominantemente na infância. A doença pode causar prurido colestático intenso, icterícia, comprometimento nutricional, atraso do crescimento, fibrose, cirrose, insuficiência hepática, necessidade de derivação biliar e transplante hepático. Não há dados epidemiológicos nacionais robustos nem Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) específico para PFIC no SUS. O manejo disponível é predominantemente sintomático, com uso de medicamentos como ácido ursodesoxicólico, colestiramina e rifampicina, além de procedimentos cirúrgicos e transplante hepático em casos selecionados.

Pergunta: O odevixibate é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com idade igual ou superior a seis meses com PFIC, em comparação com o manejo atual da doença?

Evidências clínicas: Foi incluído na síntese principal o ensaio clínico PEDFIC 1, de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 62 pacientes pediátricos com PFIC1 ou PFIC2, prurido clinicamente relevante, ácidos biliares séricos elevados e função hepática relativamente preservada. Após 24 semanas, o odevixibate, nas doses agregadas de 40 e 120 mcg/kg/dia, resultou em maior proporção de avaliações positivas de prurido em comparação ao placebo (55% versus 30%; diferença de 25,0 pontos percentuais; IC95%: 8,5 a 41,5) e maior proporção de pacientes com resposta dos ácidos biliares séricos (33% versus 0%). Não foram demonstradas diferenças estatisticamente significativas para crescimento ou alanina aminotransferase (ALT), e não ocorreram eventos de derivação biliar, transplante hepático ou óbito em nenhum dos grupos. Portanto, o estudo não permite estimar o efeito do odevixibate sobre a progressão da doença, a necessidade de transplante ou a mortalidade. Dois estudos adicionais, Thompson et al. (2023), correspondente à análise interina do estudo de extensão aberta PEDFIC 2 (n=69), e Di Giorgio et al. (2025), estudo prospectivo de vida real (n=24), apresentaram resultados favoráveis ao controle do prurido e à redução dos ácidos biliares séricos durante o acompanhamento, mas não substituem a evidência comparativa. No estudo PEDFIC 1, a frequência de eventos adversos foi semelhante entre odevixibate e placebo (83% *versus* 85%), embora eventos gastrointestinais e alterações laboratoriais tenham sido numericamente mais frequentes com o tratamento. A certeza da evidência foi considerada muito baixa para os principais desfechos de eficácia e baixa para eventos adversos, principalmente devido ao pequeno tamanho amostral, dados incompletos, imprecisão e indireção em relação à população abrangida pela indicação proposta.

Avaliação econômica: O demandante apresentou análise de custo-utilidade sob a perspectiva do SUS, utilizando modelo de Markov e horizonte temporal de vida inteira. No cenário-base, o odevixibate apresentou custo incremental de R$ 23.740.667,76, ganho de 2,43 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ), obtendo uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R$ 9.766.448,84 por AVAQ ganho. No cenário de custo anual fixo por paciente proposto pelo demandante, a RCUI foi de R$ 7.302.733,07 por AVAQ. Na reanálise do NATS, com atualização do Preço Máximo de Venda ao Governo com ICMS de 18% (PMVG 18%) e revisão de parâmetros passíveis de correção na planilha, o custo incremental foi de R$ 25.189.355,77, o ganho incremental de 0,82 AVAQ, resultando em uma RCUI de R$ 30.863.301,63 por AVAQ ganho, valor superior ao limiar de R$ 120.000 por AVAQ. Mesmo após a reanálise do NATS, permaneceram incertezas relacionadas à população representada, à taxa de resposta, à representação temporal da sequência terapêutica, às probabilidades de transição entre estados de saúde e à extrapolação de efeitos de curto prazo para transplante hepático e mortalidade. Essas limitações não puderam ser integralmente solucionadas devido à escassez de dados clínicos de longo prazo e às dificuldades de rastreabilidade e validação de determinados parâmetros, fórmulas e pressupostos do modelo econômico.

Análise do impacto orçamentário: A população foi estimada pelo método epidemiológico, em razão da indisponibilidade de dados nacionais consolidados que permitissem identificar, de forma confiável, a população diagnosticada e elegível ao tratamento. A ausência de PCDT específico e de fluxo assistencial padronizado também dificultou a estimativa da população por demanda aferida. No cenário-base do demandante, o impacto orçamentário incremental acumulado foi de R$ 1.363.597.776,10 em cinco anos, reduzindo-se para R$ 1.210.221.827,86 no cenário de preço fixo. O preço anual

Relatório preliminar

fixo proposto pelo demandante foi de R$ 2.381.432,41 por paciente. Na reanálise do NATS, com PMVG atualizado e incidência central de 0,0010%, a população elegível, restrita aos subtipos PFIC1 e PFIC2 na modelagem, foi estimada em 225 pacientes em 2027, alcançando 318 pacientes em 2031. O custo médio anual de aquisição do odevixibate por paciente, ponderado pela distribuição de peso e dose, foi de R$ 2.674.925,66 em 2027 e R$ 2.878.390,20 em 2031. Considerando participações de mercado de 30%, 40%, 50%, 60% e 70% entre o primeiro e o quinto ano, respectivamente, o impacto incremental foi estimado em R$ 120.371.654,64 no primeiro ano (2027) e R$ 79.063.170,71 no terceiro ano (2029), totalizando R$ 486.094.513,18 em cinco anos (2027–2031). Os resultados permanecem elevados e dependentes de parâmetros incertos, especialmente quanto à população elegível, à efetividade de longo prazo e aos custos do comparador.

Recomendações internacionais: O odevixibate foi objeto de decisões favoráveis em diferentes países e jurisdições, incluindo Austrália, Canadá, Escócia, Inglaterra, França, Alemanha, Holanda e Itália. Contudo, tais recomendações são heterogêneas e condicionais. A *Canada's Drug Agency — L'Agence des médicaments du Canada* (CDA-AMC) restringiu a recomendação a pacientes com PFIC1 ou PFIC2, prurido grave e ácidos biliares elevados, com avaliação de resposta após três meses. A *Haute Autorité de Santé* (HAS) e o sistema holandês excluíram expressamente o subtipo PFIC2-BSEP3. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Scottish Medicines Consortium* (SMC) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) condicionaram o acesso a acordos comerciais, preço ou compartilhamento de risco. Portanto, as recomendações internacionais não devem ser interpretadas como endosso irrestrito à utilização do odevixibate em toda a população com PFIC a partir de seis meses de idade.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: foi identificada uma tecnologia, maralixibate, também pertencente à classe dos inibidors do transportador de ácidos biliares ileais O medicamento posui registro na FDA desde 2024 , para pacientes com idade igual ou superior a 12 meses, e na EMA (2024), para pacientes maiores de com idade igual ou superior a 3 meses.

Avaliação da proposta de Acordo de Acesso Gerenciado: 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.

Considerações finais: O odevixibate demonstrou benefício de curto prazo sobre o prurido e os ácidos biliares séricos em pacientes pediátricos com PFIC1 ou PFIC2, mas a certeza da evidência foi baixa ou muito baixa. Não foram demonstrados benefícios sobre crescimento, progressão da doença hepática, derivação biliar, transplante, sobrevida ou mortalidade. A avaliação econômica e a análise de impacto orçamentário apresentaram limitações relacionadas a pressupostos clínicos e econômicos relevantes. Mesmo após a reanálise do NATS, a RCUI permaneceu superior ao limiar considerado e o impacto orçamentário foi elevado. Assim, os resultados sugerem benefício clínico de curto prazo em população restrita, mas com incerteza substancial quanto à sua durabilidade, generalização e repercussão sobre desfechos clínicos finais, além de relação custo-utilidade desfavorável no contexto do SUS.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 54/2026 esteve aberta durante o período de 09/06/2026 a 18/06/2026 e recebeu seis inscrições. A participante, mãe de uma criança de seis anos com PFIC tipo 3 (PFIC 3), relatou que o filho apresentava prurido intenso e persistente, icterícia, comprometimento do crescimento e prejuízos ao sono, à rotina escolar e à qualidade de vida familiar. Após utilizar tratamentos sem melhora satisfatória dos sintomas, a criança iniciou o uso de odevixibate em maio de 2024, obtido por meio do convênio. Segundo a participante, houve desaparecimento do prurido aproximadamente uma semana após o início do tratamento, com retorno do sintoma cerca de seis meses depois. Em janeiro de 2025, foi realizado aumento da dose, seguido de novo controle completo do prurido, mantido até o momento do relato, sem ocorrência de eventos adversos perceptíveis. A participante também relatou melhora dos parâmetros avaliados nos exames hepáticos em janeiro de 2026, em comparação com janeiro de 2025, incluindo regressão de sinais de hipertensão portal e redução do tamanho do fígado. Durante a discussão, esclareceu que o ajuste da dose ocorreu diante do agravamento do prurido e da piora dos achados hepáticos, destacando que a icterícia não foi completamente controlada. Ressaltou, ainda, as mudanças positivas na qualidade de vida e nas perspectivas da família após o tratamento.

Patentes vigentes: BR 112013010157-1 (formulação e uso; vigência prevista até 08/11/2031). Para mais informações, consultar o apêndice.

Relatório preliminar

Discussão da Conitec na apreciação inicial: O Comitê reconheceu a necessidade assistencial dos pacientes com PFIC e o benefício de curto prazo observado com o odevixibate sobre o prurido e os ácidos biliares séricos. Destacou, porém, o seguimento limitado dos estudos, as incertezas sobre a manutenção do efeito durante o tratamento contínuo e a dificuldade de mensurar adequadamente os ganhos em qualidade de vida. A evidência comparativa principal, proveniente do estudo PEDFIC 1, avaliou pacientes pediátricos com PFIC1 ou PFIC2 durante 24 semanas, enquanto a indicação solicitada abrange pacientes com PFIC a partir de seis meses, sem restrição de subtipo. O Comitê considerou elevado o preço proposto em relação aos resultados demonstrados. Na reanálise apresentada no relatório, a RCUI foi de R$ 30,86 milhões por AVAQ ganho, e o impacto orçamentário incremental acumulado foi estimado em R$ 486,09 milhões entre 2027 e 2031. A proposta de AAG, baseada em custo anual fixo por paciente, foi discutida, mas considerada insuficiente para enfrentar as incertezas econômicas da incorporação. Apesar de manifestações favoráveis à tecnologia, prevaleceu o posicionamento de que seriam necessários dados adicionais e uma redução de preço. A matéria foi encaminhada à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 156ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 7 de outubro de 2026, deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do odevixibate no SUS para o tratamento de pacientes com idade igual ou superior a seis meses com PFIC. Foram consideradas as incertezas quanto à duração e à generalização do benefício clínico, a ausência de demonstração de efeito sobre desfechos clínicos finais, as limitações dos dados de qualidade de vida e a relação desfavorável entre os benefícios demonstrados e o custo do tratamento, com elevada RCUI e impacto orçamentário para o SUS.

Relatório preliminar

4. INTRODUÇÃO

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A PFIC compreende um grupo de doenças hepáticas ultrarraras de origem genética, com herança autossômica recessiva, frequentemente associadas a mutações em genes que codificam proteínas envolvidas no transporte e na regulação dos ácidos biliares, como *ATP8B1*, *ABCB11* e *ABCB4*[1]. Essas mutações comprometem os mecanismos normais de transporte e secreção biliar celular, o que resulta no acúmulo intra-hepático crônico de ácidos biliares[1]. A retenção desses ácidos exerce efeito citotóxico direto sobre os hepatócitos, desencadeando vias de apoptose, necrose celular e respostas inflamatórias sistêmicas[2].

Do ponto de vista clínico, esse processo perpetua um ciclo de lesão hepatocelular progressiva que pode resultar na perda de integridade dos canalículos biliares[3]. Com a evolução da doença, que geralmente inicia seus primeiros sinais no período neonatal ou nos primeiros meses de vida, os pacientes desenvolvem icterícia progressiva, fibrose, cirrose e hipertensão portal, acompanhadas de ascite refratária e varizes esofágicas[4]. Destaca-se o risco aumentado de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC), que ocorre em cerca de 10% dos pacientes com deficiência na bomba de exportação de sais biliares (BSEP) (subtipo PFIC2)[5]. Na ausência de tratamento que modifique a história natural da patologia, a doença apresenta uma progressão rápida para insuficiência hepática terminal, e as taxas de mortalidade histórica podem atingir até 87%, com o óbito ocorrendo ainda na primeira década de vida[5].

A morbidade imposta pela PFIC afeta fases críticas do desenvolvimento somático infantil[5]. A redução crônica do fluxo biliar para o intestino causa má absorção severa de gorduras e vitaminas lipossolúveis, o que resulta em complicações sistêmicas como osteopenia precoce, coagulopatias hemorrágicas, pele seca, cegueira noturna e falha de crescimento acentuada, estando presente em até 90% dos pacientes com deficiência de *Familial Intrahepatic Cholestasis* 1 (PFIC1) e em 59% daqueles com deficiência de BSEP[6].

A manifestação clínica mais debilitante e limitante da PFIC, contudo, é o prurido colestático grave[5]. O prurido intratável, estimulado pela circulação de ácidos biliares e outros mediadores pruritogênicos (como o ácido lisofosfatídico - LPA) nas terminações nervosas cutâneas, leva as crianças à automutilação com sangramento, privação crônica de sono, irritabilidade severa e consequente prejuízo cognitivo e escolar[5,7]. A gravidade do quadro impõe ônus profundo e documentado à qualidade de vida dos familiares, que sofrem com distúrbios de saúde mental, dificuldades financeiras devido aos altos custos médicos diretos, além de absenteísmo laboral e prejuízos expressivos na produtividade e desenvolvimento profissional dos cuidadores[8].

A mensuração do prurido em crianças com doenças colestáticas é desafiadora, especialmente em pacientes muito jovens, que frequentemente não conseguem relatar diretamente a intensidade dos sintomas. Nesse contexto, foram desenvolvidos os instrumentos PRUCISION, compostos por versões de relato do paciente (*Patient-Reported Outcome — PRO*) e de relato do observador/cuidador (*Observer-Reported Outcome — ObsRO*), com o objetivo de avaliar prurido, distúrbios do sono e cansaço em crianças com PFIC e outras doenças hepáticas colestáticas pediátricas. O PRUCISION

Relatório preliminar

ObsRO é preenchido pelo cuidador em diário eletrônico, duas vezes ao dia, e registra comportamentos observáveis relacionados ao prurido, como coçar, esfregar o corpo, irritabilidade e repercussões sobre o sono. A escala de prurido utiliza resposta pictórica, verbal e numérica de cinco pontos, variando de 0, correspondente à ausência de coçadura, a 4, correspondente à pior coçadura possível. Estudos de desenvolvimento e validação demonstraram validade de conteúdo, confiabilidade, validade de construto e sensibilidade à mudança do PRUCISION ObsRO em pacientes pediátricos com PFIC, sendo considerada clinicamente significativa uma redução de pelo menos 1 ponto no escore médio de prurido observado pelo cuidador. Por esse motivo, o instrumento foi utilizado no estudo PEDFIC 1 para mensurar o desfecho de prurido associado ao uso de odevixibate[9–11].

No panorama epidemiológico global, estima-se que a incidência da PFIC varie entre 1 em 50.000 e 1 em 100.000 nascimentos vivos[12]. No Brasil, a ausência de dados reflete a raridade da condição e as dificuldades diagnósticas das colestases pediátricas, cenário agravado pela falta de um código específico na Classificação Internacional de Doenças (CID-10), o que perpetua o subdiagnóstico crônico e atrasa a identificação e o acesso às medidas terapêuticas no país[13].

Subtipos genéticos da PFIC

Classicamente, são reconhecidos três subtipos principais: PFIC1, associada a variantes patogênicas no gene *ATP8B1*, que codifica a proteína FIC1; PFIC2, relacionada a variantes no gene *ABCB11*, responsável pela codificação da BSEP; e PFIC3, causada por alterações no gene *ABCB4*, que codifica a proteína MDR3[1,6]. Embora compartilhem manifestações como colestase, prurido, icterícia e progressão variável para fibrose, cirrose e insuficiência hepática, esses subtipos apresentam diferenças quanto ao perfil bioquímico, à idade de início, à gravidade e às manifestações extra-hepáticas.

A PFIC1 geralmente está associada a níveis normais ou reduzidos de gama-glutamiltransferase (GGT) e pode incluir manifestações extra-hepáticas, como diarreia, pancreatite e perda auditiva. A PFIC2 também costuma apresentar níveis normais ou reduzidos de GGT e, em suas formas graves, pode evoluir precocemente para doença hepática avançada, além de estar associada a maior risco de carcinoma hepatocelular. Já a PFIC3 caracteriza-se, em geral, por níveis elevados de GGT, início mais tardio e comprometimento relacionado à secreção hepatocelular de fosfolipídios[1,6,14].

A classificação molecular da PFIC tem sido ampliada com a identificação de variantes em outros genes relacionados à homeostase e à sinalização dos ácidos biliares. Entre os subtipos descritos estão a PFIC4, associada ao gene *TJP2*, e a PFIC5, relacionada ao gene *NR1H4*, que codifica o receptor nuclear FXR. Também foram descritas formas de colestase progressiva associadas aos genes *MYO5B, USP53, KIF12, ZFYVE19, SEMA7A* e *VPS33B*, entre outros. Entretanto, a denominação numérica e a inclusão desses fenótipos como subtipos independentes de PFIC ainda podem variar entre as publicações, em razão da evolução contínua do conhecimento genético e da limitada quantidade de pacientes descritos para algumas dessas condições[14–16].

Essa heterogeneidade genética possui implicações diagnósticas, prognósticas e terapêuticas. A identificação do

Relatório preliminar

gene afetado pode auxiliar na confirmação diagnóstica, na estimativa da evolução clínica, na avaliação de manifestações extra-hepáticas e na definição do acompanhamento especializado. Além disso, a resposta às intervenções pode depender do mecanismo molecular envolvido e da presença de função residual da proteína alterada. Portanto, resultados obtidos em um subtipo específico não devem ser automaticamente generalizados para toda a população com PFIC. No caso do odevixibate, essa consideração é particularmente relevante, pois o principal ensaio clínico randomizado avaliou predominantemente pacientes com PFIC1 e PFIC2, não contemplando de forma direta a diversidade genética completa da doença[15–17].

4.2. Tratamento recomendado

Atualmente, não há, no SUS, um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) estabelecido para a PFIC[13]. Da mesma forma, inexistem alternativas terapêuticas farmacológicas formalmente incorporadas para reverter ou modificar o mecanismo fisiopatológico primário da doença[13].

O manejo farmacológico atual se baseia em cuidados sintomáticos utilizados em caráter *off-label*, como o uso de ácido ursodesoxicólico (UDCA), colestiramina (resinas sequestrantes), rifampicina, anti-histamínicos e fenobarbital[13,18]. Embora empregadas, essas terapias objetivam quase exclusivamente o alívio paliativo do prurido, sem qualquer impacto sobre o controle da progressão da necrose e da cirrose hepática[13,18]. A resistência do prurido e da colestase a esse manejo clínico é frequente, impulsionando a necessidade de procedimentos cirúrgicos precoces[13].

As opções cirúrgicas consistem na derivação biliar e no transplante hepático, que figuram como medidas de alto risco clínico:

- Derivação Biliar Externa Parcial (PEBD): busca desviar fisicamente os ácidos biliares do fígado, reduzindo a carga sistêmica e aliviando o prurido em respondedores[19]. No entanto, a técnica não corrige o defeito fisiopatológico subjacente, não impede a progressão da doença hepática e pode exacerbar perigosamente a deficiência de vitaminas lipossolúveis[19]. Como é associada a ostomias, aumenta o risco de infecções, impacta a nutrição e provoca deterioração psicossocial (com relatos de aumento de risco de desfechos psiquiátricos graves, incluindo suicídio em adolescentes), não sendo mais adotada como rotina na maioria dos serviços[19].
- Transplante hepático (TH): É considerado o último recurso para pacientes com insuficiência hepática terminal, carcinoma ou prurido intratável, sendo que este sintoma isolado é a única indicação de transplante em até 80% dos casos de deficiência de BSEP em alguns estudos; contudo, não representa uma cura definitiva[20]. Além da mortalidade perioperatória e da fila de espera, os pacientes são submetidos à imunossupressão permanente (com alto risco de infecções) e ao risco de rejeição[20]. Especificamente na PFIC, as complicações pós-transplante são severas, englobando o agravamento refratário da diarreia (presente em 33,3% dos pacientes transplantados), esteatose do enxerto e a possibilidade de recorrência da doença por deficiência de BSEP induzida por anticorpos, acarretando o retorno do prurido e da colestase no órgão recém-implantado[20].

Relatório preliminar

Diante das limitações do arsenal *off-label* e da morbimortalidade das intervenções invasivas, há uma necessidade médica não atendida crônica para a modificação do curso da PFIC[5,20]. É neste cenário que se insere o odevixibate, a primeira opção farmacológica contra a base fisiopatológica da PFIC[21]. Administrado por via oral em dose única diária, o medicamento atua como um inibidor seletivo do transportador ileal de ácidos biliares (IBAT) no íleo distal[21]. Ao bloquear este transportador, impede a reabsorção de ácidos biliares, interrompe o ciclo entero-hepático e promove a eliminação desses compostos nas fezes[21]. Esse mecanismo desvia não invasivamente os ácidos biliares do fígado e oferece controle do prurido[21].

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O odevixibate é um inibidor de IBAT com registro na ANVISA desde 2023 e indicação para o tratamento da PFIC em pacientes com ≥6 meses e para o tratamento de prurido colestático da síndrome de Alagille (ALGS) em pacientes com ≥12 meses. O medicamento atua localmente no íleo distal, diminuindo a recaptação dos ácidos biliares e aumentando sua liberação através do cólon, o que resulta na redução das concentrações séricas de ácidos biliares[21,22].

A descrição técnica da tecnologia em questão é apresentada no **Quadro *1***.

Quadro 1. Caracterização técnica da tecnologia avaliada

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Odevixibate
Apresentação	Odevixibate 200 microgramas cápsulas duras Odevixibate 400 microgramas cápsulas duras Odevixibate 600 microgramas cápsulas duras Odevixibate 1200 microgramas cápsulas duras Cada apresentação é disponibilizada em frasco de polietileno de alta densidade contendo 30 cápsulas
Detentor do registro	Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda
Fabricante	Patheon France, Bourgoin-Jallieu, França.
Indicação aprovada na Anvisa	Bylvay® é indicado para o tratamento da PFIC em pacientes com seis meses ou mais. Também é indicado para o tratamento do prurido colestático associado à ALGS em pacientes com 12 meses ou mais.
Indicação proposta	Tratamento de pacientes com idade igual ou superior a seis meses com PFIC, no contexto do SUS.
Posologia e forma de administração	Para o tratamento da PFIC, a dose recomendada é de 40 mcg/kg, administrada por via oral, uma vez ao dia, pela manhã, com ou sem alimentos. Caso não seja alcançada resposta clínica adequada após três meses de tratamento contínuo, a dose pode ser aumentada para 120 mcg/kg/dia, respeitando-se a dose máxima de 7.200 mcg/dia. As cápsulas podem ser engolidas inteiras ou abertas, com os grânulos administrados sobre alimentos macios ou misturados em líquidos apropriados, conforme as instruções da bula. O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência no manejo da PFIC.
Patente*	BR 112013010157-1 B1 Data do Depósito: 08/11/2011 Data de Concessão: 04/02/2020.

*Para mais informações, consulte o apêndice. Legenda: ALGS: síndrome de Alagille; ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; IBAT: transportador ileal de ácidos biliares; PFIC: colestase intra-hepática familiar progressiva; SUS: Sistema Único de Saúde. Fonte: Bula e Dossiê do demandante[21,23].

versão preliminar

5.1. Mecanismo de ação

O odevixibate é um inibidor reversível, potente e seletivo do IBAT, que atua localmente no íleo distal, inibindo a reabsorção de ácidos biliares. Esse mecanismo promove o aumento da excreção fecal desses compostos, reduz sua recirculação entero-hepática e resulta na diminuição das concentrações séricas de ácidos biliares [21].

5.2. Contraindicações

Pacientes com histórico de hipersensibilidade a odevixibate ou a seus excipientes[23].

5.3. Precauções e advertências

O tratamento com odevixibate requer a observação de precauções específicas relacionadas ao mecanismo de ação, ao monitoramento da função hepática e ao potencial de interferência na absorção de outros medicamentos. Como sua eficácia depende da preservação da circulação entero-hepática dos ácidos biliares e do transporte de sais biliares para os canalículos biliares, condições clínicas, medicamentos ou procedimentos cirúrgicos que comprometam esses processos podem reduzir o efeito terapêutico do medicamento. Além disso, pacientes com PFIC2 associada à ausência completa da proteína da BSEP não apresentam resposta ao tratamento. Recomenda-se a realização de avaliação basal e monitoramento periódico da função hepática, incluindo alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), GGT, fosfatase alcalina e bilirrubina total. Adicionalmente, o odevixibate pode interferir na absorção de medicamentos e vitaminas lipossolúveis, devendo esse potencial ser considerado durante o acompanhamento clínico dos pacientes[21].

5.4. Eventos adversos

O perfil de segurança do odevixibate é caracterizado predominantemente por eventos adversos de intensidade leve a moderada. A reação adversa mais frequentemente relatada foi diarreia, seguida por vômitos e dor abdominal. Também foram observadas elevações leves a moderadas nos testes de função hepática, incluindo alterações nos níveis de transaminases, além de reduções nas concentrações de vitaminas lipossolúveis, especialmente vitaminas D e E. Essas alterações requerem monitoramento clínico e laboratorial durante o tratamento[21].

5.5. Preço e custo da tecnologia

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS) e pela lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), em 28 de julho de 2026. Entretanto, não foram encontrados registros de compras públicas do medicamento no Banco de

Relatório preliminar

Preços em Saúde. Essas informações estão apresentadas no **Quadro 2** a seguir.

O demandante apresentou a adoção de um Acordo de Acesso Gerenciado (AAG) na modalidade de custo fixo anual por paciente tratado com odevixibate, no valor de R$ 2.381.432,41, correspondente a 12 meses de tratamento. Nesse modelo, o valor pago pelo SUS permaneceria inalterado, independentemente do peso corporal, da dose administrada, do número de cápsulas dispensadas ou de eventuais ajustes posológicos decorrentes do crescimento somático, da recuperação nutricional ou da resposta clínica.

Quadro 2. Preço da tecnologia por apresentação

Medicamento	PMVG 18%[1]			Preço fixo anual por paciente tratado proposto pelo demandante (AAG)
Odevixibate	200 MCG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30	R$ 22.648,40	R$ 754,95/cápsula	R$ 2.381.432,41
	400 MCG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30	R$ 45.296,82	R$ 1.509,89/cápsula	
	600 MCG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30	R$ 67.945,25	R$ 2.264,86/cápsula	
	1200 MCG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30	R$ 135.890,51	R$ 4.529,68/cápsula	

Fonte: Atualização da busca. [1] Tabela CMED, julho de 2026 [24].

Relatório preliminar

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo desta seção é analisar criticamente as evidências científicas apresentadas pelo demandante Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda. sobre a eficácia e a segurança do odevixibate para o tratamento de pacientes com idade igual ou superior a seis meses com PFIC, visando avaliar a incorporação do medicamento no SUS.

6.1. Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação da PICOs encontra-se no Quadro 3

Quadro 3.

Quadro 3. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICOS).

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

Legenda: PFIC: colestase intra-hepática familiar progressiva; fonte: Dossiê do demandante (pág. 33)[23].

Pergunta: Odevixibate é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com idade igual ou superior a seis meses com PFIC?

Com base na pergunta PICO estruturada, o demandante conduziu uma revisão da literatura com buscas realizadas até março de 2026 nas bases MEDLINE via PubMed, Embase, Cochrane Library e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Também foram conduzidas buscas complementares em páginas eletrônicas de agências de avaliação de tecnologias em saúde e instituições correlatas, no Google e em outras ferramentas *on-line*, além de busca manual nas listas de referências e nos resumos das publicações selecionadas. As estratégias empregaram descritores, palavras-chave, termos MeSH e diferentes denominações do odevixibate, sem restrições de idioma ou período e sem inclusão de termos referentes ao comparador, com o objetivo de aumentar a sensibilidade da busca. As estratégias completas e o número de referências recuperadas em cada base estão apresentados nas páginas 34 a 36 e no Anexo 3 do dossiê[23].

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

- Critérios de inclusão: revisões sistemáticas, com ou sem metanálise, e ensaios clínicos randomizados que incluíssem pacientes com idade igual ou superior a seis meses, diagnosticados com PFIC e tratados com

Relatório preliminar

odevixibate. Não foi estabelecida restrição quanto ao comparador[23].

- Critérios de exclusão: revisões narrativas, estudos observacionais comparativos ou não comparativos, estudos caso-controle, estudos de fase I ou II, relatos ou séries de casos, estudos pré-clínicos em modelos animais, estudos sem comparador, estudos com comparadores não disponíveis no Brasil e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica[23].

A busca nas bases recuperou 387 registros, sendo 69 no PubMed, 318 no Embase e nenhum registro na Cochrane Library ou na LILACS. O fluxograma informa a identificação adicional de uma referência em páginas eletrônicas, totalizando 388 registros identificados (387 provenientes das bases de dados e um de fonte adicional). Após a remoção de 54 duplicatas, 334 registros foram submetidos à triagem por título e resumo, dos quais 328 foram excluídos. Segundo o fluxograma da página 39, seis publicações foram avaliadas na íntegra, cinco foram excluídas e uma foi incluída na revisão[23].

Apenas uma publicação foi formalmente incluída na revisão, Thompson et al. (2022)[17], correspondente à análise primária do estudo PEDFIC 1. Trata-se de um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, conduzido em 15 países. O estudo incluiu 62 participantes com idade entre seis meses e 18 anos, diagnóstico clínico de PFIC1 ou PFIC2 e confirmação genética de variantes patogênicas bialélicas nos genes *ATP8B1* ou *ABCB11*. Os pacientes apresentavam níveis séricos de ácidos biliares iguais ou superiores a 100 µmol/L e prurido clinicamente significativo. Foram excluídos, entre outros, pacientes com variantes do gene *ABCB11* associadas à ausência completa da proteína BSEP funcional, transplante hepático prévio ou planejado, derivação biliar recente ou sinais de doença hepática descompensada[17,23].

Os participantes foram randomizados, na proporção 1:1:1, para receber odevixibate nas doses de 40 mcg/kg/dia (n = 23), odevixibate 120 mcg/kg/dia (n = 19) ou placebo (n = 20), durante 24 semanas. A randomização foi estratificada pelo subtipo de PFIC e pela faixa etária. Os desfechos coprimários foram a proporção de avaliações positivas de prurido ao longo das 24 semanas e a proporção de pacientes com resposta nos níveis séricos de ácidos biliares na semana 24, definida como redução igual ou superior a 70% em relação ao valor basal ou concentração igual ou inferior a 70 µmol/L. Também foram avaliados parâmetros de crescimento, marcadores bioquímicos hepáticos, sono, necessidade de derivação biliar ou transplante hepático e eventos adversos[17].

Na semana 24, 33% dos pacientes tratados com odevixibate apresentaram resposta nos níveis séricos de ácidos biliares, comparativamente a nenhum paciente no grupo placebo, com diferença ajustada de 30,7 pontos percentuais (IC95%: 12,6 a 48,8; p = 0,0030). A proporção média de avaliações positivas de prurido foi de 55% no grupo odevixibate e 30% no grupo placebo, com diferença ajustada de 25,0 pontos percentuais (IC95%: 8,5 a 41,5). Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para alteração de ALT, escore Z de altura ou escore Z de peso. Nenhum participante foi submetido à derivação biliar ou ao transplante hepático durante as 24 semanas, de modo que o estudo não forneceu estimativa comparativa do efeito sobre esses desfechos clínicos de longo prazo[17].

Relatório preliminar

A frequência de eventos adversos emergentes do tratamento foi semelhante entre os grupos, correspondendo a 83% entre os pacientes tratados com odevixibate e 85% no grupo placebo. Eventos adversos graves ocorreram em três pacientes tratados com odevixibate (7%) e e em cinco pacientes do grupo placebo (25%), embora essa comparação não tenha sido apresentada como desfecho submetido a teste formal. Os eventos mais frequentemente observados com odevixibate foram diarreia ou aumento da frequência das evacuações, pirexia, infecção do trato respiratório superior, vômitos e elevações de ALT e bilirrubina. Eventos considerados relacionados ao medicamento foram registrados em 33% dos pacientes tratados com odevixibate e em 15% dos participantes que receberam placebo. Não foram registrados óbitos durante o seguimento[17].

Além da publicação formalmente incluída, o demandante apresentou uma seção denominada "Outras evidências", composta por estudos que não atenderam aos critérios de elegibilidade da revisão, especialmente por serem estudos sem comparador ou publicações disponíveis somente como resumos de congresso[25–28]. Entre essas evidências, foi apresentada a análise interina do PEDFIC 2, estudo de extensão aberto que incluiu 69 pacientes, dos quais 53 eram provenientes do PEDFIC 1 e 16 pacientes adicionais foram incluídos. Todos receberam odevixibate, predominantemente na dose de 120 mcg/kg/dia, e foram avaliados quanto à manutenção ou ao início da resposta bioquímica e sintomática, parâmetros de crescimento e sono, intervenções cirúrgicas e segurança. Por se tratar de estudo aberto, sem grupo controle concomitante e com sobreposição de participantes com o PEDFIC 1, seus resultados não permitem atribuir as alterações observadas exclusivamente ao tratamento[28].

Também foram descritas as seguintes análises: uma análise adicional do PEDFIC 2, publicada como resumo de congresso, com 116 pacientes e exposição mediana de aproximadamente dois anos[27]; uma análise agrupada dos estudos PEDFIC 1 e PEDFIC 2, com 98 pacientes, que investigou a associação entre resposta bioquímica ou melhora do prurido e sobrevida com fígado nativo[25]; e uma comparação não randomizada entre 69 pacientes do programa PEDFIC e 80 controles históricos provenientes da base NAPPED, ajustada por ponderação por escore de propensão. Esta última sugeriu maior sobrevida livre do desfecho composto de derivação biliar, transplante hepático ou óbito entre os pacientes tratados com odevixibate[26]. Entretanto, esses resultados foram provenientes de resumo de congresso, comparação com controle histórico externo e delineamento sujeito a confundimento residual, não tendo sido formalmente incorporados à revisão nem à avaliação da certeza da evidência.

A seleção dos estudos foi descrita como realizada por dois revisores, em duas etapas: triagem por títulos e resumos e avaliação dos textos completos. Nos casos de discordância, estava prevista a consulta a um terceiro revisor. A extração dos dados também foi conduzida por dois revisores, com resolução das divergências por um terceiro avaliador, incluindo informações sobre autoria, ano, local de realização, delineamento, população, intervenções, comparadores, desfechos, resultados e limitações. A seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef e Microsoft Excel, e a síntese dos resultados foi exclusivamente narrativa[23].

Para a avaliação do risco de viés do PEDFIC 1, o demandante utilizou a ferramenta *Risk of Bias* 2.0 (RoB 2) da *Cochrane*[29]. Foram identificadas algumas preocupações no domínio referente ao processo de randomização, atribuídas

Relatório preliminar

às diferenças basais entre os grupos quanto à distribuição por sexo e idade e aos níveis de ALT. Os demais domínios (desvios das intervenções pretendidas, dados ausentes, mensuração dos desfechos e seleção dos resultados reportados) foram classificados como de baixo risco para todos os desfechos avaliados. Consequentemente, o julgamento global foi de "algumas preocupações" para avaliações positivas de prurido, resposta dos níveis séricos de ácidos biliares, ALT, peso, altura, sono e segurança. Embora o demandante empregue a expressão "risco de viés incerto", a categoria correspondente na terminologia da RoB 2 é "algumas preocupações"[23].

A certeza da evidência foi avaliada por desfecho por meio da abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). O demandante classificou como alta a certeza da evidência para resposta dos níveis séricos de ácidos biliares, avaliações positivas de prurido, níveis de ALT, peso, altura, sono e segurança, sem rebaixamento por risco de viés, inconsistência, evidência indireta ou imprecisão. Segundo o dossiê, o pequeno tamanho amostral não justificaria rebaixamento por imprecisão em razão da natureza ultrarrara da PFIC e da capacidade do estudo de detectar diferenças nos desfechos coprimários.

O demandante concluiu que o odevixibate demonstrou eficácia na redução dos níveis séricos de ácidos biliares e do prurido em pacientes pediátricos com PFIC1 ou PFIC2, além de apresentar perfil de segurança considerado adequado. As evidências adicionais foram utilizadas para sustentar a manutenção dos efeitos sobre os níveis de ácidos biliares, o prurido, o crescimento e o sono durante o tratamento prolongado e para sugerir possível redução da necessidade de intervenções cirúrgicas e maior preservação do fígado nativo.

6.2. Avaliação crítica da demanda

O dossiê apresenta componentes metodológicos esperados para uma síntese de evidências em avaliação de tecnologias em saúde, incluindo pergunta estruturada segundo o formato PICO, critérios de elegibilidade, busca em múltiplas bases, seleção e extração dos dados por revisores independentes, avaliação do risco de viés por meio da ferramenta RoB 2 e aplicação da abordagem GRADE. Entretanto, a robustez metodológica é limitada pela discrepância entre a população definida na pergunta e a efetivamente estudada, pela dependência de um único ensaio clínico pequeno e de curta duração e pela ênfase em desfechos intermediários.[23]

A população proposta no dossiê — pacientes com PFIC a partir dos seis meses de idade, sem restrição de subtipo genético — é mais ampla que aquela representada pela evidência direta. O único ensaio clínico randomizado incluído, PEDFIC 1, avaliou exclusivamente pacientes com PFIC1 ou PFIC2, com variantes patogênicas bialélicas em ATP8B1 ou ABCB11, ácidos biliares séricos ≥100 µmol/L, prurido clinicamente significativo e sem doença hepática descompensada, transplante prévio ou planejado[14]. Portanto, os resultados não podem ser extrapolados diretamente para todos os subtipos genéticos de PFIC, adolescentes mais velhos, pacientes com menor gravidade bioquímica ou prurido menos intenso e indivíduos em estágios avançados da doença.[17]

O PEDFIC 1 comparou doses fixas de 40 e 120 mcg/kg/dia, enquanto a bula prevê início com 40 mcg/kg/dia e

Relatório preliminar

escalonamento para 120 mcg/kg/dia apenas diante de resposta insuficiente[21]. Assim, a estratégia sequencial de tratamento proposta para uso clínico não foi avaliada diretamente. Também não houve poder estatístico para comparar as doses entre si; portanto, não é possível concluir equivalência, superioridade ou relação dose–resposta[17].

Embora o placebo tenha sido administrado com manutenção de tratamentos concomitantes, o dossiê não descreve suficientemente sua correspondência com o cuidado usual disponível no SUS, que inclui tratamento sintomático, suporte nutricional e intervenções cirúrgicas quando indicadas. Além disso, houve desequilíbrios basais no uso de rifampicina e ácido ursodesoxicólico, potencialmente relevantes para a interpretação do prurido em uma amostra pequena[14,20]. Os desfechos incluídos são clinicamente relevantes, mas o dossiê não os hierarquiza como críticos ou importantes para a tomada de decisão.[17,23]

O PEDFIC 1 fornece evidência comparativa de apenas 24 semanas, principalmente para prurido e ácidos biliares séricos. Não houve eventos de derivação biliar, transplante ou óbito no período; portanto, o estudo não permite concluir sobre progressão da doença, preservação do fígado nativo, necessidade de transplante ou sobrevida[17]. A restrição da revisão a ECR e revisões sistemáticas foi apropriada para eficácia comparativa, mas insuficiente para responder adequadamente a desfechos de longo prazo em uma doença ultrarrara. A estratégia de busca foi ampla, mas a descrição incompleta das buscas complementares e a inconsistência no número de publicações avaliadas em texto completo limitam a reprodutibilidade e a transparência do processo[23].

O PEDFIC 1 foi um ECR de fase III, duplo-cego e controlado por placebo, que demonstrou, em 24 semanas, redução dos ácidos biliares séricos e melhora do prurido na população estudada[17]. Contudo, os ácidos biliares constituem desfecho intermediário; sua redução não comprova, por si só, redução futura de transplante ou mortalidade. A melhora do prurido deve ser interpretada conforme sua medida no estudo: a análise principal correspondeu à proporção de avaliações diárias positivas, e não à proporção de pacientes respondedores[17].

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para ALT, altura ou peso. Os respectivos intervalos de confiança foram compatíveis com ausência de efeito[17]. Em relação ao sono, foram observadas melhorias em parâmetros específicos relatados pelos cuidadores, como a redução da necessidade de ajuda para adormecer, de consolo e de dormir com o cuidador. Entretanto, a ausência de estimativas comparativas ajustadas completas, acompanhadas dos respectivos intervalos de confiança, para os diferentes parâmetros avaliados, limita a interpretação desses resultados. Como a qualidade de vida não foi mensurada diretamente por instrumento validado, não há base para afirmar benefício nesse domínio.

A frequência global de eventos adversos foi semelhante entre os grupos; entretanto, diarreia ou aumento da frequência das evacuações e eventos considerados relacionados ao tratamento foram mais frequentes com odevixibate. O pequeno número de participantes e o seguimento de 24 semanas limitam a avaliação da segurança a longo prazo.[17]

O PEDFIC 2 e as demais análises de extensão fornecem dados complementares de exposição prolongada, porém são estudos abertos, sem controle concomitante e sujeitos a possível viés de seleção, particularmente entre os

Relatório preliminar

participantes provenientes do PEDFIC 1, uma vez que a inclusão e a permanência no acompanhamento podem estar associadas à resposta clínica e à tolerabilidade ao tratamento inicial[28]. As análises de respondedores e a comparação com controles históricos do registro NAPPED são exploratórias e suscetíveis a confundimento residual. Por isso, não permitem atribuir causalmente ao odevixibate eventual redução da necessidade de derivação biliar ou transplante hepático, diminuição da mortalidade ou aumento da sobrevida com fígado nativo[26].

A referência de Thompson et al. (2024), relativa aos resultados finais da extensão PEDFIC 2, não foi recuperada integralmente[25]. Foi possível confirmar a apresentação de um pôster de congresso, identificado como resumo 5045 no The Liver Meeting 2024, mas não localizar uma publicação completa ou documento que permitisse verificar independentemente todos os resultados transcritos no dossiê. A existência da apresentação é confirmada por divulgação institucional da empresa, mas essa fonte não substitui o acesso ao resumo ou ao pôster original para avaliação da metodologia, dos resultados e de suas limitações[30].

A avaliação do PEDFIC 1 pelo RoB 2 apresentada pelo demandante classificou os desfechos como apresentando "algumas preocupações", principalmente em razão de desequilíbrios basais. Entretanto, o estudo descreve procedimentos adequados de geração da sequência, ocultação da alocação e mascaramento[23]. Embora diferenças nas características iniciais dos participantes possam ocorrer ao acaso em estudos com amostras pequenas, sem necessariamente indicar falhas no processo de randomização, os desequilíbrios observados no uso de tratamentos concomitantes, como rifampicina e UDCA, devem ser considerados na interpretação dos resultados relacionados ao prurido, uma vez que esses medicamentos podem influenciar o controle desse sintoma..

A classificação da certeza da evidência apresentada pelo demandante superestima a certeza da evidência ao classificar todos os desfechos como de alta certeza. Devem ser considerados rebaixamentos por imprecisão, diante do pequeno tamanho amostral, seguimento curto e poucos eventos, e por evidência indireta, pois o estudo incluiu apenas pacientes selecionados com PFIC1 ou PFIC2. Além disso, as tabelas não apresentam elementos essenciais de um resumo dos achados, como estimativas de efeito, intervalos de confiança, número de participantes e justificativas dos julgamentos[23].

Em síntese, há evidência randomizada favorável ao odevixibate para melhora do prurido e resposta dos níveis séricos de ácidos biliares séricos, em curto prazo, exclusivamente na população selecionada do PEDFIC 1: crianças predominantemente pequenas com PFIC1 ou PFIC2, prurido clinicamente significativo, ácidos biliares ≥100 µmol/L e função residual da proteína BSEP14. Persistem incertezas importantes quanto à generalização para todos os pacientes com PFIC, à efetividade estratégia de escalonamento de dose, ao crescimento, à qualidade de vida, à segurança prolongada e aos desfechos clínicos finais, incluindo derivação biliar, transplante hepático, sobrevida com fígado nativo e mortalidade.

6.3. Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS

Relatório preliminar

A pergunta PICO apresentada pelo demandante foi reestruturada pelo NATS, considerando alterações no comparador, nos desfechos e no delineamento dos estudos, conforme é apresentado no apresentado no Quadro 4..

Quadro 4. Pergunta PICOS reestruturada pelo NATS

	Demandante	NATS
População	Pacientes com idade igual ou superior a seis meses com PFIC.	Idem
Intervenção (tecnologia)	Bylvay® (odevixibate).	Idem
Comparação	Sem restrição de comparador	Manejo atual, incluindo medidas sintomáticas e de suporte, como controle do prurido e manejo de complicações biliares hepáticas
Desfechos (*Outcomes*)	Níveis séricos de ácidos biliares, sintomas da PFIC (incluindo prurido), medidas de crescimento, progressão da doença, transplante hepático, sobrevida, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.	Desfechos primários — clinicamente críticos: - Prurido - Crescimento e desenvolvimento - Qualidade de vida - Progressão da doença hepática - Mortalidade Desfechos secundários — importantes ou intermediários: - Concentração sérica de ácidos biliares - Outros sintomas e manifestações da PFIC - Parâmetros bioquímicos de função e lesão hepática - Estado nutricional e absorção de vitaminas lipossolúveis - Segurança e tolerabilidade
Delineamento	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos.

Legenda: PFIC – *Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis* (Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva); * controle do prurido, suporte nutricional, tratamento das complicações da colestase e derivação biliar.

A pergunta estruturada pelo NATS preservou a população: pacientes com PFIC a partir de seis meses de idade e a intervenção de interesse, o odevixibate, mas conferiu maior especificidade ao comparador ao substituir a expressão ampla “sem restrição de comparador” por “manejo atual”. Essa alteração é pertinente uma vez que, no SUS, não foi identificado PCDT específico para a PFIC nem tratamento farmacológico específico modificador da doença incorporado para essa indicação.

Contudo, o comparador deveria ser operacionalmente definido como manejo atual sem odevixibate, pois os pacientes recebem medidas sintomáticas e de suporte, incluindo controle do prurido, suporte nutricional, suplementação de vitaminas lipossolúveis e tratamento das complicações da colestase. Nos casos refratários ou com progressão da doença, a trajetória assistencial pode incluir intervenções de derivação biliar e, em situações de doença hepática avançada, prurido intratável ou falha das demais estratégias, transplante hepático.

Relatório preliminar

Para fins de síntese das evidências, entretanto, é necessário distinguir os cuidados de suporte concomitantes, que integram efetivamente o comparador, das intervenções cirúrgicas realizadas posteriormente, que podem constituir componentes do manejo clínico, tratamentos de resgate ou eventos indicativos de progressão da doença, conforme o desenho e o objetivo de cada estudo[31,32].

Quanto aos desfechos, o demandante apresentou uma relação abrangente, porém sem hierarquização e com alguns domínios genéricos. O NATS os classificou segundo sua relevância clínica em desfechos primários e secundários. A inclusão de estudos observacionais comparativos foi avaliada como justificável diante da raridade da PFIC e da necessidade de avaliar eventos de longo prazo pouco captados pelos ensaios randomizados, desde que seus resultados sejam analisados separadamente e interpretados considerando o risco de confundimento residual e as demais limitações inerentes ao desenho não randomizado. Na consulta ao *COMET Initiative*, não foi identificado mínimo básico de desfechos específico para PFIC[33].

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: *Cochrane Library*, MEDLINE via PubMed, LILACS e Embase. A busca foi conduzida em julho de 2026, sem restrições quanto ao idioma, comparador, desfecho ou delineamento do estudo. As estratégias de busca completas, os termos utilizados e o número de registros recuperados em cada base estão apresentados no Apêndice 2.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas por um revisor independente. Na primeira etapa, procedeu-se à triagem dos registros por meio da leitura de títulos e resumos, utilizando-se a plataforma Rayyan QCRI®. Na segunda etapa, as publicações potencialmente elegíveis foram avaliadas em texto completo.

As buscas identificaram 448 registros, dos quais 114 foram excluídos por duplicidade. Após a remoção das duplicatas, 334 registros foram avaliados por títulos e resumos, sendo três publicações selecionadas para leitura em texto completo. Ao final do processo de elegibilidade, foi incluída uma publicação, correspondente a um estudo, que atendeu integralmente aos critérios estabelecidos na pergunta PICOS e foi incluída na síntese principal. O processo de identificação, triagem, avaliação da elegibilidade e inclusão dos estudos está apresentado na **Figura 1**.

Relatório preliminar

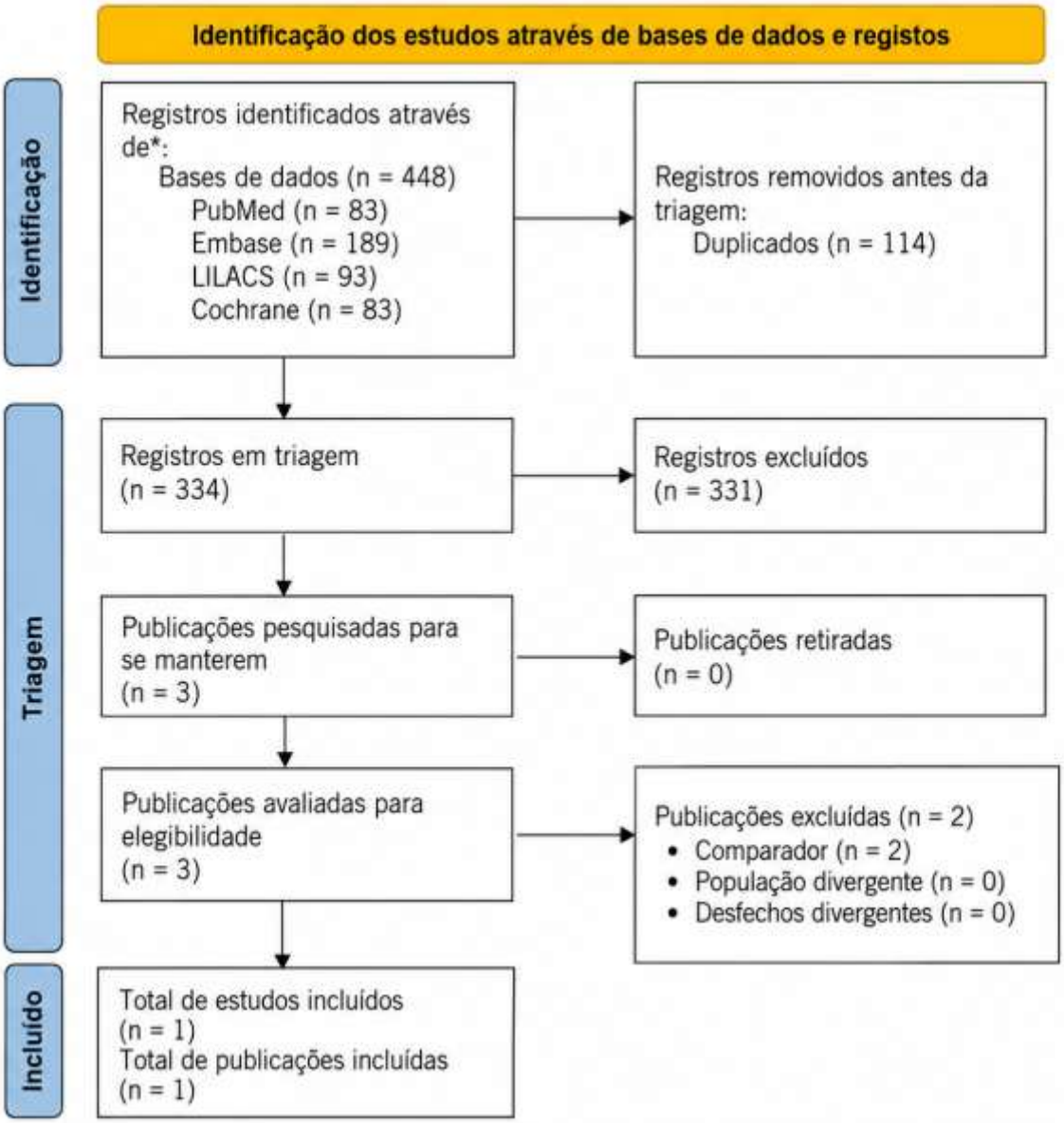


Figura 1. Fluxograma do processo de elegibilidade

Fonte: elaborado pelo NATS

O estudo incluído pelo demandante (Thompson et al., 2022)[17] também foi identificado e incluído pelo NATS durante o processo de seleção das evidências. Adicionalmente, com o objetivo de complementar a síntese da evidência disponível, o NATS considerou dois estudos como evidências complementares: o estudo de extensão de braço único PEDFIC 2[28] e um estudo observacional de mundo real (Di Giorgio et al. 2025)[34], este último não incluído nas análises complementares do demandante. Ambos os estudos não atenderam integralmente aos critérios de elegibilidade estabelecidos na pergunta PICOS, por não apresentarem grupo comparador concorrente. Dessa forma, seus resultados foram considerados exclusivamente como evidências complementares, não integrando a síntese principal de eficácia comparativa. Mais detalhes sobre o processo de seleção dos estudos estão apresentados no **Apêndice 2**. Os estudos

excluídos na etapa de avaliação por texto completo, bem como as respectivas justificativas para exclusão, encontram-se descritos no **Apêndice 4**.

6.4. Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS

O NATS incluiu na síntese principal o estudo de Thompson et al. (2022; PEDFIC 1)[17], por ser o único ensaio clínico randomizado que respondeu diretamente à pergunta de pesquisa, ao comparar odevixibate com placebo. Trata-se de ECR fase III, multicêntrico, duplo-cego, com 24 semanas de duração, que randomizou 62 pacientes pediátricos na proporção 1:1:1 para odevixibate 40 mcg/kg/dia, odevixibate 120 mcg/kg/dia ou placebo. O comparador correspondeu a placebo equivalente ao medicamento em investigação, administrado no contexto de manutenção dos tratamentos de suporte previamente utilizados e estáveis; os medicamentos como UDCA, rifampicina e anti-histamínicos eram permitidos quando empregados em dose estável por, no mínimo, quatro semanas antes da inclusão, sem mudanças planejadas durante o estudo. As principais características dos estudos incluídos estão descritas no **Quadro 5**.

Foram elegíveis pacientes ambulatoriais de 6 meses a 18 anos, com diagnóstico clínico e confirmação genética de PFIC1 ou 2, decorrente de mutações patogênicas bialélicas em *ATP8B1* ou *ABCB11*, respectivamente; concentração de ABS ≥ 100 µmol/L; história de prurido significativo; e escore médio de coçadura observado por cuidadores ≥2 nos 14 dias anteriores à randomização. Também era necessário que os cuidadores ou os pacientes com idade ≥8 anos concordassem em registrar os sintomas em diário eletrônico. Foram excluídos pacientes com mutações em *ABCB11* preditivas de ausência completa de proteína BSEP funcional, outras etiologias de doença hepática ou colestase, condições que interferissem no metabolismo dos ácidos biliares, diarreia crônica, infecção clinicamente relevante, doença renal crônica, cirurgia de desvio biliar recente, transplante hepático prévio ou programado, doença hepática descompensada, prurido de causa não relacionada à PFIC, uso recente de produtos experimentais ou de inibidores do IBAT sem resposta prévia. Também foram excluídos pacientes com alterações laboratoriais indicativas de maior gravidade hepática, incluindo *International Normalized Ratio* (INR) >1,4, ALT marcadamente elevada ou bilirrubina total >10 vezes o limite superior da normalidade.

Adicionalmente, o NATS incluiu dois estudos de braço único como evidência complementar, os quais não atendiam integralmente à PICO por não apresentarem grupo comparador concorrente. O estudo PEDFIC 2, publicado por Thompson et al. (2023)[28], foi uma extensão aberta, de braço único, com período de tratamento planejado de 72 semanas. Na análise interina, foram incluídos 69 pacientes: 53 provenientes do PEDFIC 1 e 16 novos participantes com PFIC de diferentes subtipos. Todos receberam odevixibate 120 mcg/kg/dia, com possibilidade de redução para 40 mcg/kg/dia por tolerabilidade. A publicação apresentou resultados até a semana 24 da extensão, correspondendo a até 48 semanas de exposição cumulativa ao odevixibate para os participantes previamente tratados no PEDFIC 1, contribuindo principalmente com dados de manutenção dos efeitos sobre prurido e ácidos biliares séricos, crescimento e segurança.

O estudo de Di Giorgio et al. (2025)[34] consistiu em estudo prospectivo, multicêntrico, de mundo real, realizado na

Relatório preliminar

Itália no contexto de programa de acesso expandido. Foram incluídos 24 pacientes com diagnóstico genético de PFIC, idade entre 0 e 28 anos, peso superior a 5 kg e ABS acima de duas vezes o limite superior da normalidade; a coorte abrangeu formas clássicas (PFIC1, PFIC2 e PFIC3) e subtipos mais raros da doença (PFIC4, PFIC5, PFIC6 e PFIC9). Os participantes receberam inicialmente odevixibate 40 mcg/kg/dia, com escalonamento para 120 mcg/kg/dia após três meses em caso de resposta insuficiente. O seguimento foi de seis meses, com avaliação mensal de parâmetros laboratoriais, prurido pelo instrumento *Physician Global Impression of Symptom* e eventos adversos. Esse estudo complementa a evidência ao apresentar a experiência de uso em condições de prática clínica, porém seus resultados devem ser interpretados com cautela, em razão da ausência de comparador, do pequeno tamanho amostral e do seguimento limitado.

Relatório preliminar

Quadro 5. Principais características do estudo incluído pelo NATS e demandante

Tipo de estudo	Autor	Desenho do estudo / tempo de avaliação	População / N	Intervenção / comparador	Desfechos
Estudo pivotal	Thompson et al. 2022[17]	Ensaio clínico fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (PEDFIC 1), com três grupos paralelos. Tempo de tratamento: até 24 semanas.	Crianças e adolescentes ambulatoriais de 0,5 a 18 anos com PFIC1 ou PFIC2 geneticamente confirmada, prurido significativo e ABS≥100 µmol/L. N = 62; mediana de idade: 3,2 anos (intervalo: 0,5-15,9). PFIC1: 12 (19%); PFIC2: 50 (81%).	I: odevixibate oral, 40 mcg/kg/dia (n=23) ou 120 mcg/kg/dia (n=19), uma vez ao dia por até 24 semanas. C: placebo oral, uma vez ao dia (n=20). Permitidos, se estáveis: ácido ursodesoxicólico, rifampicina e anti-histamínicos.	<u>Primários:</u> Proporção de avaliações positivas de prurido, conforme instrumento ObsRO PRUCISION, ao longo de 24 semanas; resposta de ABS em jejum na semana 24 (redução ≥70% em relação ao basal ou concentração ≤70 µmol/L). <u>Secundários:</u> Alteração em ácidos biliares séricos, ALT e crescimento nas semanas 12 e 24; resposta de prurido e parâmetros de sono relacionados ao prurido; interrupção cirúrgica/transplante hepático. <u>Segurança:</u> Eventos adversos emergentes do tratamento, exame físico, sinais vitais e ultrassonografia abdominal.

Legenda: PFIC – *Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis* (Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva)

Relatório preliminar

6.5. Risco de viés dos estudos selecionados realizado pelo NATS

O risco de viés foi avaliado por desfecho utilizando a versão RoB 2[29] para ensaios clínicos randomizados de grupos paralelos. A aplicação dessa ferramenta restringiu-se ao estudo PEDFIC 1[17]. Os estudos PEDFIC 2[28] e Di Giorgio et al. (2025)[34] não foram avaliados pelo RoB 2, por não serem ensaios clínicos randomizados. Ambos apresentaram delineamentos não comparativos, sem grupo controle concorrente, e foram considerados apenas como evidências complementares. Para cada desfecho e tempo de seguimento, foram examinados cinco domínios: (1) viés no processo de randomização; (2) viés devido a desvios das intervenções pretendidas; (3) viés devido aos dados incompletos dos desfechos; (4) viés na mensuração do desfecho; e (5) viés na seleção do resultado relatado.

Para a análise, foram consultados o artigo principal de Thompson et al. 2022[17] e o plano estatístico do estudo registrado no ClinicalTrials.gov, sob o identificador NCT03566238. O julgamento global foi obtido conforme o algoritmo do instrumento: baixo risco quando todos os domínios são de baixo risco; algumas preocupações quando pelo menos um domínio apresenta algumas preocupações, sem domínio de alto risco; e alto risco quando há pelo menos um domínio de alto risco ou múltiplas preocupações que reduzem a confiança no resultado.

A avaliação considerou conjuntamente os participantes alocados às doses de 40 e 120 mcg/kg/dia de odevixibate, totalizando 42 participantes no grupo intervenção, em comparação com 20 participantes alocados ao placebo. Essa abordagem foi adotada por ser coerente com a pergunta de pesquisa, que contempla o efeito global do odevixibate nas diferentes doses estudadas.

O principal problema identificado foi a incompletude dos dados de eficácia. Quarenta e nove dos 62 participantes (79%) completaram as 24 semanas; 13 participantes interromperam o tratamento antes desse período, sendo 11 encaminhados precocemente para a extensão aberta e dois por não adesão ou incapacidade de comparecimento e evento adverso. Os motivos de parte dessas interrupções podem estar relacionados ao estado clínico ou à resposta ao tratamento, razão pela qual o domínio 3 foi geralmente classificado como ‘algumas preocupações’ para os desfechos de eficácia. A imputação dos dados e as análises de sensibilidade reduziram, mas não eliminaram, essa incerteza.

De forma global, os desfechos de eficácia — incluindo prurido, resposta e concentração de ácidos biliares séricos, crescimento, parâmetros de sono e marcadores bioquímicos ou de gravidade hepática — foram classificados como apresentando algumas preocupações. Os eventos adversos emergentes do tratamento e a ocorrência de interrupção cirúrgica da circulação entero-hepática ou transplante hepático foram classificados como de baixo risco de viés.

Os domínios relacionados ao processo de randomização, aos desvios das intervenções pretendidas, à mensuração dos desfechos e à seleção do resultado relatado foram classificados como de baixo risco. Essa avaliação considerou a utilização de sequência aleatória computadorizada, estratificação por tipo de PFIC e faixa etária, randomização em blocos, sistema interativo de resposta web, mascaramento dos participantes e investigadores, uso de instrumentos estruturados para a mensuração de prurido e sono e definição prévia dos desfechos no protocolo ou plano estatístico (**Figura 2**).

Relatório preliminar

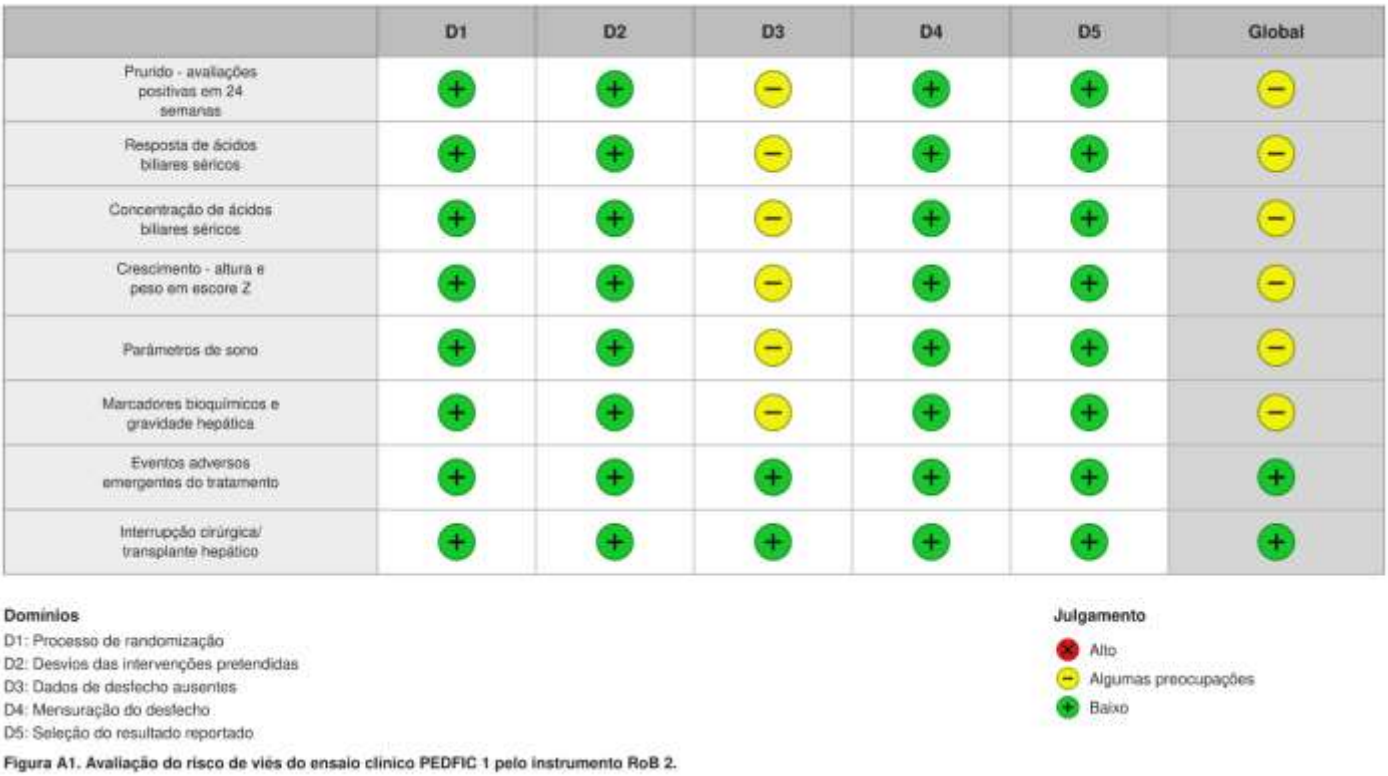


Figura 2. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico PEDFIC 1 pelo instrumento RoB 2.
Fonte: elaborado pelo NATS

6.6. Síntese dos resultados

6.6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

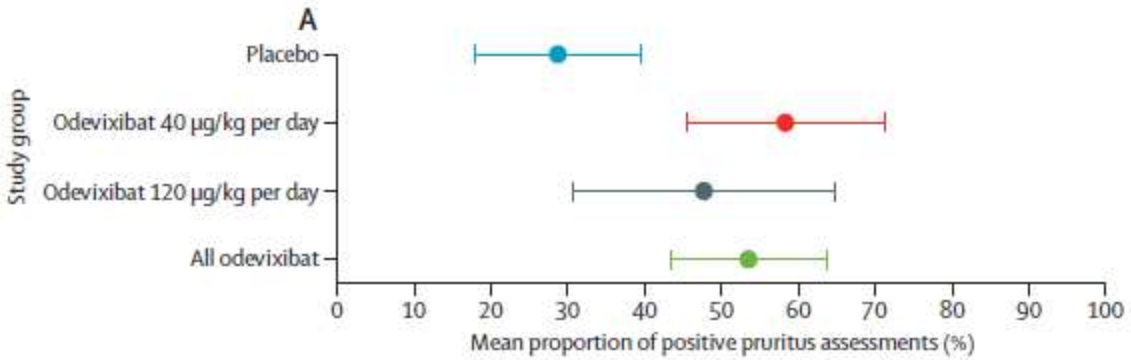
Os resultados foram organizados segundo os efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia, seguidos de uma apreciação descritiva do balanço entre esses efeitos. O estudo de Thompson et al. (2022), correspondente ao ensaio PEDFIC 1, constituiu a principal fonte de evidência comparativa. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de fase III, multicêntrico e com 24 semanas de duração, que incluiu 62 pacientes pediátricos com PFIC tipo 1 ou tipo 2, randomizados para odevixibate 40 mcg/kg/dia (n=23), odevixibate 120 mcg/kg/dia (n=19) ou placebo (n=20)[17]. As evidências de Thompson et al. (2023), referentes ao estudo de extensão aberta PEDFIC 2[28], e de Di Giorgio et al.[34], estudo prospectivo multicêntrico de vida real, foram consideradas evidências complementares, em razão da ausência de comparador concorrente e das características observacionais ou abertas desses delineamentos.

Prurido

No estudo pivotal de Thompson et al. (2022)[17], o desfecho primário relacionado ao prurido foi a proporção de avaliações positivas de prurido ao longo de 24 semanas, definida a partir do instrumento PRUCISION ObsRO, com escore de coçar igual ou inferior a 1 ou redução de pelo menos 1 ponto em relação à linha de base. A proporção média ajustada de avaliações positivas foi de 55% no grupo combinado de odevixibate, em comparação com 30% no grupo placebo,

correspondendo a diferença média ajustada de 25,0 pontos percentuais (IC95%: 8,5 a 41,5; p=0,0038). Nos grupos que receberam 40 e 120 mcg/kg/dia, as proporções foram de 58% e 52%, respectivamente, com diferenças estatisticamente significativas em relação ao placebo (**Figura 3**).

A redução média do escore mensal de prurido nas semanas 21 a 24, em relação ao valor basal, foi de -1,11 ponto com odevixibate e de -0,25 ponto com placebo, com diferença média ajustada entre os grupos de -0,68 ponto (IC95% -1,25 a -0,11; p=0,020). Além disso, 18 dos 42 pacientes tratados com odevixibate (43%) apresentaram mudança clinicamente significativa do escore de prurido na semana 24, em comparação com 2 de 19 pacientes (11%) no grupo placebo. A melhora foi observada a partir da quarta semana de tratamento.



	Model-adjusted mean (SE) proportion of positive pruritus assessments (%)	p value (odevixibat *vs* placebo)
Placebo	30% (SE 9)	..
Odevixibat 40 µg/kg per day	58% (SE 9)	0·0032
Odevixibat 120 µg/kg per day	52% (SE 9)	0·033
All odevixibat	55% (SE 8)	0·0038

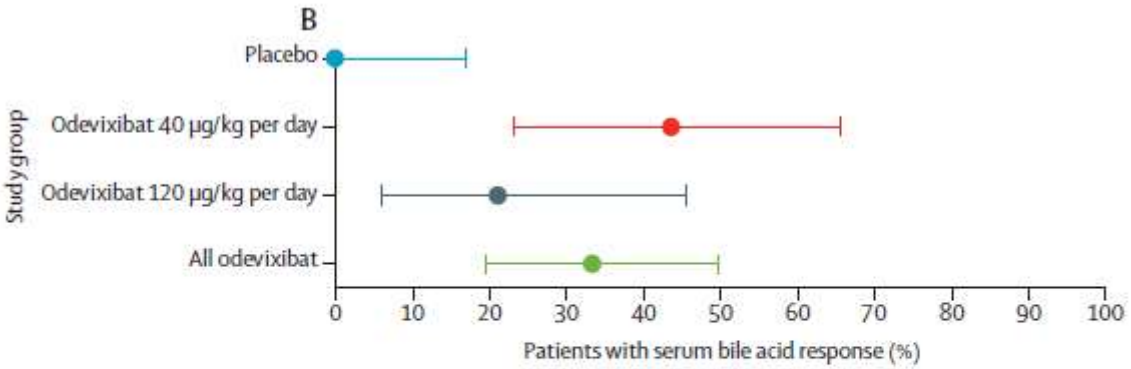
Figura 3. Proporção média de avaliações positivas de prurido (%) – pacientes PFIC

Fonte: Extraído de Thompson et al. 2022[17]

<u>Ácidos biliares séricos</u>

A resposta das concentrações séricas de ácidos biliares (ABS) foi definida como redução de pelo menos 70% em relação à linha de base ou concentração igual ou inferior a 70 µmol/L na semana 24. Essa resposta foi observada em 14 de 42 pacientes (33%) no grupo combinado de odevixibate e em nenhum dos 20 pacientes que receberam placebo. A diferença ajustada entre os grupos foi de 30,7 pontos percentuais (IC95% 12,6 a 48,8; p=0,0030). Nos grupos de 40 e 120 mcg/kg/dia, a resposta ocorreu em 10 de 23 pacientes (43%) e em 4 de 19 pacientes (21%), respectivamente (**Figura 4**).

A redução dos ABS foi observada a partir da quarta semana. Nas semanas 22 a 24, a variação média em relação à linha de base foi de -114,3 µmol/L (DP 173,9) no grupo odevixibate e de +13,1 µmol/L (DP 96,4) no grupo placebo. A diferença média ajustada na alteração dos ABS foi de -120,0 µmol/L (IC95% -194,3 a -45,7; p=0,0022). Na semana 12, a diferença média ajustada também foi estatisticamente significativa, de -106,7 µmol/L (IC95% -177,7 a -35,6; p=0,0040).



	Patients with serum bile acid response, n/N (%, 95% CI)	p value (odevixibat *vs* placebo)
Placebo	0/20 (0%, 95% CI 0–17)	..
Odevixibat 40 µg/kg per day	10/23 (43%, 95% CI 23–66)	0·0006
Odevixibat 120 µg/kg per day	4/19 (21%, 95% CI 6–46)	0·035
All odevixibat	14/42 (33%, 95% CI 20–50)	0·0030

Figura 4. Pacientes com resposta dos ABS (%) – pacientes PFIC

Fonte: Extraído de Thompson et al. 2022[17]

Crescimento, sono e outros marcadores clínicos

- Crescimento e peso

Os escores de crescimento apresentaram variações pequenas durante as 24 semanas. A alteração média do escore Z de estatura foi de 0,03 com odevixibate e de -0,16 com placebo na semana 24, enquanto a alteração do escore Z de peso foi de 0,22 e 0,10, respectivamente. As diferenças ajustadas entre os grupos não foram estatisticamente significativas para estatura ou peso na semana 12 ou na semana 24. Portanto, o estudo não demonstrou diferença comparativa estatisticamente significativa nesses desfechos durante o período de acompanhamento.

Na análise ajustada, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre odevixibate e placebo:

- Estatura na semana 12: diferença ajustada de 0,04 escore Z (IC95% −0,22 a 0,31; p=0,74);
- Estatura na semana 24: diferença ajustada de 0,24 escore Z (IC95% −0,05 a 0,53; p=0,10);
- Peso na semana 12: diferença ajustada de 0,02 escore Z (IC95% −0,17 a 0,20; p=0,85);
- Peso na semana 24: diferença ajustada de 0,18 escore Z (IC95% −0,08 a 0,44; p=0,17).

Embora os valores pontuais na semana 24 tenham favorecido o odevixibate, os intervalos de confiança incluíram a possibilidade de ausência de diferença entre os grupos. Portanto, não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa no crescimento ou no peso durante as 24 semanas de tratamento.

Relatório preliminar

- Melhora do sono

O estudo PEDFIC 1 avaliou parâmetros relacionados ao sono como desfechos secundários e exploratórios, em crianças com PFIC1 ou PFIC2 randomizadas para odevixibate ou placebo durante 24 semanas. O sono não constituiu um desfecho primário, e o estudo não apresentou cálculo amostral específico para detectar diferenças nesse domínio. Portanto, os resultados devem ser interpretados como evidência complementar da eficácia, e não como confirmação independente de benefício sobre o sono.

Os dados foram obtidos principalmente por meio de informações fornecidas pelos cuidadores, registradas em diário eletrônico. Entre os parâmetros avaliados pelos cuidadores, foram considerados a proporção de dias em que a criança necessitou de ajuda para adormecer, precisou ser acalmada ou consolada, dormiu com o cuidador, apresentou sangramento associado ao ato de coçar ou utilizou medicamentos para induzir o sono, além do número de despertares e da intensidade do cansaço, mensurada em escala de 0 a 4. Adicionalmente, os pacientes com idade igual ou superior a oito anos puderam relatar diretamente a dificuldade para iniciar e manter o sono, a proporção de dias em que despertaram durante a noite e a intensidade do cansaço..

Nas avaliações baseadas no relato dos cuidadores, observaram-se melhorias em parâmetros relacionados ao sono. Nas semanas 21 a 24, a variação média na proporção de dias em que o paciente necessitou de ajuda para adormecer foi de -43% com odevixibate e de -3% com placebo; para a necessidade de ser acalmado, de -44% e -8%; e para dormir com o cuidador, de -42% e -5%, respectivamente. Esses resultados foram apresentados como desfechos secundários e foram obtidos a partir de medidas reportadas por cuidadores.

Essa abordagem apresenta a vantagem de realizar avaliações repetidas e próximas da ocorrência dos sintomas. Entretanto, os instrumentos empregados não correspondem a uma avaliação abrangente e validada da qualidade do sono, como duração total do sono, latência, eficiência ou despertares. Os itens avaliados refletem predominantemente a interferência do prurido e a necessidade de assistência do cuidador durante o período noturno.

A principal limitação é que os autores enfatizaram comparações entre mudanças médias dentro dos grupos, sem apresentar, no texto principal, estimativas ajustadas completas da diferença entre os grupos para cada parâmetro de sono, acompanhadas dos respectivos intervalos de confiança e valores de p. Consequentemente, não é possível determinar, apenas com os resultados destacados no artigo, a precisão estatística de cada diferença.

Os resultados relacionados ao sono foram apresentados predominantemente para o grupo odevixibate agregado, sem demonstração consistente de gradiente entre 40 e 120 mcg/kg/dia. Portanto, o estudo não permite concluir que o efeito sobre o sono seja dose-dependente.

- Alanina aminotransferase (ALT)

Quanto à ALT, a variação média na semana 24 em relação ao valor basal foi de -26,7 U/L no grupo odevixibate e

Relatório preliminar

de 3,7 U/L no grupo placebo. A diferença média ajustada foi de -14,8 U/L (IC95% -45,1 a 15,4; p=0,33).

No estudo de Thompson et al. (2022), foram observadas reduções numéricas da ALT no grupo odevixibate em comparação ao placebo nas semanas 12 e 24. Entretanto, as diferenças ajustadas entre os grupos não foram estatisticamente significativas. A interpretação é limitada pela diferença nos valores basais de ALT, pela elevada variabilidade individual, pelo pequeno tamanho amostral e pela exclusão de pacientes com alterações hepáticas graves. Além disso, a ALT é um marcador bioquímico de lesão hepatocelular e não constitui, isoladamente, medida de fibrose, função hepática, progressão da doença ou necessidade de transplante. Portanto, os resultados não demonstram benefício conclusivo do odevixibate sobre a ALT ou sobre a evolução hepática clínica no período avaliado.

- Interrupção cirúrgica/transplante hepático

A interrupção cirúrgica da circulação entero-hepática e o transplante hepático foram considerados desfechos secundários no estudo de Thompson et al. (2022)[17]. Entretanto, nenhum dos 62 participantes foi submetido a esses procedimentos durante as 24 semanas de acompanhamento. Embora os autores tenham discutido que a redução do prurido e dos ácidos biliares séricos poderia, teoricamente, reduzir a necessidade de derivação biliar ou retardar o transplante hepático, essa possibilidade não foi diretamente demonstrada no ensaio clínico. Assim, o estudo não fornece estimativas comparativas sobre a redução desses eventos.

6.6.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

No estudo de Thompson et al. (2022)[17], a segurança foi avaliada durante o período duplo-cego de 24 semanas por meio do registro de eventos adversos emergentes do tratamento, incluindo sua intensidade, gravidade, relação com o tratamento, interrupções ou descontinuações, além do acompanhamento de parâmetros laboratoriais, alterações hepáticas e vitaminas lipossolúveis. Os eventos foram codificados segundo o MedDRA, e a análise foi realizada entre os pacientes que receberam pelo menos uma dose do tratamento.

A exposição foi semelhante entre os grupos, com mediana de 23,9 semanas no grupo odevixibate e 23,7 semanas no grupo placebo, o que favorece a comparação da frequência de eventos durante o período avaliado. Entretanto, o tamanho amostral foi reduzido, com apenas 42 pacientes expostos ao odevixibate e 20 ao placebo, limitando a capacidade de identificar diferenças em eventos raros ou graves.

A ocorrência de pelo menos um evento adverso emergente do tratamento (TEAE) foi semelhante entre os grupos: 35 de 42 pacientes (83%) no grupo odevixibate e 17 de 20 (85%) no grupo placebo. No grupo odevixibate, 19 pacientes (45%) apresentaram eventos leves, 13 (31%) eventos moderados e 3 (7%) eventos severos. No grupo placebo, esses eventos ocorreram em 6 (30%), 9 (45%) e 2 (10%) pacientes, respectivamente.

Eventos adversos sérios ocorreram em três pacientes (7%) tratados com odevixibate e em cinco pacientes (25%)

Relatório preliminar

tratados com placebo. Contudo, nenhum evento adverso sério foi considerado relacionado ao tratamento. Também não foram observados óbitos, eventos relacionados à descompensação hepática ou eventos adversos sérios relacionados ao odevixibate. Um evento adverso levou à descontinuação do odevixibate, correspondente a 1 paciente (2%), em razão de diarreia. Não houve descontinuações por eventos adversos no grupo placebo. Também foram relatadas interrupções temporárias do tratamento relacionadas a elevações de bilirrubina, ALT e AST em alguns pacientes tratados com odevixibate, embora não tenham sido realizadas reduções de dose.

Eventos considerados relacionados ao tratamento pelo investigador ocorreram em 14 pacientes (33%) do grupo odevixibate e em 3 (15%) do grupo placebo. Entre os eventos relacionados ao odevixibate, destacaram-se alterações de ALT, AST e bilirrubina, além de diarreia ou aumento da frequência evacuatória. Os eventos mais frequentes foram: diarreia ou evacuações frequentes: 31% com odevixibate *versus* 10% com placebo; febre: 29% *versus* 25%; infecção de vias aéreas superiores: 19% *versus* 15%; vômitos: 17% *versus* 0%; aumento da ALT: 14% *versus* 5%; aumento da bilirrubina total: 12% *versus* 10%.

Eventos adversos relacionados ao fígado ocorreram em 26% dos pacientes tratados com odevixibate e em 20% dos pacientes que receberam placebo. Também foram observadas alterações relacionadas às vitaminas lipossolúveis, mas não foram identificadas deficiências novas ou agravadas refratárias à suplementação recomendada.

6.6.3. Evidências adicionais

Como complemento à síntese principal, fundamentada no ECR PEDFIC 1, foram considerados dois estudos como evidências complementares: Thompson et al. (2023)[28], correspondente à análise interina do estudo de extensão aberta PEDFIC 2, e Di Giorgio et al. (2025)[34], estudo prospectivo multicêntrico de uso em vida real. Os resultados desses estudos ampliam a descrição da resposta ao tratamento e da segurança, mas não substituem a evidência comparativa do PEDFIC 1, uma vez que não apresentaram grupo controle concorrente e estão sujeitos a limitações inerentes a estudos abertos ou observacionais.

Thompson et al. (2023) - PEDFIC 2[28]

Thompson et al. (2023) apresentaram resultados interinos de um estudo de extensão aberto, de braço único, com 69 pacientes tratados com odevixibate 120 mcg/kg/dia. A coorte 1A incluiu 34 pacientes provenientes do grupo odevixibate do PEDFIC 1, a coorte 1B incluiu 19 pacientes previamente tratados com placebo e a coorte 2 incluiu 16 pacientes novos, com diferentes tipos de PFIC. Na data de corte, 64 de 69 pacientes (93%) permaneciam em tratamento. A exposição mediana ao odevixibate foi de 43,1 semanas na coorte 1A, 36,1 semanas na coorte 1B e 19,4 semanas na coorte 2.

Na coorte 1A, a alteração média dos ABS entre a linha de base do PEDFIC 1 e as semanas 22 a 24 do PEDFIC 2 foi de -201 µmol/L (EP 38; p<0,0001; IC95% -281 a -121), considerando 21 pacientes com dados disponíveis. Nas coortes 1B

Relatório preliminar

e 2, as alterações médias desde o início do odevixibate até as semanas 22 a 24 foram de -144 µmol/L (EP 49) e -104 µmol/L (EP 39), respectivamente. A proporção média de avaliações positivas de prurido nas primeiras 24 semanas do PEDFIC 2 foi de 33% na coorte 1A, 56% na coorte 1B e 62% na coorte 2. Entre os pacientes da coorte 1A, a mudança média do escore mensal de prurido entre a linha de base do PEDFIC 1 e as semanas 21 a 24 do PEDFIC 2 foi de -1,6 ponto (EP 0,2; p<0,0001).

Na coorte 1A, considerando o período entre a linha de base do PEDFIC 1 e a semana 24 do PEDFIC 2, a resposta dos ABS ocorreu em 18 de 33 pacientes (55%) segundo critérios publicados e em 18 de 34 (53%) segundo os critérios do PEDFIC 1. Entre os pacientes que iniciaram odevixibate no PEDFIC 2, considerando conjuntamente as coortes 1B e 2, a resposta dos ABS foi observada em 6 de 22 pacientes (27%) segundo os critérios publicados e em 11 de 31 pacientes (36%) segundo os critérios estabelecidos no PEDFIC 1. Os diferentes denominadores correspondem às populações analisadas conforme cada definição de resposta, não representando os tamanhos individuais das coortes.. Na coorte 1A, as alterações médias dos escores Z de estatura e peso foram de 0,4 ponto para ambos os desfechos na semana 24 em relação à linha de base do PEDFIC 1, com significância estatística nos testes de uma amostra. Também foram descritas melhorias em parâmetros de sono nas três coortes.

Durante o período avaliado, dois de 69 pacientes (3%), ambos da coorte 1B e com PFIC2, foram submetidos a procedimentos por ausência de melhora do prurido: um realizou desvio biliar cirúrgico na semana 37 e outro realizou transplante hepático eletivo na semana 19. Em análise ad hoc de dados agrupados, com acompanhamento atualizado até 31 de janeiro de 2022, nenhum paciente que atendesse aos critérios de resposta dos ABS ou de redução de pelo menos 1 ponto no escore de prurido no sexto mês havia sido submetido a transplante durante o seguimento de até três anos. Esse achado foi apresentado como associação descritiva, não permitindo inferir efeito causal sobre a sobrevida com fígado nativo.

Os TEAE ocorreram em 50 de 69 pacientes (72%), sendo 45 pacientes com eventos de intensidade leve ou moderada. Os eventos mais frequentes foram infecção de vias aéreas superiores, em 14 pacientes (20%), febre, em 13 (19%), tosse, em 10 (15%), aumento da bilirrubina, em 9 (13%), e diarreia, em 8 (12%). Quatro pacientes (6%) apresentaram eventos adversos sérios; todos foram considerados não relacionados ao tratamento, e não ocorreram óbitos. Três pacientes (4%) descontinuaram por eventos adversos, nenhum considerado relacionado ao odevixibate. Houve três reduções de dose por elevação de transaminases e/ou bilirrubina ou por constipação. Não foi identificada deficiência de vitaminas lipossolúveis nova ou agravada e refratária à suplementação.

Di Giorgio et al. (2025) - experiência de vida real[34]

Di Giorgio et al. (2025) realizaram um estudo prospectivo, multicêntrico, de experiência em vida real, com 24 pacientes com PFIC tratados com odevixibate por até seis meses. A mediana de idade foi de 6,6 anos; 16 pacientes (67%) apresentavam PFIC clássica, incluindo PFIC1, PFIC2 ou PFIC3, e 8 (33%) apresentavam formas menos frequentes, incluindo

Relatório preliminar

PFIC4, PFIC5, PFIC6 e PFIC9. Vinte e dois pacientes (92%) apresentavam prurido no início do estudo. Dezenove pacientes iniciaram o tratamento com 40 mcg/kg/dia e cinco com 120 mcg/kg/dia; sete dos 19 pacientes que iniciaram com 40 mcg/kg/dia tiveram escalonamento de dose durante o acompanhamento.

Após seis meses, a mediana das concentrações séricas de ácidos biliares reduziu de 317,1 µmol/L (intervalo 82,3 a 369,0) para 45,6 µmol/L (intervalo 7,2 a 120,0; p<0,001). Dezoito de 24 pacientes (75%) atingiram resposta bioquímica, definida como redução superior a 70% ou concentração inferior a 70 µmol/L. A média do escore de impressão global do prurido avaliado pelo médico diminuiu em1,7 ponto, e 73% dos pacientes foram classificados como respondedores de prurido. A redução do prurido apresentou correlação estatisticamente significativa com a redução dos ABS. Entre os sete pacientes que tiveram escalonamento de dose, quatro apresentaram redução adicional dos ABS e melhora do prurido.

Seis pacientes (25%) não apresentaram resposta aos critérios de resposta bioquímica Ao final do estudo, quatro desses pacientes, todos com PFIC2, estavam em lista de esperapara transplante hepático. Em relação ao crescimento, as medianas de peso e estatura aumentaram numericamente entre a linha de base e seis meses, mas as alterações dos escores Z de peso e estatura não foram estatisticamente significativas. Esses achados devem ser interpretados no contexto do pequeno tamanho amostral, do curto seguimento e da ausência de grupo comparador.

Não foram registrados eventos adversos graves. Diarreia e dor abdominal transitórias ocorreram em 4 de 24 pacientes (17%), e náusea ou perda de apetite foram relatadas em um paciente. Os sintomas resolveram-se espontaneamente em até três meses. Deficiência de vitaminas lipossolúveis foi observada em parte dos pacientes, mas não foi considerada relacionada ao odevixibate pelos investigadores. Em conjunto, o estudo fornece dados descritivos de efetividade e tolerabilidade em subtipos de PFIC e em condições de prática clínica, sem permitir comparação direta com a evolução sem tratamento ou com outras estratégias terapêuticas.

6.6.4. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

No ensaio PEDFIC 1, os efeitos desejáveis observados com odevixibate se concentraram na redução do prurido e dos ABS, desfechos diretamente relacionados às manifestações clínicas e bioquímicas da PFIC. A diferença comparativa foi estatisticamente significativa para a proporção de avaliações positivas de prurido, para a mudança do escore de prurido e para a resposta dos ABS. Também foram descritas melhorias em parâmetros de sono relatados pelos cuidadores[17]. Esses achados foram parcialmente apoiados pelos estudos adicionais: no PEDFIC 2, foram observadas reduções dos ABS e do escore de prurido durante o acompanhamento aberto, enquanto, no estudo prospectivo de Di Giorgio et al. (2025), 75% dos pacientes atingiram resposta dos ABS e 73% foram classificados como respondedores de prurido após seis meses. Entretanto, esses resultados devem ser interpretados como evidência complementar e descritiva, pois ambos os estudos não apresentaram grupo controle concorrente[28,34].

Em contrapartida, não foram demonstradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para os escores de estatura, peso ou alteração da ALT durante as 24 semanas, e não ocorreram procedimentos de desvio biliar

Relatório preliminar

ou transplante hepático no período randomizado do estudo PEDFIC 1[17]. Nos estudos adicionais, foram observados dois procedimentos entre os 69 participantes do PEDFIC 2: um desvio biliar cirúrgico e um transplante hepático eletivo, ambos realizados em pacientes com ausência de melhora do prurido. Além disso, quatro pacientes do estudo de Di Giorgio et al. que não responderam aos critérios bioquímicos estavam listados para transplante hepático ao final de seis meses. Esses achados não permitem concluir que o odevixibate reduza a necessidade de derivação biliar ou transplante, uma vez que não houve comparação com a evolução sem tratamento e os eventos podem refletir a progressão da doença ou a ausência de resposta individual[28,34].

No estudo PEDFIC 1, a ocorrência global de eventos adversos foi semelhante entre os grupos, com predomínio de eventos leves ou moderados. No grupo odevixibate, foram observadas maiores frequências numéricas de diarreia ou evacuações frequentes, vômitos, aumento de ALT e eventos considerados relacionados ao tratamento[17]. Nos estudos adicionais, o perfil de segurança permaneceu predominantemente favorável, mas foram identificados eventos gastrointestinais e alterações laboratoriais que requerem monitoramento. No PEDFIC 2, eventos adversos emergentes do tratamento ocorreram em 72% dos pacientes, sendo a maioria leve ou moderada; quatro pacientes apresentaram eventos adversos graves, todos considerados não relacionados ao tratamento, e três descontinuaram o tratamento por eventos adversos, também não relacionados ao odevixibate. No estudo de Di Giorgio et al., não foram registrados eventos adversos graves; diarreia e dor abdominal transitórias ocorreram em 17% dos pacientes e resolveram-se espontaneamente[28,34]. Eventos graves e descontinuações foram pouco frequentes, não foram observados óbitos e não foram identificados eventos graves relacionados ao tratamento no período avaliado do estudo PEDFIC 1 [17]. Também não foi identificada deficiência nova ou agravada de vitaminas lipossolúveis refratária à suplementação no PEDFIC 2; no estudo de Di Giorgio et al., foram observadas deficiências em parte dos pacientes, mas os investigadores não as consideraram relacionadas ao odevixibate[28,34]. A interpretação dessas estimativas é limitada pelo pequeno número de participantes e de eventos, pela duração de 24 semanas no PEDFIC 1 e pelo caráter aberto, não comparativo e de curta duração dos estudos adicionais, que impedem a estimativa confiável do risco relativo de eventos adversos em relação ao manejo usual[17,28,34].

Assim, o balanço descrito no estudo pivotal PEDFIC 1 é caracterizado pela coexistência de sinais comparativos de benefício sobre prurido e ABS e de um perfil de eventos adversos predominantemente leves ou moderados, com ocorrência de eventos gastrointestinais e alterações laboratoriais em parte dos pacientes[17]. As evidências adicionais são concordantes com a possibilidade de manutenção da resposta bioquímica e do controle do prurido durante o seguimento, além de fornecerem informações sobre o uso do medicamento em diferentes subtipos de PFIC e em condições de vida real. Contudo, não permitem quantificar o benefício incremental do odevixibate nem estabelecer efeito sobre a derivação biliar, o transplante hepático ou a sobrevida com fígado nativo[28,34]. A avaliação da relação entre esses efeitos permanece limitada quanto à durabilidade dos resultados, aos desfechos clínicos de longo prazo, como progressão da doença, manutenção do fígado nativo e transplante hepático, e à segurança em exposição prolongada[17]. Também permanece incerta a aplicabilidade dos resultados a pacientes com doença hepática avançada e a subtipos genéticos menos

Relatório preliminar

representados no ensaio randomizado[17]. Portanto, o balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis sugere benefício clínico principalmente sobre o prurido e os ABS, acompanhado de eventos adversos geralmente manejáveis, mas com incerteza quanto à magnitude, à persistência e à repercussão desses efeitos sobre desfechos clínicos de maior relevância.

6.7. Certeza geral das evidências (GRADE) realizada pelo NATS

A classificação da certeza da evidência foi realizada por desfecho, delineamento e tempo de acompanhamento, conforme apresentado no **Quadro 6**. No ensaio clínico PEDFIC 1, fase III, a certeza da evidência para a comparação entre odevixibate, considerando as doses agregadas de 40 e 120 microgramas/kg/dia, e placebo foi julgada de acordo com a hierarquização de desfechos previamente definida pelo NATS. Assim, prurido, crescimento e desenvolvimento, qualidade de vida, progressão da doença hepática e mortalidade foram considerados desfechos críticos. A concentração e a resposta de ácidos biliares séricos, outros sintomas e manifestações da PFIC, parâmetros hepáticos, estado nutricional e absorção de vitaminas lipossolúveis, bem como segurança e tolerabilidade, foram considerados importantes.

Para prurido, crescimento/desenvolvimento, resposta e concentração de ácidos biliares séricos, parâmetros de sono e ALT, a evidência foi classificada como de muito baixa certeza. Houve três rebaixamentos de um nível: por risco de viés, em razão da incompletude dos dados de eficácia e de interrupções que podem ser relacionadas à ausência de benefício ou à tolerabilidade; por evidência indireta, porque o PEDFIC 1 incluiu exclusivamente pacientes com PFIC1 ou PFIC2, prurido clinicamente relevante, ácidos biliares elevados e função hepática relativamente preservada; e por imprecisão, diante da amostra reduzida e dos intervalos de confiança amplos. Para os resultados de crescimento, por exemplo, os intervalos de confiança foram compatíveis tanto com ausência de efeito quanto com melhora; já para prurido e ácidos biliares, embora se tenha observado diferença favorável, a magnitude do efeito permaneceu imprecisa.

Para a progressão da doença hepática e a mortalidade, foram reportados zero eventos de derivação biliar cirúrgica, transplante hepático e óbito em ambos os grupos. Esses resultados não permitem estimar o efeito relativo e não devem ser interpretados como equivalência ou como demonstração de prevenção da progressão e da mortalidade. Por isso, a certeza foi julgada muito baixa, com rebaixamento de dois níveis por imprecisão muito grave e de um nível por evidência indireta, considerando também o horizonte de apenas 24 semanas para eventos de história natural.

Quanto à segurança, a certeza para a ocorrência de qualquer evento adverso emergente do tratamento foi baixa: houve rebaixamento por evidência indireta e por imprecisão, com frequência de 83% no grupo odevixibate e 85% no grupo placebo (RR calculado 0,98; IC95% 0,78 a 1,23).

Relatório preliminar

Quadro 6. Certeza da evidência para os desfechos avaliados em 24 semanas no estudo PEDFIC 1.

Comparação: odevixibate em qualquer dose estudada (40 ou 120 mcg/kg/dia, agrupado) *versus* placebo, ambos associados ao tratamento de suporte permitido no estudo. ECR: ensaio clínico randomizado; IC95%: intervalo de confiança de 95%; ObsRO: desfecho relatado por observador/cuidador; TEAE: evento adverso emergente do tratamento.

Desfecho e importância	Nº estudos (N)	Efeito observado	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação / outras	Certeza
Avaliações positivas de prurido ao longo de 24 semanas (Crítico)	1 (62)	Diferença média ajustada: 25,0 pontos percentuais (IC95%: 8,5 a 41,5); 55% vs 30%.	Grave (1)	Não grave (2)	Grave (3)	Grave (4)	Não grave (5)	⊕◯◯◯ Muito Baixa
Interrupção cirúrgica da circulação entero-hepática ou transplante hepático em 24 semanas (Crítico)	1 (62)	0/42 vs 0/20; efeito comparativo não estimável no período avaliado.	Não grave	Não grave (2)	Grave (3)	Muito grave (6)	Não grave (5)	⊕◯◯◯ Muito Baixa
Escore Z de estatura na semana 24 (Crítico)	1 (62)	Diferença média ajustada: 0,24 (IC95% −0,05 a 0,53); p=0,10.	Grave (1)	Não grave (2)	Grave (3)	Grave (4)	Não grave (5)	⊕◯◯◯ Muito Baixa
Escore Z de peso na semana 24 (Crítico)	1 (62)	Diferença média ajustada: 0,18 (IC95% −0,08 a 0,44); p=0,17.	Grave (1)	Não grave (2)	Grave (3)	Grave (4)	Não grave (5)	⊕◯◯◯ Muito Baixa
Resposta dos ácidos biliares séricos na semana 24 (Importante)	1 (62)	Diferença ajustada: 30,7 pontos percentuais (IC95% 12,6 a 48,8); 14/42 vs 0/20.	Grave (1)	Não grave (2)	Grave (3)	Grave (4)	Não grave (5)	⊕◯◯◯ Muito Baixa
Concentração de ácidos biliares séricos nas semanas 22-24 (Importante)	1 (49*)	Diferença média ajustada: −120,0 µmol/L (IC95% −194,3 a −45,7).	Grave (1)	Não grave (2)	Grave (3)	Grave (4)	Não grave (5)	⊕◯◯◯ Muito Baixa
Alanina aminotransferase na semana 24 (Importante)	1 (62)	Diferença média ajustada: −14,8 U/L (IC95% −45,1 a 15,4); p=0,33.	Grave (1)	Não grave (2)	Grave (3)	Grave (4)	Não grave (5)	⊕◯◯◯ Muito Baixa

Relatório preliminar

Desfecho e importância	Nº estudos (N)	Efeito observado	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação / outras	Certeza
Parâmetros de sono durante 24 semanas (Importante)	1 (variável)	Ex.: necessidade de ajuda para adormecer: −43% vs −3% nas semanas 21-24; estimativas para múltiplos parâmetros, sem IC95% agregado.	Grave (1)	Não grave (2)	Grave (3)	Grave (4)	Não grave (5)	⊕◯◯◯ Muito Baixa
Qualquer TEAE durante o tratamento (Importante)	1 (62)	35/42 (83%) vs 17/20 (85%); predominância de eventos leves ou moderados.	Não grave	Não grave (2)	Grave (3)	Grave (4)	Não grave (5)	⊕⊕◯◯ Baixa

* Para a concentração de ácidos biliares, o número de participantes com dados disponíveis nas semanas 22-24 foi menor que o número randomizado (34 participantes no grupo odevixibate e 15 no placebo).

Notas: (1) Rebaixamento por risco de viés devido à incompletude dos dados de eficácia; 49/62 participantes completaram as 24 semanas e parte das interrupções ocorreu por percepção de ausência de benefício ou intolerabilidade, potencialmente relacionadas ao verdadeiro estado clínico. (2) Um único estudo não permite avaliar heterogeneidade entre estimativas; não houve motivo adicional para rebaixamento. (3) Rebaixamento por evidência indireta, principalmente pela restrição a PFIC1/PFIC2 e pela seleção de participantes com prurido relevante, ácidos biliares elevados e função hepática relativamente preservada, em comparação com a população mais ampla da pergunta do relatório. (4) Rebaixamento por imprecisão, considerando a amostra pequena, o número limitado de observações/eventos e a amplitude dos IC95%; a significância estatística isolada não foi utilizada como critério suficiente para preservar a certeza. (5) Não foi identificado sinal claro de seleção de desfechos; o fato de haver apenas um estudo e financiamento do fabricante foi considerado na discussão, mas não gerou rebaixamento autônomo. (6) Nenhum evento cirúrgico ou transplante ocorreu; a ausência de eventos não demonstra equivalência nem efeito protetor e produz imprecisão muito grave.

Relatório preliminar

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação econômica

A avaliação econômica apresentada a seguir baseou-senas informações fornecidas pelo demandante no dossiê[23] e no modelo econômico em Microsoft Excel®. Essas informações foram avaliadas criticamente quanto à sua consistência com os resultados do estudo PEDFIC 1[17], com as fontes utilizadas para fundamentar os parâmetros do modelo e com as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica em Saúde do Ministério da Saúde[35]. As principais características do modelo são descritas no **Quadro 7**.

Quadro 7. Características da avaliação econômica desenvolvida pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Análise de custo-utilidade	Adequada. A abordagem é pertinente para uma condição crônica que afeta sobrevida e qualidade de vida.
População-alvo	Pacientes com seis meses ou mais de idade com PFIC	Parcialmente adequada. A definição geral é compatível com a indicação proposta. Contudo, a planilha registra a proporção de PFIC1 e a evidência principal está relacionada a PFIC1 e PFIC2
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequada.
Intervenção	Bylvay® (odevixibate): 40 mcg/kg/dia, com possibilidade de escalonamento para 120 mcg/kg/dia em pacientes sem resposta	Adequada quanto à tecnologia, porém inadequadamente representada no tempo. A planilha atribui resposta e custos desde o início do modelo, sem representar os três meses na dose inicial, o escalonamento, a nova avaliação aos seis meses e a interrupção dos não respondedores.
Comparadores	Padrão de tratamento	Clinicamente pertinente, mas parametrizado de forma incompleta. A planilha lista tratamentos sintomáticos, porém atribui custo farmacológico e resposta clínica iguais a zero. Recomenda-se caracterizar uma cesta ponderada de cuidado usual, com frequência de uso, custos do SUS e cenários de efetividade sintomática. A derivação biliar externa parcial (PEBD) também deve permanecer disponível aos não respondedores em ambos os braços; sua exclusão no braço odevixibate cria assimetria estrutural sem sustentação no PEDFIC 1.
Horizonte temporal	Life-time	Adequada, mas com incerteza de extrapolação. O horizonte é compatível com uma doença crônica iniciada na infância. Entretanto, o PEDFIC 1 acompanhou os pacientes por 24 semanas e não observou PEBD, transplante ou óbito.
Desfecho de saúde	Anos de vida ajustados pela qualidade	Adequada.
Medida e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	AVAQ	Adequada como medida, com elevada incerteza nos valores de utilidade. Utiliza dados de utilidade sem a possibilidade de rastreio.

Relatório preliminar

Taxa de desconto	5%	Adequada
Estimativa de custos	Custos médicos diretos	Adequada.
Moeda	Real (R$)	Adequada.
Modelo	Modelo de Markov	Adequada, condicionada à correção das rotas e do timing. A PEBD é excluída do braço odevixibate e pacientes classificados como respondedores permanecem protegidos de PEBD e transplante enquanto mantêm resposta.
Pressupostos do modelo	• Duração do ciclo: anual (365,25 dias). • Foi utilizada correção de meio ciclo (*half-cycle correction*). • O modelo econômico foi estruturado como um modelo de Markov composto por sete estados de saúde. • Os pacientes ingressam no modelo distribuídos entre os estados de resposta e não resposta, de acordo com a estratégia terapêutica recebida (odevixibate ou tratamento padrão). • Foi considerada resposta terapêutica a redução superior a 70% dos níveis séricos de ácidos biliares (ABS), conforme os critérios empregados nos estudos PEDFIC 1 e NAPPED, associada à resposta clínica do prurido, definida como redução ≥1 ponto no escore ObsRO PRUCISION em relação ao basal. • O principal benefício atribuído ao odevixibate foi o atraso na progressão para PEBD e transplante hepático, assumindo-se que pacientes responsivos ao tratamento não evoluem para PEBD e que, na ausência de resposta ao medicamento, a probabilidade de benefício com PEBD é reduzida. • A mortalidade foi incorporada ao modelo por meio da mortalidade relacionada ao transplante hepático (fase aguda e de longo prazo), retransplante e aumento do risco de mortalidade no período pré-transplante, associado à progressão da PFIC. • As utilidades empregadas para o cálculo dos anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs) foram atribuídas aos diferentes estados de saúde do modelo, contemplando a resposta clínica, os estados pós-PEBD, pós-transplante hepático e a progressão da doença.	Parcialmente adequada • Pressupostos críticos não estão suficientemente sustentados ou implementados. • A resposta ativa é 62,275%, composta por 49,7% do conjunto "OvEC" e 25% entre não respondedores; não corresponde à estimativa combinada de 33,3% do PEDFIC 1 nem à tabela do dossiê. • O estado denominado resposta em ABS e prurido é alimentado por resposta em ABS, com pressuposto de melhora concomitante do prurido. O PEDFIC 1 mostrou respostas discordantes, exigindo estados separados ou cenários alternativos. • A prevenção de PEBD, transplante e mortalidade é extrapolada a partir de biomarcador e sintoma, sem estimativa causal do ensaio pivotal. A PEBD não deve receber probabilidade absoluta zero no braço odevixibate. • As probabilidades de PEBD, transplante, mortalidade e retransplante ativas divergem, em vários pontos, dos valores reportados.
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e análise de sensibilidade probabilística – Método de Monte Carlo.	Adequada

Legenda: PFIC: colestase intra-hepática familiar progressiva; PEBD: derivação biliar externa parcial; Fonte: Dossiê do demandante [23]

7.1.1. População

A população avaliada pelo demandante corresponde a pacientes com PFIC com seis meses ou mais de idade. A

Versão preliminar

coorte do modelo inicia com idade média de 3,2 anos e 55% de participantes do sexo feminino, parâmetros informados como provenientes do PEDFIC 1[17]. 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 de 2011[23].

7.1.2. Intervenção e comparador

A intervenção considerada foi o odevixibate, na dose inicial de 40 mcg/kg uma vez ao dia. Pacientes sem resposta após três meses poderiam receber aumento para 120 mcg/kg, e aqueles que permanecessem sem resposta após seis meses descontinuariam o tratamento. O comparador foi definido como padrão de tratamento ou melhor suporte clínico disponível, composto por manejo sintomático e intervenções cirúrgicas quando necessárias.

7.1.3. Estrutura do modelo

Foi desenvolvido um modelo de Markov composto por sete estados de saúde para representar a história natural da PFIC e a progressão clínica dos pacientes tratados com odevixibate em comparação ao tratamento padrão. Os estados de saúde foram definidos de acordo com a resposta aos ácidos biliares séricos (ABS), a resposta clínica do prurido e a ocorrência dos principais eventos relacionados à evolução da doença, incluindo derivação biliar externa parcial (PEBD), transplante hepático (TH), pós-transplante e óbito[23].

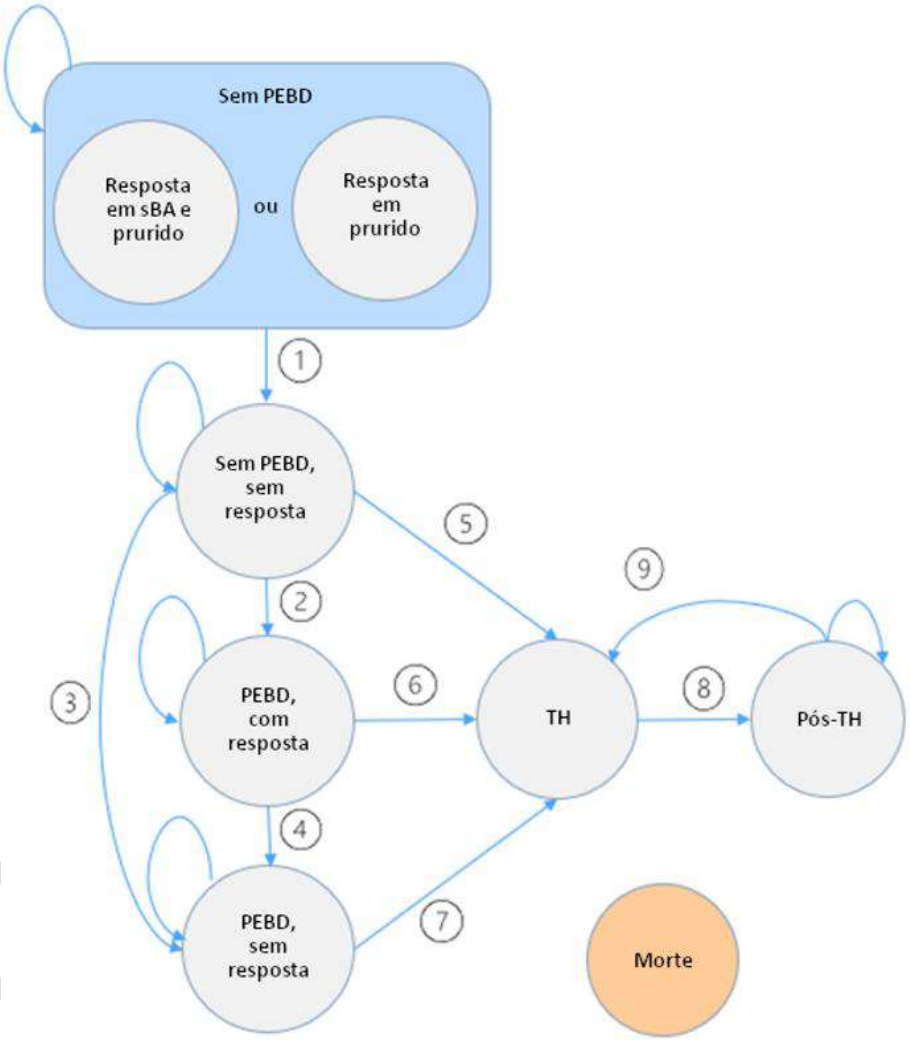
Ao ingressarem no modelo, os pacientes são distribuídos entre os estados de resposta ou perda de resposta aos níveis séricos de ácidos biliares e ao prurido, conforme a estratégia terapêutica recebida (odevixibate ou tratamento padrão). A resposta em ABS foi definida como redução superior a 70% dos níveis séricos de ácidos biliares, em consonância com os critérios adotados nos estudos PEDFIC 1 e NAPPED, enquanto a resposta ao prurido foi definida como redução de pelo menos um ponto no escore PRUCISION ObsRO em relação ao valor basal[23].

A progressão entre os estados de saúde foi determinada pela resposta clínica ao tratamento e pela evolução da doença. O agravamento dos níveis séricos de ácidos biliares e do prurido aumenta a probabilidade de progressão para derivação biliar externa parcial (PEBD) e transplante hepático (TH), sendo permitida a transição direta para transplante antes ou após a realização da PEBD. O modelo também incorpora a possibilidade de retransplante hepático no mesmo ano do transplante inicial, bem como a mortalidade relacionada ao transplante e ao período pré-transplante[23].

O principal benefício atribuído ao odevixibate foi o atraso na progressão para intervenções cirúrgicas, especialmente PEBD e transplante hepático, decorrente do controle sustentado dos níveis séricos de ácidos biliares e do prurido. O modelo foi executado em ciclos anuais, utilizando correção de meio ciclo, sendo as probabilidades de transição determinadas pela resposta ao tratamento, progressão da doença e ocorrência dos eventos modelados[23] (**Figura 5**).

Relatório preliminar

Figura 5. Modelo de custo-utilidade utilizado.



Fonte: Dossiê do demandante, pag. 69 [23].

Rel

7.1.4. Resposta ao tratamento e descontinuação

O demandante informou resposta de ABS de 43,5% com 40 mcg/kg, 21,1% com 120 mcg/kg e 33,3% para as doses combinadas no PEDFIC 1. Para pacientes que não responderam à dose inicial e foram escalonados no PEDFIC 2, foi adotada uma resposta adicional de 25%. A perda anual de resposta/descontinuação em uso contínuo foi estimada em 3,53%, com base em um evento entre 34 pacientes previamente expostos ao odevixibate.

7.1.5. Probabilidades de PEBD, transplante e mortalidade

O demandante derivou probabilidades de PEBD, transplante e mortalidade principalmente de análises do consórcio NAPPED, incluindo dados de história natural de pacientes com PFIC1 e PFIC2, e de estudos observacionais sobre intervenções cirúrgicas e sobrevida[16,36–39]. Para PEBD, foi adotado um modelo exponencial com parâmetros específicos por subtipo de PFIC e estratificação etária para pacientes com PFIC1, com base em análises do banco NAPPED realizadas em dezembro de 2019, conforme indicado na planilha do demandante. A mortalidade pré-transplante foi calibrada por *Goal Seek (*recurso Atingir Meta do Microsoft Excel®), com referência às estimativas de história natural do consórcio NAPPED[36,37]; a mortalidade no primeiro ano após o transplante e no seguimento de longo prazo foi estimada a partir de combinações de resultados de estudos observacionais, incluindo Wanty et al. (2004)[40], Aydogdu et al. (2007)[41], Valamparampil et al. (2018)[42], além de dados do *NHS Blood and Transplant*[43] considerados entre as fontes alternativas do modelo. A taxa de retransplante foi obtida de Bull et al. 2018[19]. Embora a planilha identifique parte das fontes utilizadas, as análises internas do NAPPED de dezembro de 2019 não foram acompanhadas de documentação que permitisse reproduzir integralmente os parâmetros estimados. Adicionalmente, a memória de cálculo e os procedimentos empregados nas sínteses das estimativas de mortalidade não foram suficientemente detalhados, limitando a verificação independente dos pressupostos e resultados do modelo.

7.1.6. Eventos adversos

O demandante incluiu eventos adversos emergentes do tratamento com incidência superior a 5% no PEDFIC 1. Os eventos considerados para estimativa dos custos foram diarreia ou aumento da frequência das evacuações, vômitos, dor abdominal, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, elevação de ALT, bilirrubina, AST e fosfatase alcalina, além de pirexia. Embora o prurido também tenha sido registrado entre os eventos adversos na planilha de dados clínicos, não foi identificado custo específico para esse evento na aba de custos do modelo. As incidências de 24 semanas foram convertidas em probabilidades anuais e aplicadas no modelo. Os custos foram estimados com base no valor médio de AIH por CID utilizado como *proxy* para cada evento[23].

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

Relatório preliminar

7.1.7. Utilidades

O demandante atribuiu valores de utilidade aos estados de resposta, perda de resposta, pós-PEBD, transplante hepático e pós-transplante. Na configuração de caso-base identificada na planilha, denominada “Literature”, foram utilizados os seguintes valores de utilidade: 0,8577 para resposta ao tratamento sem PEBD; 0,6974 para perda de resposta sem PEBD; 0,6188 para resposta após PEBD; 0,5032 para perda de resposta após PEBD; 0,7100 para o ano do transplante hepático; e 0,7220 para o estado pós-transplante. Ao estado de óbito foi atribuída utilidade igual a zero.

Na configuração selecionada, as utilidades dos estados sem PEBD foram estimadas a partir de escores do PedsQL provenientes do PEDFIC 1, disponibilizados na planilha econômica e mapeados para o índice EQ-5D. Foi utilizada uma utilidade basal estimada de 0,6334, acrescida de variações associadas à resposta bioquímica: 0,2243 para respondedores e 0,0640 para não respondedores, resultando nos valores de 0,8577 e 0,6974, respectivamente.

Para os estados após PEBD, foi aplicado um multiplicador de 0,7215, derivado de adultos com colite ulcerativa e estoma (Arseneau et al., 2006)[44], resultando em utilidades de 0,6188 para respondedores e 0,5032 para não respondedores. O valor atribuído ao ano do transplante foi 0,7100, obtido de estudo de adultos com prurido (Kini et al., 2011)[45]. Para o estado pós-transplante, a planilha utiliza um valor de referência de 0,7978, identificado como proveniente das preferências do grupo de revisão de evidências do NICE, do qual foi subtraída uma desutilidade de 0,0759 relacionada às complicações pós-transplante, ponderada pela proporção de pacientes com PFIC1 no modelo, resultando em utilidade de 0,7220. O modelo também prevê ajustes de utilidade em função da idade e do sexo[23].

7.1.8. Custos do odevixibate

O custo do odevixibate foi obtido da lista CMED com referência a março de 2026, utilizando PMVG com ICMS de 18%. O modelo contém apresentações de 200, 400, 600 e 1.200 mcg, com 30 cápsulas, e calcula o custo diário por faixa de peso. A proporção em dose alta é 30,15%. O seletor de custo fixo anual está desativado no caso-base; portanto, o custo corrente é dependente de peso, apresentação e dose (**Quadro 8**).

Quadro 8. Preços do odevixibate utilizados pelo demandante e atualizados pelo NATS

Apresentação	Demandante		NATS	
	Preço por embalagem	Preço por cápsula	Preço por embalagem	Preço por cápsula
200 mcg × 30	R$ 22.395,34	R$ 746,51	R$ 22.648,40	R$ 754,95
400 mcg × 30	R$ 44.790,69	R$ 1.493,02	R$ 45.296,82	R$ 1.509,89
600 mcg × 30	R$ 67.186,05	R$ 2.239,54	R$ 67.945,25	R$ 2.264,84

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

Apresentação	Demandante		NATS	
	Preço por embalagem	Preço por cápsula	Preço por embalagem	Preço por cápsula
1.200 mcg × 30	R$ 134.372,10	R$ 4.479,07	R$ 135.890,51	R$ 4.529,68

Fonte: dossiê e aba *Cost data*; valores de março de 2026 e atualização do NATS.

7.1.9. Custos do cuidado usual, PEBD, transplante e acompanhamento

O demandante atribuiu custo farmacológico igual a zero ao comparador, embora a planilha apresente proporções de utilização e posologias para ácido ursodesoxicólico, colestiramina, rifampicina e naltrexona. A justificativa apresentada foi a heterogeneidade das práticas assistenciais e a incerteza quanto aos custos efetivamente incorridos no SUS[23].

Os custos pré-transplante e pós-transplante foram estimados a partir da identificação dos recursos assistenciais considerados necessários, com base na opinião de especialistas, e da atribuição de valores unitários obtidos em fontes administrativas. O custo pré-transplante, de R$ 2.676,33 antes da aplicação do fator de correção, foi composto por sorologia do possível doador e exames relacionados à investigação e à inclusão em lista de transplante, valorados pelo SIGTAP de outubro de 2025. A estimativa de custos do acompanhamento no primeiro ano pós-transplante totalizou R$ 24.385,90, incluindo acompanhamento, exames e procedimentos valorados pelo SIGTAP, bem como medicamentos valorados pelo Banco de Preços em Saúde. Esse valor foi duplicado para representar dois anos e multiplicado pelo fator 2,8, resultando em R$ 136.561,04.

O custo do transplante hepático foi estimado pela média dos valores médios por AIH, em 2024, dos procedimentos de transplante de fígado com órgão de doador falecido e de doador vivo. Após aplicação do fator 2,8, foi obtido o valor de R$ 333.476,92. O custo da PEBD foi representado pelo valor médio por AIH do procedimento 04.07.03.001-8 — anastomose bileodigestiva, também multiplicado por 2,8, resultando em R$ 9.041,96.

7.1.10. Resultados

Além do cenário-base, que considerou o custo de aquisição do odevixibate pelo Preço Máximo de Venda ao Governo com ICMS de 18% (PMVG 18%), o demandante apresentou um cenário alternativo baseado em sua proposta de Acordo de Acesso Gerenciado (AAG), estruturada como um mecanismo de natureza financeira. A proposta consiste na adoção de um custo fixo anual de R$ 2.381.432,41 por paciente tratado com odevixibate, correspondente a 12 meses de tratamento, independentemente do peso corporal, da dose administrada, do número de cápsulas utilizadas ou de eventuais ajustes posológicos. No modelo econômico, esse valor foi utilizado como alternativa ao cálculo do custo de aquisição baseado na dose e no peso dos pacientes, sem alteração dos resultados estimados de efetividade. Ressalta-se que a proposta não estabelece condicionamento do pagamento ao alcance de desfechos clínicos, sendo caracterizada

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

Relatório preliminar

como um acordo financeiro de custo fixo anual por paciente[23].

No cenário-base apresentado pelo demandante, o odevixibate foi associado a maior custo total maior efetividade, expressa em anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ), em comparação ao tratamento padrão. Entretanto, o ganho incremental de 2,43 AVAQ foi acompanhado por custo incremental de R$ 23.740.667,76, resultando em razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R$ 9.766.448,84 por AVAQ ganho. No cenário alternativo, com a adoção do custo fixo anual por paciente proposto pelo demandante, observou-se redução do custo incremental para R$ 17.751.770,62, sem alteração do ganho de efetividade estimado (2,43 AVAQ). A RCUI foi reduzida para R$ 7.302.733,07 por AVAQ ganho, permanecendo elevada em relação ao limiar de custo-efetividade considerado para o SUS (**Quadro *9***).

Quadro 9. Resultado da análise de custo-utilidade cenário-base (custo odevixibate PMVG 18%).

Comparadores	Dominância	Custos	AVAQ
Tratamento padrão	Não dominado	R$ 304.354,47	12,50
Odevixibate	Não dominado	R$ 24.045.022,23	14,93
Incremental -	----------	R$ 23.740.667,76	2,43
RCUI			R$ 9.766.448,84
Cenário alternativo (Preço fixo por paciente – acesso gerenciado)			
Comparadores	**Dominância**	**Custos**	**AVAQ**
Tratamento padrão	Não dominado	R$ 304.354,47	12,50
Odevixibate	Não dominado	R$ 18.056.125,09	14,93
Incremental -	----------	R$ 17.751.770,62	2,43
RCUI			R$ 7.302.733,07

Fonte: Dossiê do demandante[23].

7.1.11. Análise de sensibilidade

O demandante realizou análise de sensibilidade determinística e probabilística para avaliar a influência das incertezas dos parâmetros sobre os resultados econômicos.

Na análise de sensibilidade determinística, foi avaliada a influência da variação individual dos parâmetros sobre a razão de custo-utilidade incremental (RCUI), por meio de diagrama de tornado. Segundo os resultados apresentados pelo demandante, as taxas de desconto aplicadas aos custos e aos desfechos foram os parâmetros de maior influência sobre a RCUI, seguidas pelos parâmetros relacionados à resposta ao odevixibate, considerando ácidos biliares séricos e prurido (Figura 6).

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

Relatório preliminar

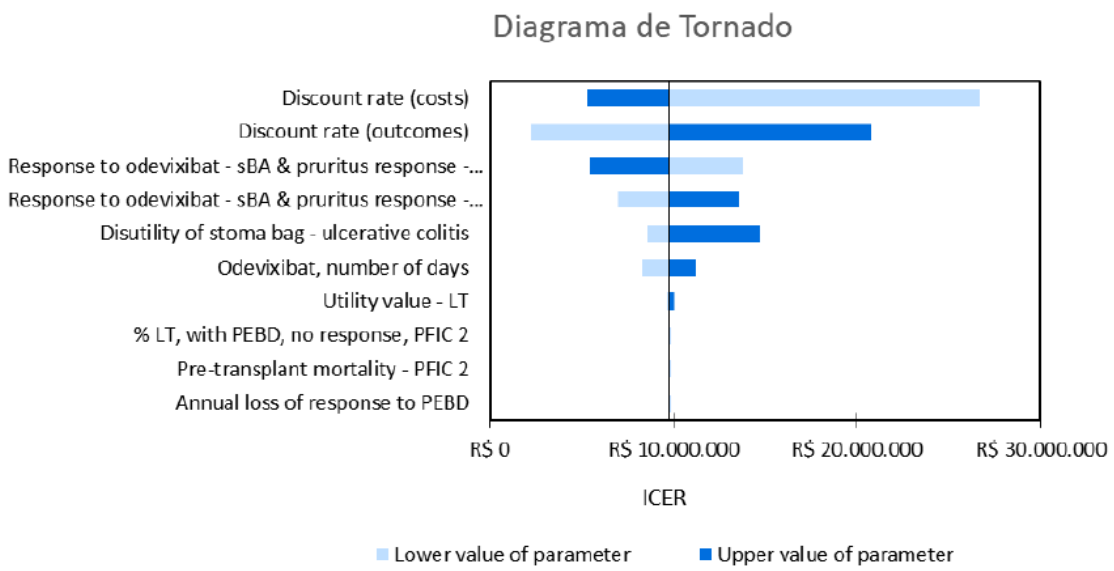
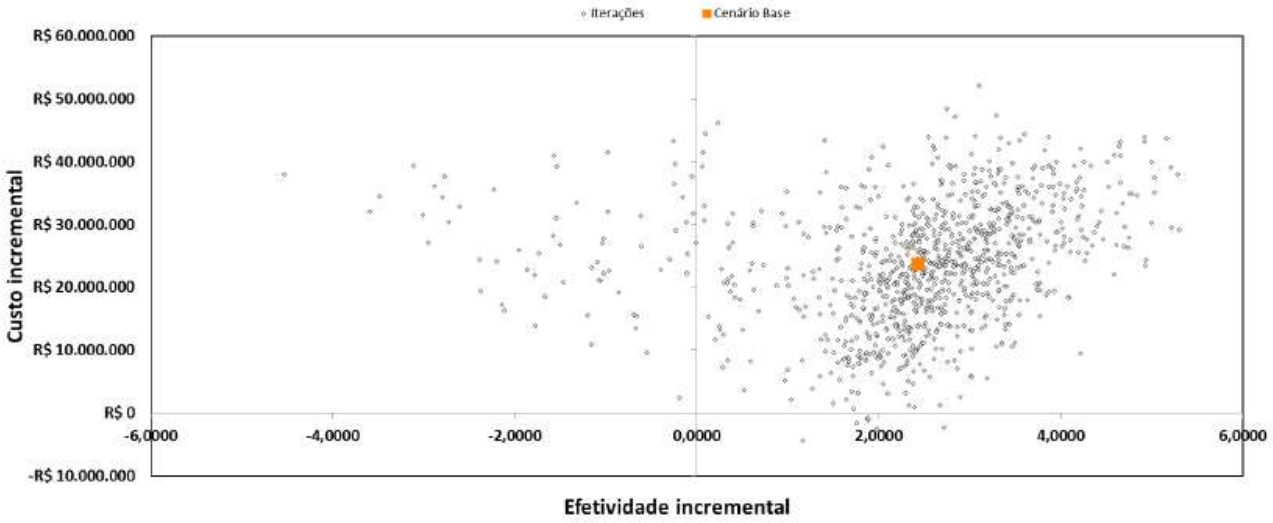


Figura 6. Resultados da análise de sensibilidade determinística.

Fonte: Dossiê do demandante[23].

Na análise de sensibilidade probabilística, foram realizadas 1.000 iterações, com atribuição de distribuições beta às probabilidades e utilidades e distribuições gama aos custos. Na ausência de intervalos de confiança, foi adotado erro-padrão equivalente a 20% da média. O preço de aquisição dos tratamentos não foi variado. Os resultados apresentaram dispersão das simulações no plano de custo-efetividade, com predominância de resultados associados a maior custo e maior efetividade do odevixibate em comparação ao tratamento padrão, embora também tenham sido observadas simulações com efetividade incremental negativa (Figura 7).



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

Figura 7. Resultados da análise de sensibilidade probabilística.

Fonte: Dossiê do demandante[23].

O dossiê apresentou como cenário principal alternativo o AAG. A planilha também contém uma seção de cenários e análise de limiar.

A curva de aceitabilidade de custo-efetividade demonstra a probabilidade de o odevixibate ser considerado custo-efetivo em diferentes limiares de disposição a pagar, com base na análise probabilística. No limiar de R$ 120.000 por AVAQ adotado pela Conitec, a probabilidade de o odevixibate ser custo-efetivo é praticamente nula. Essa probabilidade aumenta apenas em limiares muito elevados, atingindo aproximadamente 63% em torno de R$ 10 milhões por AVAQ. Portanto, os resultados indicam baixa probabilidade de custo-efetividade do odevixibate no limiar de disposição a pagar considerado (**Figura 8**).

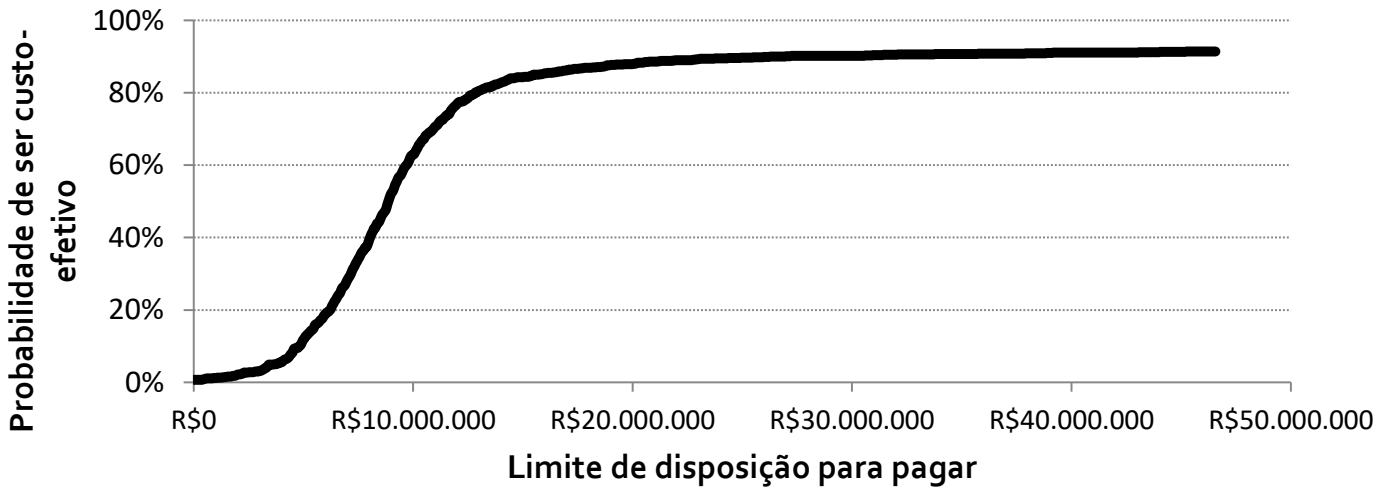


Figura 8. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade do odevixibate em diferentes limiares de disposição a pagar.

Fonte: Planilha do demandante.

Análise Crítica do NATS:

Na reanálise do modelo econômico, o NATS realizou ajustes nos parâmetros de eficácia, nas probabilidades de eventos clínicos, nas utilidades e nos custos. Em comparação com o cenário-base apresentado pelo demandante, as principais modificações incluíram a substituição da resposta composta do conjunto OvEC pela resposta conjunta de ácidos biliares séricos (ABS) e prurido de 33,3%, considerada na reanálise a partir dos dados do PEDFIC 1; a inclusão da possibilidade de derivação biliar externa parcial (PEBD) no braço odevixibate; a revisão das utilidades; a correção da incidência de diarreia no grupo comparador e do custo atribuído à dor abdominal; e a atualização dos preços do medicamento com base no Preço Máximo de Venda ao Governo com ICMS de 18% (PMVG 18%).

Após essas alterações, o cenário-base revisado pelo NATS resultou em custo incremental de R$ 25.189.355,77 e

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

ganho incremental de 0,82 AVAQ por paciente, correspondendo a uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R$ 30.863.301,63 por AVAQ ganho (Quadro 10).

Quadro 10. Resultado da análise de custo-utilidade cenário-base revisado pelo NATS (custo odevixibate PMVG 18%).

Comparadores	Dominância	Custos	AVAQ
Cenário base (Preço PMVG18%)			
Tratamento padrão	Não dominado	R$ 343.374,06	11,49
Odevixibate	Não dominado	R$ 25.532.729,83	12,31
Incremental -	----------	R$ 25.189.355,77	0,82
RCUI			R$ 30.863.301,63

Fonte: Elaborado pelo NATS. Nota: Os valores de RCUI foram calculados a partir de valores não arredondados, que podem justificar uma pequena variação.

Considerando o limiar de R$ 120.000 por AVAQ, a RCUI do cenário-base corresponde a aproximadamente 257 vezes esse valor. Com base no ganho incremental arredondado de 0,82 AVAQ, o custo incremental máximo compatível com o limiar seria de aproximadamente R$ 98.400. Assim, mesmo após as correções realizadas pelo NATS, o odevixibate permanece acima do limiar considerado. Esses resultados, contudo, não constituem validação integral do modelo, pois permanecem condicionados a limitações estruturais e paramétricas descritas a seguir.

Para tornar rastreáveis as mudanças efetivamente implementadas, o **Quadro *11*** compara os principais parâmetros da configuração original e da reanálise. Questões que não puderam ser corrigidas por insuficiência de dados são apresentadas posteriormente como limitações residuais, e não como alterações do NATS.

Quadro 11. Principais alterações implementadas pelo NATS no modelo de custo-utilidade.

Parâmetro ou seleção na planilha	Configuração original do demandante	Configuração revisada pelo NATS	Fonte	Justificativa
Conjunto de dados clínicos ("Use OvEC data?"; aba Key results)	"Sim": utilização do conjunto OvEC para resposta e outros parâmetros clínicos	"Não": utilização dos parâmetros não OvEC disponíveis nas abas clínicas	PEDFIC 1, Thompson et al.[17]; abas *Clinical data – Efficacy e Transitions*	Os valores ativos do conjunto OvEC não apresentavam rastreabilidade suficiente no dossiê. A alteração priorizou parâmetros relacionados à evidência randomizada.
Estratégia posológica para estimar a resposta (aba	Dose inicial de 40 mcg/kg, seguida de titulação para 120 mcg/kg, com resposta	Doses de 40 e 120 mcg/kg agregadas conforme o PEDFIC 1	PEDFIC 1[17]	A resposta adicional após titulação foi obtida de evidência não randomizada. A análise agregada das doses é

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

Relatório preliminar

Cell links)	adicional de 25% entre não respondedores			diretamente compatível com a pergunta PICO e os dados do ECR.
Composição da resposta inicial	62,275%, calculada a partir de 49,7% do conjunto OvEC e de resposta adicional de 25% entre os não respondedores	33,3% para resposta simultânea de ABS e prurido	PEDFIC 1[17]; aba *Clinical data – Efficacy*	A configuração revisada excluiu a estimativa OvEC e representou separadamente a resposta bioquímica e a resposta do prurido, evitando pressupor concordância entre os desfechos em todos os casos.
Critério selecionado de resposta (aba Cell links)	Resposta simultânea de ABS e prurido	Resposta de prurido, com separação entre pacientes com e sem resposta concomitante de ABS	PEDFIC 1[17]	O PEDFIC 1 demonstrou que a melhora do prurido pode ocorrer sem resposta de ABS.
PEBD no braço odevixibate	Excluída; probabilidade igual a zero, inclusive para não respondedores	Incluída; aplicadas ao braço odevixibate as probabilidades de PEBD disponíveis no modelo	Dossiê[23]; aba *Clinical data – Efficacy*	A ausência de PEBD durante as 24 semanas do PEDFIC 1 não sustenta a eliminação dessa alternativa cirúrgica durante todo o horizonte de vida. A alteração também torna as rotas mais simétricas entre os braços.
Utilidade: resposta sem PEBD	0,9136, opção "Literature", baseada no valor mapeado de crianças saudáveis	0,8577, opção "PEDFIC1 CFB *analysis*"	Análise da mudança em relação ao basal do PEDFIC 1; preferência do ERG/NICE[46]	O valor original pressupunha qualidade de vida próxima à de crianças saudáveis e não contemplava manifestações residuais da PFIC.
Utilidade: perda de resposta sem PEBD	0,8302	0,6974	Análise da mudança em relação ao basal do PEDFIC 1; ERG/NICE[46]	Aplicação de valores obtidos na população com PFIC e metodologicamente consistentes com a utilidade de resposta.
Utilidades após PEBD	Resposta: 0,6591; perda de resposta: 0,5990	Resposta: 0,6188; perda de resposta: 0,5032	Utilidades revisadas antes da PEBD multiplicadas por 0,7215, correspondente ao multiplicador selecionado na planilha	Recalcularam-se os estados pós-PEBD a partir das utilidades revisadas, mantendo provisoriamente o multiplicador de estoma considerado mais plausível na avaliação do NICE.
Utilidade pós-transplante	0,8490, baseada principalmente em Parmar et al.	Fonte alterada para a preferência do ERG/NICE: valor-base de 0,7978; valor ativo na planilha de aproximadamente 0,7970	aba *HRQoL data*	A estimativa do ERG foi considerada mais adequada e conservadora para o caso-base. O valor ativo é ligeiramente inferior devido à desutilidade ponderada de PFIC1 ainda aplicada na fórmula.

Relatório preliminar

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

Incidência de diarreia no comparador	5% em 24 semanas; probabilidade anual convertida de 10,36%	10% em 24 semanas; probabilidade anual convertida de 19,65%	PEDFIC 1[17]	Correção da incidência do grupo placebo conforme os dados do ensaio clínico.
Custo atribuído à dor abdominal	R$ 136,19 na célula ativa	R$ 8.131,39	Dossiê do demandante[23]; aba *Cost data*	Correção da divergência entre o valor descrito no dossiê e o valor ativo na planilha. Permanece a limitação do uso de AIH como *proxy* para um evento geralmente ambulatorial.
Preços do odevixibate no cenário-base	200 mcg: R$ 22.395,34; 400 mcg: R$ 44.790,69; 600 mcg: R$ 67.186,05; 1.200 mcg: R$ 134.372,10	200 mcg: R$ 22.648,40; 400 mcg: R$ 45.296,82; 600 mcg: R$ 67.945,25; 1.200 mcg: R$ 135.890,51	Lista CMED vigente, PMVG 18%[24]	Atualização dos preços após o reajuste anual de 2026.

Fonte: Elaborado pelo NATS com base no dossiê do demandante, na planilha original. Legenda: ERG: *Evidence Review Group*; LT: transplante hepático; OvEC: *odevixibat cost-effectiveness model*; PEBD: derivação biliar externa parcial; PFIC: colestase intra-hepática familiar progressiva; ABS: ácidos biliares séricos.

<u>Limitações residuais no modelo</u>

População, intervenção e comparador

A população geral é compatível com a indicação proposta, e a idade inicial e a proporção do sexo feminino são reproduzidas no *dossiê*. Entretanto, a planilha utiliza 0,002857 como proporção de PFIC1, equivalente a 0,2857%, enquanto o dossiê informa 27%. Além disso, o modelo não permite análises por subtipo genético, o que limita a avaliação da heterogeneidade clínica e prognóstica entre PFIC1, PFIC2 e outros subtipos abrangidos pela indicação.

A sequência terapêutica não é representada temporalmente. A resposta é atribuída desde o início da simulação, sem modelar os três meses com 40 mcg/kg, a avaliação intermediária, a eventual titulação para 120 mcg/kg, a reavaliação aos seis meses e a interrupção por ausência de resposta.

O cuidado usual foi parametrizado de forma incompleta. UDCA, colestiramina, rifampicina e naltrexona estão listados, mas com custos zerados. A resposta clínica igual a zero também é uma premissa, pois o tratamento de suporte pode reduzir o prurido sem modificar necessariamente a progressão hepática. A resposta nula favorece o odevixibate quanto à efetividade, enquanto o custo nulo do comparador aumenta o custo incremental; esses efeitos de direções distintas não devem ser considerados compensatórios. Recomenda-se representar uma cesta ponderada de cuidado usual com frequências de utilização, doses e custos aplicáveis ao SUS.

Estrutura do modelo, efetividade e extrapolação

A estrutura geral é clinicamente adequada e contempla os principais eventos da história natural. Entretanto, as

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

Relatório preliminar

rotas não são simétricas entre os braços. Na planilha a PEBD é excluída do braço odevixibate, inclusive para pacientes sem resposta, esses pacientes podem permanecer sem resposta ou progredir diretamente para transplante, mas não recebem uma opção cirúrgica disponível no cuidado usual. A ausência de eventos de PEBD ou transplante no PEDFIC 1 não sustenta a eliminação dessa rota ao longo da vida. Recomenda-se permitir PEBD para não respondedores em ambos os braços e modelar eventual redução do risco por estimativa de efeito, não por probabilidade igual a zero. Além disso, embora o modelo inclua o estado "Óbito", a representação gráfica não apresenta setas de entrada claramente direcionadas para esse estado. Essa ausência reduz a transparência da estrutura modelada, pois, ao longo do texto, a mortalidade é descrita apenas em relação aos períodos pré- e pós-transplante, sem explicitação visual ou textual completa das transições que levam ao óbito a partir dos demais estados de saúde.

Há ainda incongruência entre a definição dos estados e a evidência empregada. O estado de resposta exige resposta em ABS e prurido, mas a taxa utilizada deriva da resposta em ABS, acompanhada da premissa de que o prurido melhora simultaneamente. O próprio PEDFIC 1 demonstrou que respostas de prurido podem ocorrer sem resposta de ABS. Assim, o NATS realizou a atualização da análise utilizando a resposta de prurido separadamente.

Eventos adversos

A correção da incidência de diarreia no comparador para 10% aproxima o modelo do PEDFIC 1. Contudo, o critério de incluir apenas eventos com frequência superior a 5% pode omitir eventos raros, graves, associados à interrupção do tratamento, à hospitalização ou a custos relevantes. A seleção deve, portanto, combinar frequência, gravidade e impacto econômico. Ademais, valores médios de AIH por CID podem superestimar o custo de eventos predominantemente ambulatoriais; o CID A09, utilizado para diarreia, refere-se a gastroenterite de origem infecciosa presumível e não constitui proxy específica para evento adverso medicamentoso.

Utilidades

A principal limitação decorre da baixa aplicabilidade das fontes e do método de mapeamento. Os valores basais foram obtidos pelo mapeamento do PedsQL para o EQ-5D-3L com algoritmo desenvolvido em crianças inglesas saudáveis, e o ajuste longitudinal por normas brasileiras de idade e sexo não equivale à valoração dos estados de saúde pela tarifa brasileira. A reanálise adotou 0,8577 para resposta e 0,6974 para perda de resposta, derivados da mudança em relação ao basal no PEDFIC 1, mas esses valores permanecem incertos pelo pequeno número de participantes com dados completos e pelas limitações do mapeamento.

Nos estados pós-PEBD, manteve-se provisoriamente o multiplicador de 0,7215, oriundo de adultos com colite ulcerativa e, portanto, de aplicabilidade indireta à população pediátrica com PFIC. A utilidade de 0,710 no ano do transplante também apresenta baixa aplicabilidade por derivar de adultos com prurido. Para o período pós-transplante,

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

Relatório preliminar

adotou-se o valor-base de 0,7978 preferido pelo ERG do NICE; a desutilidade adicional de PFIC1 deve ser explorada separadamente, devido ao risco de dupla contagem de condições coexistentes. Os valores e fontes permanecem discriminados no **Quadro 11**.

Custos, diagnóstico e uso de recursos

A estratégia de estimativa de custos, baseada na identificação de recursos assistenciais e em sua valoração por fontes administrativas, como o SIGTAP e o Banco de Preços em Saúde apresenta limitações de rastreabilidade e coerência. As quantidades e proporções foram atribuídas por opinião de especialistas sem descrição suficiente do processo de elicitação, e alguns totais não são reproduzidos pelos recursos e custos unitários informados. No pós-transplante, o modelo pressupõe utilização de 100% de todos os medicamentos listados, inclusive imunossupressores que podem representar esquemas alternativos, e duplica o custo do primeiro ano para representar dois anos, sem diferenciar o padrão assistencial ao longo do tempo.

O demandante aplica o custo pré-transplante de R$ 7.493,72 anualmente aos estados de resposta, não resposta e pós-PEBD, embora seus componentes correspondam a procedimentos pontuais de avaliação do doador e inclusão em lista. Em sentido oposto, o custo anual pós-transplante calculado em R$ 68.280,52 não é utilizado, pois foi atribuído custo zero ao estado pós-transplante no cálculo final. A PEBD foi aproximada pelo procedimento de anastomose bileodigestiva, mas os custos de cuidados do estoma, reoperação, infecção e cirurgia por prolapso permanecem zerados. O fator 2,8 foi aplicado a componentes heterogêneos, inclusive ao total que agrega medicamentos valorados pelo Banco de Preços em Saúde.

Não foram identificados na planilha custos relacionados à investigação e à confirmação diagnóstica da PFIC, incluindo testes genéticos para caracterização molecular da doença. Embora a indicação proposta pelo demandante se refira à PFIC de forma ampla, a evidência clínica apresentada para sustentar a efetividade do odevixibate está concentrada em pacientes com PFIC1 e PFIC2, definidos geneticamente. Assim, a extrapolação dos resultados para todos os subtipos de PFIC introduz incerteza de aplicabilidade, uma vez que a população efetivamente elegível à intervenção, sob a perspectiva da evidência disponível, dependeria da confirmação do subtipo genético.

Dessa forma, a ausência dos custos associados ao teste genético não se limita a uma questão de exclusão de custos diagnósticos prévios à entrada no modelo. Caso a incorporação seja delimitada aos subtipos de PFIC para os quais há evidência clínica, a confirmação genética passa a ser critério necessário para identificação dos pacientes elegíveis ao tratamento.

Incerteza, análises de sensibilidade e curva de aceitabilidade

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

Relatório preliminar

As análises determinística e probabilística permitem explorar a incerteza dos parâmetros incluídos, mas não resolvem as principais incertezas estruturais do modelo, especialmente a atribuição de resposta desde o início, a relação entre desfechos substitutos e eventos de longo prazo, a exclusão ou redução de rotas cirúrgicas e a seleção das fontes de utilidade. Sempre que disponíveis, devem ser utilizadas medidas de dispersão específicas; a variação arbitrária de ±20% deve ser reservada aos parâmetros sem intervalo de confiança, erro-padrão ou distribuição estimável. Recomenda-se ainda apresentar análises de cenário estruturais separadas.

Na curva de aceitabilidade, a probabilidade de o odevixibate ser custo-efetivo no limiar de R$ 120.000 por AVAQ é praticamente nula. A probabilidade aumenta apenas em limiares de disposição a pagar muito altos, reforçando que a incerteza probabilística não modifica a conclusão de ausência de custo-efetividade no limiar considerado para o SUS.

7.2. Análise de impacto orçamentário

O demandante conduziu análise do impacto orçamentário da incorporação do odevixibate em comparação com o tratamento padrão, considerando os aspectos sumarizados no **Quadro 12**.

Quadro 12. Características da análise de impacto orçamentário desenvolvida pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentário
População-alvo	Pacientes com seis meses ou mais de idade com PFIC	Parcialmente adequada. A definição geral é compatível com a indicação proposta para pacientes com seis meses ou mais de idade e diagnóstico de PFIC. Entretanto, a planilha registra uma proporção de pacientes com PFIC1, sem considerar PFIC2 ou outros subtipos.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)	Adequada
Intervenção	Odevixibate	Adequada
Comparador	Terapia de suporte, a derivação biliar externa parcial (PEBD) e o transplante hepático (LT).	Adequada
Horizonte temporal	5 anos	Adequada
Taxa de desconto	Não aplicável, como preconizado para análises de impacto orçamentário	Adequada
Estimativa de custos	Custos do odevixibate	Parcialmente adequada. A consideração dos custos do odevixibate é necessária, mas insuficiente para uma análise de impacto orçamentário incremental. Também devem ser incorporados os custos associados ao comparador, incluindo manejo clínico, monitoramento, procedimentos cirúrgicos, transplante hepático e demais eventos relevantes, quando aplicáveis.
Moeda	BRL, R$	Adequada
Método	Epidemiológico; população PFIC estimada por incidência ao nascimento	Método justificável na ausência de demanda aferida robusta, mas exige afunilamento documentado e

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

		validação de aplicabilidade.
Market Share	Caso-Base: 30–70%; Difusão lenta: 10–50%; Difusão acelerada: 50–90%.	Adequada para avaliação de cenários e para uma população sem alternativas farmacológicas específicas.

Fonte: Dossiê do demandante [23].

O demandante definiu a população-alvo do modelo de impacto orçamentário utilizando o método epidemiológico, em virtude da inexistência de um PCDT para o tratamento da PFIC no SUS, o que impossibilita a utilização da demanda aferida como fonte para estimativa da população elegível[23]. Considerando a escassez de dados epidemiológicos nacionais para a PFIC, o demandante desenvolveu uma coorte simulada da população brasileira, empregando parâmetros internacionais de incidência ao nascimento e mortalidade para estimar a prevalência da doença entre 2019 e 2026. Para a construção do modelo, foi considerada uma incidência média de PFIC correspondente à média simples entre 1:50.000 e 1:100.000 nascidos vivos, bem como uma taxa anual de mortalidade de 0,49% no cenário-base. Além disso, foi assumido que os pacientes realizam transplante hepático, em média, aos oito anos de idade, valor definido a partir da literatura e utilizado para estimar o período de permanência dos pacientes na população prevalente [23].

A partir desses parâmetros, foi estimado o número de pacientes prevalentes com PFIC em 2027, definido como o total acumulado de indivíduos nascidos com a doença e que permaneceram vivos ao final do período considerado. Adicionalmente, o demandante realizou análises de cenário, estabelecendo limites inferior e superior para a população elegível por meio da variação dos principais parâmetros do modelo, incluindo a incidência ao nascimento, a mortalidade anual e a idade média para realização do transplante hepático[23]. Dessa forma, a população elegível do caso-base foi estimada com base na prevalência projetada da doença no Brasil, enquanto os cenários alternativos exploraram a incerteza associada aos parâmetros epidemiológicos empregados na modelagem, fornecendo estimativas mínimas e máximas para o número de pacientes potencialmente elegíveis ao tratamento com odevixibate[23] (**Tabela 1.** Memória de cálculo da população estimada com PFIC no cenário-base do demandante, 2019–2031.

Ano	Nascidos vivos (IBGE)	Incidência aplicada (por 100 mil)	Casos novos	Óbitos subtraídos	População acumulada
2019	2.885.318	2,0	58	1	57
2020	2.777.978	2,0	56	1	112
2021	2.688.491	2,0	54	1	165
2022	2.597.799	2,0	52	1	216
2023	2.527.241	2,0	51	1	266
2024	2.484.344	2,0	50	1	315
2025	2.431.971	2,0	49	1	363
2026	2.386.874	2,0	48	1	410
2027	2.346.516	2,0	47	1	456
2028	2.310.023	1,5	35	—	491

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

2029	2.277.579	1,5	35	—	526
2030	2.248.982	1,5	34	—	560
2031	2.222.783	1,5	34	—	594

Fonte: elaboração do NATS a partir da planilha original do demandante, aba Eligible population, e dos dados demográficos do IBGE nela informados.
Nota: os casos novos foram estimados pela multiplicação dos nascidos vivos pela incidência correspondente, com arredondamento para cima. Para 2019–2027, a planilha descontou um óbito por coorte anual, calculado a partir da mortalidade de 0,4915%. Para 2028–2031, a projeção adicionou os casos incidentes ao acumulado anterior, sem nova dedução de mortalidade. Os traços indicam ausência dessa dedução no cálculo, e não ausência real de óbitos.

Tabela 2 e Tabela 2).

Tabela 1. Memória de cálculo da população estimada com PFIC no cenário-base do demandante, 2019–2031.

Ano	Nascidos vivos (IBGE)	Incidência aplicada (por 100 mil)	Casos novos	Óbitos subtraídos	População acumulada
2019	2.885.318	2,0	58	1	57
2020	2.777.978	2,0	56	1	112
2021	2.688.491	2,0	54	1	165
2022	2.597.799	2,0	52	1	216
2023	2.527.241	2,0	51	1	266
2024	2.484.344	2,0	50	1	315
2025	2.431.971	2,0	49	1	363
2026	2.386.874	2,0	48	1	410
2027	2.346.516	2,0	47	1	456
2028	2.310.023	1,5	35	—	491
2029	2.277.579	1,5	35	—	526
2030	2.248.982	1,5	34	—	560
2031	2.222.783	1,5	34	—	594

Fonte: elaboração do NATS a partir da planilha original do demandante, aba Eligible population, e dos dados demográficos do IBGE nela informados.
Nota: os casos novos foram estimados pela multiplicação dos nascidos vivos pela incidência correspondente, com arredondamento para cima. Para 2019–2027, a planilha descontou um óbito por coorte anual, calculado a partir da mortalidade de 0,4915%. Para 2028–2031, a projeção adicionou os casos incidentes ao acumulado anterior, sem nova dedução de mortalidade. Os traços indicam ausência dessa dedução no cálculo, e não ausência real de óbitos.

Tabela 2. Estimativa da população elegível

Relatório preliminar

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

Parâmetro / ano	2027	2028	2029	2030	2031
Pacientes prevalentes	456	0	0	0	0
Pacientes incidentes	0	35	35	34	34
Total	456	491	526	560	594

Fonte: Dossiê do demandante [23].

Comparadores, utilização de recursos e custos

No cenário de referência, sem odevixibate, a planilha distribui a coorte entre manejo clínico, PEBD, transplante hepático e estados pós-transplante. Os custos anuais são gerados a partir do número esperado de pacientes que realizam PEBD ou transplante e dos pacientes em acompanhamento pós-transplante. Apesar do dossiê afirmar que não foram incorporados custos do comparador farmacológico ou do cuidado de suporte, a planilha contabiliza custos de PEBD, transplante e imunossupressão pós-transplante no cenário de referência. Na configuração apresentada, os custos anuais de utilização geral de recursos assistenciais foram definidos como zero.

Os custos unitários considerados foram de R$ 9.041,96 para PEBD, R$ 7.493,72 para a etapa pré-transplante e R$ 333.476,92 para o procedimento de transplante hepático. A planilha também apresenta uma estimativa de R$ 136.561,04 para os dois primeiros anos de acompanhamento pós-transplante, após aplicação do fator de correção de 2,8.

No cenário proposto, a planilha acrescenta o custo de aquisição do odevixibate e mantém os custos relacionados às transições clínicas do modelo. O custo total do cenário proposto, portanto, não corresponde exclusivamente ao preço do medicamento: resulta da soma do custo do odevixibate, da PEBD, do transplante hepático e dos custos de imunossupressão pós-transplante efetivamente contabilizados, conforme o número de pacientes projetado em cada estado.

Para estimar o custo de aquisição do odevixibate, o demandante considerou duas doses: 40 mcg/kg/dia, denominada dose baixa, atribuída a 69,85% dos pacientes, e 120 mcg/kg/dia, denominada dose alta, atribuída a 30,15%. Embora a planilha apresente o número de dias de tratamento arredondado para 365, o cálculo utiliza 365,25 dias por ano. Os custos de aquisição foram definidos por apresentação e concentração do medicamento, considerando embalagens com 30 cápsulas. Os respectivos preços e custos unitários utilizados no modelo estão apresentados no Quadro 13.

Quadro 13. Preços do odevixibate considerados na AIO do demandante — PMVG 18%

Dose	Apresentação	Concentração	Preço por embalagem (30 cápsulas)	Preço por cápsula
40 mcg/kg/dia	Sprinkle	200 mcg	R$ 22.395,34	R$ 746,51
40 mcg/kg/dia	Swallow	400 mcg	R$ 44.790,69	R$ 1.493,02
120 mcg/kg/dia	Sprinkle	600 mcg	R$ 67.186,05	R$ 2.239,54
120 mcg/kg/dia	Swallow	1.200 mcg	R$ 134.372,10	R$ 4.479,07

Fonte: planilha original do demandante, aba Resource use & costs, células D21:G24. Valores arredondados para duas casas decimais

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

Relatório preliminar

No cenário calculado a partir do PMVG, o custo anual por paciente é ponderado pela distribuição dos pacientes em nove faixas de peso, que varia ao longo dos cinco anos do horizonte da análise. Para as quatro faixas de menor peso — inferior a 5 kg, 7,5 kg, 12,5 kg e 17,5 kg — o modelo considera a apresentação *sprinkle*, utilizando cápsulas de 200 mcg na dose de 40 mcg/kg/dia e de 600 mcg na dose de 120 mcg/kg/dia. Para as cinco faixas de maior peso — 19,5 kg, 25,5 kg, 35,5 kg, 45,5 kg e superior a 55,5 kg — considera-se a apresentação *swallow*, com cápsulas de 400 mcg na dose de 40 mcg/kg/dia e de 1.200 mcg na dose de 120 mcg/kg/dia. O número de cápsulas administradas diariamente varia de uma a seis, conforme a faixa de peso (**Tabela 3**).

Dessa forma, no cenário baseado no PMVG, o custo anual é obtido pela soma de quatro componentes: apresentação *sprinkle* na dose baixa, apresentação swallow na dose baixa, apresentação sprinkle na dose alta e apresentação *swallow* na dose alta. Cada componente incorpora a proporção de pacientes na respectiva dose, a distribuição anual por peso, o número de cápsulas por dia, o custo unitário da cápsula e os 365,25 dias de tratamento. Como a distribuição de peso se modifica ao longo do horizonte, o custo médio anual por paciente também varia entre os anos. Na configuração apresentada, o custo médio anual por paciente variou de R$ 2.513.475,28, no terceiro ano, a R$ 2.878.390,20, no quinto ano, conforme detalhado no Quadro 14.

Quadro 14. Custo médio anual de aquisição do odevixibate por paciente, considerando a distribuição de peso e dose

Componente	2027	2028	2029	2030	2031
Sprinkle — dose baixa	R$ 264.732,85	R$ 226.451,34	R$ 188.169,83	R$ 174.028,52	R$ 159.887,22
Swallow — dose baixa	R$ 900.853,72	R$ 903.959,61	R$ 907.065,50	R$ 1.000.711,81	R$ 1.094.358,12
Sprinkle — dose alta	R$ 342.807,41	R$ 293.235,98	R$ 243.664,54	R$ 225.352,71	R$ 207.040,88
Swallow — dose alta	R$ 1.166.531,68	R$ 1.170.553,54	R$ 1.174.575,41	R$ 1.295.839,70	R$ 1.417.103,99
Total anual por paciente	R$ 2.674.925,66	R$ 2.594.200,47	R$ 2.513.475,28	R$ 2.695.932,74	R$ 2.878.390,20

Fonte: planilha original do demandante, aba Weight distribution, células C16:G20. Valores arredondados; pequenas diferenças entre a soma dos componentes exibidos e o total podem decorrer do arredondamento.

Na opção de preço fixo, adotada no cenário correspondente apresentado pelo demandante, o modelo não utiliza como resultado final a soma dos custos ponderados por dose, peso e apresentação, mas aplica diretamente um custo anual fixo de R$ 2.381.432,41 por paciente, constante nos cinco anos.

Na estimativa do impacto orçamentário, o custo anual aplicável em cada ano — calculado pelo PMVG ou definido pelo preço fixo, conforme o cenário selecionado — é multiplicado pelo tempo de exposição ao tratamento. Os pacientes que respondem ao odevixibate permanecem em tratamento e recebem o custo correspondente a um ano completo, enquanto os novos pacientes que não apresentam resposta são considerados tratados durante meio ano no ciclo de início. Nos ciclos subsequentes, o número de pacientes em tratamento é atualizado considerando a permanência dos respondedores e a perda anual de resposta.

Tabela 3. Distribuição de peso dos pacientes

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

Relatório preliminar

Peso	% Pacientes - Ano 1	% Pacientes - Ano 2	% Pacientes - Ano 3	% Pacientes - Ano 4	% Pacientes - Ano 5	Cápsulas/ dia	Cápsula	
							Sprinkle	Swallow
<5	8%	15%	23%	21%	19%	1	1	
7,5	8%	13%	19%	17%	15%	2	2	
12,5	17%	13%	10%	9%	8%	3	3	
17,5	16%	9%	3%	3%	3%	4	4	
19,5	6,50%	5%	3%	3%	3%	2		2
25,5	6,50%	6%	5%	5%	5%	3		3
35,5	6%	6%	5%	5%	6%	4		4
45,5	12%	9%	6%	6%	6%	5		5
>55.5	20%	24%	28%	32%	35%	6		6

7.2.1. Resultados

O demandante apresentou os resultados do cenário-base da AIO para o período de 2027 a 2031, considerando população elegível de 456, 491, 526, 560 e 594 pacientes, respectivamente, totalizando 594 pacientes ao longo do horizonte temporal. A participação projetada do odevixibate variou de 30% em 2027 a 70% em 2031.

Considerando o preço baseado no PMVG 18%, o custo acumulado do cenário proposto foi de R$ 1.409.468.044,32, enquanto o cenário atual totalizou R$ 45.870.268,22. Assim, o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos foi de R$ 1.363.597.776,10, sendo estimado em R$ 289.084.565,78 no primeiro ano (**Tabela 4).**

Tabela 4. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário-base PMVG 18% (R$).

Ano	2027	2028	2029	2030	2031	Total
Cenário atual (R$)	R$ 0,00[a]	R$ 10.929.257,90	R$ 11.755.757,24	R$ 11.669.995,68	R$ 11.515.257,41	R$ 45.870.268,22
Cenário proposto (R$)	R$ 289.084.565,78	R$ 236.249.900,48	R$ 249.761.766,12	R$ 291.924.057,35	R$ 342.447.754,61	R$ 1.409.468.044,32
População elegível	Prevalente: 456	Prevalente: 456 Incidente: 35 Total: 491	Prevalente: 491 Incidente: 35 Total:526	Prevalente: 526 Incidente: 34 Total:560	Prevalente: 560 Incidente: 34 Total:594	594
Market Share	30%	40%	50%	60%	70%	-
Impacto orçamentário (R$)	R$ 289.084.565,78	R$ 225.320.642,58	R$ 238.006.008,88	R$ 280.254.061,67	R$ 330.932.497,20	R$ 1.363.597.776,10

Fonte: Dossiê do demandante [23]. Legenda: (*) calculado pelo NATS, dados não disponíveis na planilha e nem no dossiê. Os valores do impacto orçamentário estão arredondados, que podem justificar uma pequena variação. Nota: [a]: os custos iguais a zero no cenário de referência em 2027 decorrem da forma de inicialização da coorte no modelo. As transições para PEBD, transplante, pós-transplante e óbito são calculadas a partir dos estados existentes no ciclo anterior ("Ano 0"), inicialmente zerados, de modo que os respectivos eventos e custos passam a ocorrer apenas a partir do ciclo subsequente.

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

No cenário com preço fixo/AAG, o custo acumulado do cenário proposto foi de R$ 1.256.092.096,08. Mantido o mesmo cenário atual, o impacto orçamentário incremental acumulado foi estimado em R$ 1.210.221.827,86. (**Tabela 5**). Dessa forma, sob as premissas adotadas pelo demandante, o cenário com preço fixo/acordo resulta em redução aproximada de R$ 153,4 milhões no impacto orçamentário acumulado em comparação com o cenário baseado no PMVG 18%/CMED.

Tabela 5. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário-base – Risco compartilhado (R$).

Ano	2027	2028	2029	2030	2031	Total
Cenário atual (R$)	R$ 0,00[a]	R$ 10.929.257,90	R$ 11.755.757,24	R$ 11.669.995,68	R$ 11.515.257,41	R$ 45.870.268,22
Cenário proposto (R$)	R$ 257.366.163,41	R$ 217.610.978,22	R$ 237.152.023,47	R$ 258.997.209,47	R$ 284.965.721,51	R$ 1.256.092.096,08
População elegível	Prevalente: 456	Prevalente: 456 Incidente: 35 Total: 491	Prevalente: 491 Incidente: 35 Total:526	Prevalente: 526 Incidente: 34 Total:560	Prevalente: 560 Incidente: 34 Total:594	594
Market Share	30%	40%	50%	60%	70%	-
Impacto orçamentário (R$)	R$ 257.366.163,41	R$ 206.681.720,32	R$ 225.396.266,23	R$ 247.327.213,80	R$ 273.450.464,10	R$ 1.210.221.827,86

Fonte: Dossiê do demandante [23]. Legenda: Os valores do impacto orçamentário estão arredondados, que podem justificar uma pequena variação. Nota: [a]: os custos iguais a zero no cenário de referência em 2027 decorrem da forma de inicialização da coorte no modelo. As transições para PEBD, transplante, pós-transplante e óbito são calculadas a partir dos estados existentes no ciclo anterior ("Ano 0"), inicialmente zerados, de modo que os respectivos eventos e custos passam a ocorrer apenas a partir do ciclo subsequente.

Análise crítica do NATS:

A AIO utiliza uma estrutura de análise multicoorte e apresenta uma tentativa de explicitar cenários de população, de participação de mercado e de preço. A escolha de um método epidemiológico é adequada diante da ausência, apontada no dossiê, de um PCDT específico e de um registro nacional consolidado de PFIC.

A diretriz para elaboração de AIO de 2026 do MS[47] orienta que a população seja estimada ano a ano, por afunilamento sucessivo da população total até a população diagnosticada e efetivamente elegível. Para doenças raras, admite-se a utilização de evidência internacional quando não houver estimativa nacional, desde que sua aplicabilidade ao Brasil seja contextualizada e que as incertezas sejam explicitadas. Nesse contexto, o método epidemiológico escolhido pelo demandante é aceitável como ponto de partida. Há ainda uma inconsistência: a PICO do demandante descreve a indicação para pacientes com PFIC a partir de seis meses, enquanto as premissas utilizadas referem-se a 92,02% de pacientes não BSEP3 e a pacientes com PFIC1/PFIC2.

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

Relatório preliminar

Embora a indicação proposta para o odevixibate compreenda pacientes com PFIC de forma ampla, a evidência comparativa principal e os parâmetros clínicos disponíveis para a modelagem concentram-se predominantemente em pacientes com PFIC1 e PFIC2. Por essa razão, a reanálise do NATS restringiu a estimativa epidemiológica e a parametrização clínica a esses subtipos, com exclusão adicional dos pacientes PFIC2/BSEP3 quanto ao critério genético de elegibilidade, e aos outros subtipos de PFIC. Assim, os resultados da AIO devem ser interpretados como estimativa referente à população PFIC1/PFIC2, na reanálise do NATS, modelável com base nas evidências disponíveis, e não como estimativa integral de todos os subtipos abrangidos pela indicação regulatória. A eventual utilização da tecnologia em outros subtipos de PFIC não está contemplada nesta estimativa e constitui fonte adicional de incerteza quanto ao impacto orçamentário total, apesar do demandante, em sua análise, avaliar de forma equivocada todos os subtipos.

a) Análise dos dados de mortalidade para estimativa da população elegível:

Na análise crítica dos dados de mortalidade, identificou-se que os valores originalmente utilizados na planilha (2% no caso-base, 5% no limite inferior e 9% no limite superior) não representavam adequadamente uma distribuição de incerteza para a população conjunta com PFIC1 e PFIC2. Na revisão de Jones-Hughes et al. (2021)[48], os percentuais de 2%, 5% e 9% correspondem a estimativas provenientes de diferentes publicações do consórcio NAPPED[36–39,49,50], sendo inicialmente relatada mortalidade pré-transplante de 2% para deficiência de FIC1/PFIC1 e 5% para deficiência de BSEP/PFIC2, com estimativa posterior de 9% para PFIC1, não devendo, portanto, ser interpretados diretamente como caso-base, limite inferior e limite superior. A consulta às publicações completas e mais recentes do NAPPED[51] mostrou estimativa de mortalidade pré-transplante de aproximadamente 6% tanto para PFIC1 (8 óbitos entre 130 pacientes) quanto para PFIC2 (16 óbitos entre 264 pacientes). No estudo de PFIC2, a mortalidade variou conforme a gravidade genotípica, de 4% no grupo BSEP1 a 9% no BSEP3, com 6% no BSEP2. Assim, considerando que a população modelada inclui conjuntamente pacientes com PFIC1 e PFIC2, adotaram-se 6% como valor de caso-base, por representar a estimativa global observada nas coortes mais recentes para ambos os subtipos, e 4% e 9% como limites inferior e superior, respectivamente, de modo a incorporar a variação observada nos dados do NAPPED e a heterogeneidade prognóstica associada aos diferentes genótipos[52]. Essa alteração também corrige a inconsistência da configuração anterior, na qual o denominado limite inferior (5%) era superior ao valor de caso-base (2%), além de conferir maior rastreabilidade clínica e coerência à análise de sensibilidade.

b) Média de idade ao transplante hepático (anos)

Na análise crítica do parâmetro utilizado para estimar a permanência dos pacientes na população prevalente, identificou-se inicialmente uma inconsistência na referência apresentada na planilha, atribuída a “Sahloul M, Ben Amar H, M'hiri R, et al., Ann Hepatol. 2023;28(3):100814”, que não corresponde ao estudo utilizado para fundamentar os valores. A fonte é Sahloul et al. (2023), publicada na Frontiers in Surgery[52], referência que, inclusive, consta corretamente no próprio dossiê do demandante. Adicionalmente, observou-se inadequação na

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

Relatório preliminar

interpretação e aplicação do parâmetro. O estudo de Sahloul et al.[52] apresenta idade no momento do transplante hepático, e não propriamente "tempo até o transplante" a partir do diagnóstico ou da entrada no modelo. O demandante utilizou a média global de 7,08 anos, arredondada para 8 anos, como caso-base, e os valores de 4,62 e 12 anos como limites inferior e superior, respectivamente. Entretanto, o valor de 12 anos corresponde ao subtipo PFIC3, enquanto a população de interesse da análise compreende exclusivamente pacientes com PFIC1 e PFIC2; além disso, a média global de 7,08 anos incorpora pacientes com PFIC3 e, portanto, não representa adequadamente a população modelada. Considerando apenas PFIC1 e PFIC2, as idades médias ao transplante relatadas foram de 6,60 e 4,62 anos, respectivamente. A média ponderada entre esses subtipos resulta em aproximadamente 5,17 anos, valor muito semelhante ao obtido utilizando-se a distribuição de PFIC1 e PFIC2 observada no PEDFIC 1[17]. Como o modelo opera com coortes anuais e o demandante adotou arredondamento para anos inteiros, o parâmetro foi revisado para 6 anos no caso-base, 5 anos no limite inferior e 7 anos no limite superior, excluindo-se a influência de PFIC3.

c) Estimativa de incidência:

A estimativa de incidência empregada pelo demandante foi baseada na faixa de 1:50.000 a 1:100.000 nascidos vivos descrita por Davit-Spraul et al. (2009)[12], correspondente a 0,0020% e 0,0010%, respectivamente, sendo o valor de 0,0015% utilizado no caso-base obtido pela média simples entre esses extremos. Entretanto, a estimativa apresentada na fonte refere-se ao conjunto de PFIC, incluindo PFIC1, PFIC2 e PFIC3. Na mesma publicação, os autores estimam que PFIC1 e PFIC2 correspondam conjuntamente a aproximadamente dois terços dos casos, enquanto PFIC3 representa cerca de um terço. Considerando que a população modelada nesta reanálise compreende PFIC1 e PFIC2, a aplicação direta da incidência global de PFIC tende a superestimar a população elegível. Assim, aplicou-se a proporção de dois terços à faixa epidemiológica originalmente utilizada, resultando em estimativas de 0,00067% a 0,00133% dos nascidos vivos, com valor central de aproximadamente 0,0010%. Adicionalmente, observa-se que a fonte Orphanet[53] atualmente descreve a mesma faixa de 1:50.000 a 1:100.000 como prevalência estimada ao nascimento, e não como incidência anual; sua utilização no modelo é, portanto, interpretada como frequência de novos casos por coorte de nascidos vivos **(Tabela 6)**. A partir dessas alterações, a população elegível no modelo foi modificada, sendo desta forma inferior à apresentada pelo demandante, pois especifica somente a população de PFIC 1 e 2.

Tabela 6. Estimativa da população com PFIC1/PFIC2 utilizada na modelagem

Parâmetro / ano	2027	2028	2029	2030	2031
Pacientes prevalentes	225	0	0	0	0
Pacientes incidentes	0	24	23	23	23
Total	225	249	272	295	318

Fonte: Elaborado pelo NATS.

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

Relatório preliminar

d) Proporção sem genótipo BSEP3, elegível ao odevixibate quanto ao critério genético:

A proporção de pacientes elegíveis ao odevixibate após exclusão do subtipo BSEP3 foi originalmente fixada em 92% na planilha, com referência ao estudo NAPPED de van Wessel et al. (2020)[52]. Entretanto, esse percentual não é reproduzível a partir da fonte citada. O estudo incluiu 264 pacientes com deficiência grave de BSEP/PFIC2, dos quais 56 (21,2%) foram classificados como BSEP3, categoria caracterizada por mutações associadas à ausência ou à perda de função da proteína BSEP. Assim, aproximadamente 78,8% dos pacientes com PFIC2 da coorte eram não-BSEP3. Como a população da presente análise compreende conjuntamente PFIC1 e PFIC2, a proporção de 78,8% não pode ser aplicada diretamente à população total, uma vez que a exclusão por BSEP3 se restringe à PFIC2. Considerando a distribuição de PFIC1 (27,4%) e PFIC2 (72,6%) observada no PEDFIC 1[17], estimou-se que 84,6% da população conjunta seria elegível quanto a esse critério genético: (27,4% + (72,6% × 78,8%)). Dessa forma, o valor de 92% foi substituído por 84,6%. Ressalta-se que essa estimativa constitui uma proxy, uma vez que a frequência de BSEP3 no NAPPED deriva de uma coorte internacional de pacientes com deficiência grave de BSEP e não de um estudo epidemiológico representativo da população brasileira.

e) Probabilidades de PEBD:

Na análise de impacto orçamentário, as probabilidades de PEBD foram revisadas para manter consistência com os parâmetros clínicos corrigidos na avaliação econômica. A probabilidade anual de PEBD no cuidado usual para pacientes com menos de três anos foi corrigida de aproximadamente 4,79% para 8,43%, refletindo a ponderação adequada entre PFIC1 e PFIC2 após correção da proporção de PFIC1 para 27,4%, enquanto para pacientes com três anos ou mais foi mantida a estimativa de 4,75%. Para o braço odevixibate, o PEDFIC 1 não fornece uma estimativa específica de risco de PEBD, uma vez que nenhum evento cirúrgico ocorreu durante o seguimento de 24 semanas em qualquer dos braços. Dessa forma, não há evidência randomizada suficiente para atribuir redução específica do risco de PEBD ao odevixibate. Como a estrutura da AIO disponibilizada não permite estratificar a probabilidade de PEBD no braço odevixibate por faixa etária, optou-se por manter 4,77% como aproximação técnica para preservar a estrutura do modelo.

f) Parâmetros clínicos:

Os parâmetros clínicos relacionados à resposta terapêutica, perda de resposta, transplante hepático e complicações cirúrgicas foram revisados em relação às fontes disponíveis e à memória de cálculo da avaliação econômica. Para o odevixibate, foi mantida a taxa de resposta de 33%, correspondente à resposta em ácidos biliares séricos observada no PEDFIC 1. Para PEBD, foi mantida a resposta aproximada de 60%, consistente com a parametrização da avaliação econômica após a correção da distribuição entre PFIC1 e PFIC2. As taxas anuais de perda de resposta de 3,53% para odevixibate e 5% para PEBD também foram mantidas, embora devam ser interpretadas como parâmetros de modelagem: a primeira utiliza a interrupção do tratamento como proxy de

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

Relatório preliminar

perda de resposta, enquanto a segunda decorre de premissa baseada em opinião clínica consultada pelo demandante.

Para a mortalidade após transplante hepático, foram adotadas as estimativas corrigidas de 10,92% no ano do transplante e 1,42% ao ano nos períodos subsequentes, correspondentes a sobrevidas de 89,08% e 98,58%, respectivamente. Essas estimativas estão relacionadas à revisão da meta-análise utilizada no modelo e foram consideradas mais apropriadas do que os valores originalmente empregados na AIO.

Quanto às complicações da PEBD, foram mantidas na reanálise as frequências de 67% para reoperações, 43% para infecção e 7% para prolapso, conforme parametrização do demandante baseada em Bjørnland et al. (2020), de modo a preservar a estrutura e as categorias de custos já implementadas na AIO. Entretanto, esses parâmetros apresentam incerteza relevante. O estudo descreve complicações pós-operatórias e a necessidade de procedimentos adicionais após derivação biliar parcial, porém a correspondência entre os eventos relatados na publicação e as três categorias independentes utilizadas na planilha não é completamente transparente. Em particular, podem existir eventos sobrepostos no mesmo paciente e múltiplos procedimentos secundários, de forma que frequências de procedimentos não devem necessariamente ser interpretadas como proporções independentes de pacientes com cada complicação. Assim, embora os valores tenham sido mantidos por apresentarem fonte identificável e por não ser objetivo da reanálise modificar a estrutura de recursos do modelo, sua interpretação deve ser cautelosa, uma vez que eventual dupla contagem ou superestimação dessas complicações pode aumentar os custos atribuídos à PEBD e, consequentemente, favorecer economicamente o odevixibate.

No primeiro ano, aplicou-se o market share à coorte prevalente; a partir do segundo, aplica-se apenas aos novos casos incidentes. Pacientes prevalentes inicialmente alocados ao manejo atual não migram posteriormente para o odevixibate, mesmo quando a participação aumenta de 30% para 70%. Essa lógica é válida se a difusão representar exclusivamente a proporção de novos iniciadores, mas não reproduz uma participação de 70% entre todos os pacientes vivos e elegíveis em 2031. O dossiê não define o denominador nem justifica essa escolha, o que dificulta a interpretação do número tratado.

A denominação “pacientes tratados” também precisa de cautela. O modelo distingue novos iniciadores, respondedores que permanecem em tratamento, não respondedores, perdas de resposta e estados pós-procedimento. Para o custo de aquisição, os novos não-respondedores recebem meio ano de tratamento, enquanto os respondedores são custeados pelo ano completo. Por essa razão, o número que reproduz não consiste em uma contagem simples de pacientes.

No cenário sem odevixibate, o custo do primeiro ano é igual a zero. Em relação ao primeiro ano do cenário de referência, a inspeção das fórmulas demonstrou que o resultado não decorre de market share nulo. No cenário sem

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

Relatório preliminar

odevixibate, o modelo atribui 100% da população ao cuidado usual, de modo que os 225 pacientes elegíveis no primeiro ano são alocados ao estado de tratamento padrão. Entretanto, as transições subsequentes para PEBD, transplante hepático, pós-transplante e óbito são calculadas exclusivamente a partir da população existente no ciclo imediatamente anterior. A planilha contém uma linha denominada “Ano 0”, utilizada como origem dessas transições, porém todos os respectivos estados de saúde encontram-se zerados. Dessa forma, apesar de a população ser incorporada ao modelo no Ano 1, as probabilidades de PEBD, transplante e mortalidade são aplicadas apenas a partir do Ano 2.

Por exemplo, a quantidade de pacientes submetidos à PEBD no Ano 1 é calculada a partir dos pacientes em cuidado usual ou sem resposta no Ano 0, e não daqueles incorporados ao cuidado usual no próprio Ano 1. Como os estados do Ano 0 são iguais a zero, o número de PEBD, transplantes e óbitos no primeiro ciclo é necessariamente nulo. O mesmo comportamento foi identificado no cenário com odevixibate, demonstrando que o achado decorre da implementação temporal do modelo e não do market share da intervenção ou do comparador. Adicionalmente, cada nova coorte incidente somente passa a estar exposta às transições clínicas no ciclo subsequente à sua entrada, caracterizando atraso de um ciclo.

Assim, o valor nulo observado para eventos e, consequentemente, para os custos associados a esses eventos no primeiro ano, não representa ausência clínica de PEBD, transplante ou mortalidade nesse período, mas uma limitação estrutural da programação da AIO. Sua correção exigiria modificar a inicialização da coorte e as fórmulas de transição de todo o modelo, com consequente necessidade de revalidação da dinâmica populacional e dos custos, configurando alteração estrutural que não foi realizada na reanálise do NATS. Dessa forma, foram mantidas as fórmulas originais e essa limitação é explicitada. Em razão do atraso de um ciclo, o modelo tende a postergar a ocorrência e os custos de eventos clínicos ao longo do horizonte de cinco anos; entretanto, como a limitação incide sobre ambos os cenários e as trajetórias diferem entre eles, não é possível determinar a priori a direção e a magnitude do seu efeito sobre o impacto orçamentário incremental.

O custo total igual a zero no cenário de referência no primeiro ano decorre, portanto, da combinação de duas características da planilha: os pacientes são corretamente alocados ao cuidado usual, mas o modelo não atribui custo farmacológico ou de acompanhamento específico a esse estado, enquanto PEBD, transplante e demais eventos com custos associados somente começam a ocorrer no ciclo subsequente em razão da inicialização vazia do Ano 0. Assim, o valor nulo não decorre de market share igual a zero nem de ausência de pacientes tratados.

Também existe inconsistência entre o dossiê, que afirma não incorporar custos do comparador, e a planilha, que contabiliza PEBD, transplante e pós-transplante no cenário de referência. Permanecem ausentes ou insuficientemente descritos os custos do cuidado de suporte, do monitoramento e da confirmação diagnóstica, incluindo teste genético quando necessário para definição do subtipo e da elegibilidade. A inclusão desses itens deve considerar apenas recursos efetivamente atribuíveis a cada cenário, evitando dupla contagem.

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

Relatório preliminar

Quanto ao custo do odevixibate, a ponderação por peso e dose é conceitualmente necessária, mas não é transparente para fins de análise. A distribuição de peso dos anos 1, 3 e 5 foi inserida como valor fixo; os anos 2 e 4 foram interpolados sem fonte de rastreio. Da mesma forma, a proporção de 30,15% na dose de 120 mcg/kg/dia não apresenta justificativa rastreável. Como peso, escalonamento de dose e tempo até a avaliação de resposta alteram o número de cápsulas e o custo anual, esses parâmetros foram classificados como "mantidos sem validação independente", por ausência de fonte alternativa suficientemente robusta e pela impossibilidade de substituí-los sem introduzir novas premissas não sustentadas por evidência.

Os custos de PEBD, transplante e acompanhamento foram mantidos na reanálise, mas não puderam ser integralmente validados. Entre os parâmetros preservados estão o custo de PEBD de R$ 9.041,96, o fator de correção de 2,8, os componentes de pré-transplante, transplante e pós-transplante e os parâmetros clínicos que definem resposta, perda de resposta, PEBD, transplante e mortalidade.

Na reanálise do NATS, com o PMVG 18% atualizado e a incidência central de 0,0010%, o custo acumulado do cenário proposto foi reduzido para R$ 509.624.124,77. O custo acumulado do cenário atual correspondeu a R$ 23.529.611,59, resultando em impacto orçamentário incremental de R$ 486.094.513,18 (**Tabela 7**).

A reanálise do NATS produziu valores inferiores aos estimados pelo demandante. Essa diferença não deve ser atribuída exclusivamente à atualização do preço do odevixibate, pois resulta conjuntamente da adoção do PMVG atualizado, da utilização da incidência-base revisada de 0,0010% para PFIC1/PFIC2, em substituição à estimativa global de PFIC utilizada originalmente pelo demandante. Assim, embora o preço fixo reduza o impacto orçamentário em relação ao PMVG, os resultados permanecem dependentes de parâmetros clínicos e econômicos cuja auditabilidade foi limitada.

Tabela 7. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário-base – PMVG 18% - NATS.

Ano	2027	2028	2029	2030	2031	Total
PMVG 18%						
População elegível	Prevalente: 225	Prevalente: 225 Incidente: 24 Total: 249	Prevalente: 249 Incidente: 23 Total: 272	Prevalente: 272 Incidente: 23 Total: 295	Prevalente: 295 Incidente: 23 Total: 318	318
Cenário atual (R$)(**)	R$ 0,00[a]	R$ 5.392.731,53	R$ 5.962.316,92	R$ 6.057.566,58	R$ 6.116.996,56	R$ 23.529.611,59
Cenário proposto (R$)(**)	R$ 120.371.654,64	R$ 77.756.607,28	R$ 85.025.487,64	R$ 102.702.203,99	R$ 123.768.171,23	R$ 509.624.124,77
Impacto orçamentário (R$)	R$ 120.371.654,64	R$ 72.363.875,75	R$ 79.063.170,71	R$ 96.644.637,41	R$ 117.651.174,67	R$ 486.094.513,18

Fonte: Elaborado pelo NATS. Legenda: Os valores do impacto orçamentário estão arredondados, o que pode justificar uma pequena variação. Nota: [a]os custos iguais a zero no

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

cenário de referência em 2027 decorrem da forma de inicialização da coorte no modelo. As transições para PEBD, transplante, pós-transplante e óbito são calculadas a partir dos estados existentes no ciclo anterior ("Ano 0"), inicialmente zerados, de modo que os respectivos eventos e custos passam a ocorrer apenas a partir do ciclo subsequente. (**) Os valores foram obtidos pela aplicação do market share respectivo em cada cenário à população elegível e multiplicados pelos custos de tratamento em cada cenário.

Custo de aquisição

Para estimar o desembolso com a aquisição do odevixibate, o NATS calculou o número de pacientes beneficiados pela aplicação da participação de mercado à população elegível de cada ano e apresentado em números inteiros. O desembolso bruto foi calculado pela multiplicação do número de pacientes beneficiados pelo custo médio anual por paciente.

O custo anual médio por paciente corresponde ao custo de aquisição do odevixibate para um paciente tratado durante um ano completo, ponderado pela distribuição anual de peso, proporção de pacientes em cada dose, apresentação utilizada, número diário de cápsulas e preço unitário. Esse valor representa um custo unitário médio e não o custo total da população.

A aplicação das participações de mercado de 30%, 40%, 50%, 60% e 70% à população elegível resultou em 68, 100, 136, 177 e 223 pacientes beneficiados, respectivamente, entre 2027 e 2031. O desembolso bruto com a aquisição do odevixibate foi estimado em R$ 181,89 milhões no primeiro ano, alcançando R$ 641,88 milhões em 2031, com valor acumulado de aproximadamente R$ 1,90 bilhão em cinco anos (**Tabela 8**).

Tabela 8. Custo de aquisição do odevixibate ano a ano, elaborado pelo NATS - PMVG 18%

Parâmetro	2027	2028	2029	2030	2031
Custo médio anual por paciente	R$ 2.674.925,66	R$ 2.594.200,47	R$ 2.513.475,28	R$ 2.695.932,74	R$ 2.878.390,20
População elegível	225	249	272	295	318
Market share	30%	40%	50%	60%	70%
População tratada com odevixibate	68	100	136	177	223
Desembolso com aquisição	R$ 181.894.944,88	R$ 259.420.047,00	R$ 341.832.638,08	R$ 477.180.094,98	R$ 641.881.014,60

Fonte: Elaborado pelo NATS. Nota: Desembolso acumulado com aquisição: R$ 1.902.208.739,54. O valor não inclui PEBD, transplante ou acompanhamento pós-transplante. Diferenças de valores podem estar relacionadas ao arredondamento.

Os resultados da reanálise devem ser interpretados como estimativas condicionadas, e não como validação integral do modelo. A principal incerteza permanece na população efetivamente diagnosticada e elegível, seguida da definição do denominador do market share, da distribuição de peso, da proporção de escalonamento para 120 mcg/kg/dia, do tempo de exposição dos não respondedores e dos custos do cenário de referência.

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

8. ACEITABILIDADE

Sob a perspectiva dos profissionais de saúde, a aceitabilidade do odevixibate tende a ser favorecida pela administração oral uma vez ao dia, que não demanda infusão, acesso venoso ou estrutura hospitalar para aplicação. Contudo, seu uso requer definição de fluxo assistencial para confirmação diagnóstica e caracterização do subtipo de PFIC, prescrição por equipe com experiência em hepatologia pediátrica ou doenças hepáticas raras, acompanhamento da resposta clínica e bioquímica e orientação continuada aos pacientes e cuidadores. A necessidade de monitoramento de prurido, concentração sérica de ácidos biliares, função hepática, crescimento, estado nutricional e vitaminas lipossolúveis pode representar carga adicional para serviços que não disponham de rotina estruturada para acompanhamento longitudinal desses pacientes.

Para os pacientes e cuidadores, a via oral constitui potencial facilitador da aceitabilidade, especialmente por possibilitar administração domiciliar e evitar procedimentos invasivos ou deslocamentos frequentes exclusivamente para administração do medicamento. Adicionalmente, a percepção de benefício poderá depender da melhora do prurido, desfecho que apresenta relevância clínica direta para pacientes e cuidadores, por seu potencial impacto sobre sono, bem-estar e rotina familiar. Por outro lado, eventos gastrointestinais, especialmente diarreia ou aumento da frequência evacuatória, podem comprometer a tolerabilidade e a persistência terapêutica em parte dos pacientes. A aceitabilidade também é condicionada à clareza das orientações sobre administração, conservação, adesão, reconhecimento de eventos adversos e necessidade de comparecimento às avaliações clínicas e laboratoriais programadas.

Assim, a aceitabilidade do odevixibate parece potencialmente favorável em razão de sua administração oral domiciliar. Entretanto, sua utilização pressupõe que pacientes e cuidadores recebam treinamento e acompanhamento adequados, e que os serviços disponham de fluxos para monitorar resposta, tolerabilidade, crescimento, estado nutricional e eventual necessidade de ajuste, interrupção ou substituição do tratamento.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas pesquisas estruturadas nas bases de dados da ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de identificar medicamentos potenciais para o tratamento de pessoas com PFIC com seis meses ou mais de idade[54–56]. As buscas ocorreram em maio de 2026, utilizando-se as seguintes estratégias:

(1) *ClinicalTrials: Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis \(PFIC\) | Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies*[54].

(2) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Progressive familial intrahepatic cholestasis) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))*[55]**.**

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4, nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão

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

Relatório preliminar

testando os medicamentos resultantes da busca supracitada; e tecnologias com registro para a indicação clínica 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[56–58]. 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[59–61].

Assim, abaixo estão descritas as tecnologias identificadas no MHT (**Quadro *15***).

Quadro 15. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com PFIC em pacientes com seis meses ou mais.

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[62–64]	FDA (2024), para pessoas com idade ≥ 12 meses[65] EMA (2024) para pessoas com idade ≥ 3 meses[66]	4	CDA (2026) – favorável, para maiores de 12 meses de idade, mediante critérios[67]	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; PFIC - colestase intra-hepática familiar progressiva

10. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O demandante informou que, até o momento da elaboração do dossiê, o odevixibate havia sido recomendado por agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) do Canadá, da Austrália, da Escócia, da Inglaterra, da França, da Alemanha, da Holanda e da Itália para o tratamento da PFIC em pacientes com idade igual ou superior a seis meses. No dossiê, foram apresentadas decisões atribuídas ao *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), da Austrália; à *Canada's Drug Agency — L'Agence des médicaments du Canada* (CDA-AMC), do Canadá; ao *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia; ao *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), da Inglaterra; à *Haute Autorité de Santé* (HAS), da França; ao *Gemeinsamer Bundesausschuss* (G-BA), da Alemanha; ao *Zorginstituut Nederland*, responsável pelo *Geneesmiddelenvergoedingssysteem* (GVS), da Holanda; e à *Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA), da Itália[23].

O NATS realizou busca complementar e confirmatória em julho de 2026, além de analisar os documentos das agências encaminhados juntamente com o dossiê. Foram identificados pareceres e decisões consistentes com a existência de avaliações favoráveis ao odevixibate, porém com diferenças quanto à população elegível, ao desfecho ou finalidade da recomendação, às restrições por subtipo de PFIC e às condições de preço, monitoramento e continuidade do

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

Relatório preliminar

tratamento. Adicionalmente, foi considerada a reavaliação do SMC publicada em junho de 2026. Os resultados estão apresentados no **Quadro *16*** .

Quadro 16. Recomendações das agências de ATS.

Agência de ATS	País	Ano	Recomendação
PBAC[68]	Austrália	2025	Em março de 2025, a submissão foi adiada. Na ressubmissão analisada em julho de 2025, o PBAC recomendou a listagem do odevixibate no *Pharmaceutical Benefits Scheme*, no âmbito do programa de medicamentos altamente especializados (*Section* 100), para o tratamento da PFIC. A recomendação considerou restrições revisadas, redução de preço e acordo de compartilhamento de risco para mitigar riscos financeiros relacionados à escalada de dose e ao uso em pacientes sem resposta ao tratamento.
CDA-AMC[69]	Canadá	2024	Recomendou o reembolso, com condições, para o tratamento do prurido em pacientes com idade igual ou superior a seis meses, com PFIC tipo 1 ou 2, prurido grave e níveis elevados de ácidos biliares séricos. A recomendação exige prescrição por especialista, período inicial de teste de três meses com comprovação de melhora do prurido, redução do preço e interrupção após transplante hepático.
SMC[70]	Escócia	2026	Após reavaliação pelo *framework* de medicamentos ultraórfãos, o odevixibate foi aceito para uso no *NHS Scotland* em pacientes com PFIC com idade igual ou superior a seis meses. A decisão está condicionada à existência de um *Patient Access Scheme* aprovado, ou a preço de lista equivalente ou inferior, e prevê consideração de tratamento alternativo quando não houver benefício clínico após seis meses de tratamento contínuo.
NICE[46]	Inglaterra	2022	Recomendou o odevixibate, dentro da autorização de comercialização, como opção para o tratamento da PFIC em pessoas com idade igual ou superior a seis meses. A recomendação está condicionada ao fornecimento do medicamento pela empresa conforme acordo comercial. O NICE reconheceu dados clínicos limitados para outros tipos de PFIC e incerteza quanto à efetividade escalonada de dose e à comparação com a derivação biliar parcial externa.
HAS[71]	França	2021	Emitiu parecer favorável ao reembolso para PFIC tipo 1 ou 2, exceto o subtipo BSEP3, em pacientes com idade igual ou superior a seis meses, e parecer desfavorável para os demais tipos de PFIC. Considerou o odevixibate tratamento de segunda linha, associado ao tratamento de primeira linha com ácido ursodesoxicólico, com ou sem rifampicina. Foi atribuída melhoria moderada do serviço médico prestado (ASMR III) e taxa de reembolso recomendada de 65%.
G-BA / IQWiG[72]	Alemanha	2022	O G-BA concluiu que há um indício de benefício adicional menor do odevixibate em crianças, adolescentes e adultos com idade igual ou superior a seis meses e PFIC. Trata-se de uma avaliação de benefício adicional no contexto do procedimento alemão para medicamentos órfãos, e não de uma recomendação de incorporação equivalente às decisões de reembolso dos demais países. A validade da resolução foi limitada até 1º de junho de 2027.
GVS / Zorginstituut Nederland[73]	Holanda	2023	Recomendou a inclusão do odevixibate na lista 1B do sistema de reembolso holandês para pacientes com idade igual ou superior a seis meses e PFIC geneticamente confirmada, exceto PFIC2-BSEP3. A utilização deve ocorrer em centro de expertise; o tratamento é destinado a pacientes sem tratamento

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

			sintomático iniciado ou sem resposta terapêutica duradoura, devendo ser interrompido se não houver benefício sintomático clínico após, no máximo, nove meses de tratamento ininterrupto.
AIFA[74]	Itália	2026	A determinação de renegociação publicada em 2026 estabeleceu o reembolso do odevixibate em classe H para o tratamento da PFIC em pacientes com idade igual ou superior a seis meses. A decisão incluiu desconto obrigatório, contrato com validade de 24 meses e encerramento do registro de monitoramento específico para a indicação. O documento analisado não corresponde a uma decisão de 2025, como informado no dossiê.

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** AIFA: *Agenzia Italiana del Farmaco*; ASMR: *amélioration du service médical rendu*; BSEP: *bile salt export pump*; CDA-AMC: *Canada's Drug Agency — L'Agence des médicaments du Canada*; G-BA: *Gemeinsamer Bundesausschuss*; GVS: *Geneesmiddelenvergoedingssysteem*; HAS: *Haute Autorité de Santé*; IQWiG: *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; PBAC: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*; PFIC: colestase intra-hepática familiar progressiva; SMC: *Scottish Medicines Consortium*.

A reprodução das recomendações confirma que o odevixibate foi objeto de decisões favoráveis em diferentes jurisdições, mas não sustenta a afirmação de que todas as agências recomendaram a tecnologia de forma ampla e irrestrita para toda a população com PFIC a partir de seis meses de idade. As decisões da HAS e do GVS excluem explicitamente o subtipo PFIC2-BSEP3 e restringem o acesso a condições clínicas específicas; a CDA-AMC limita a recomendação a pacientes com PFIC1 ou PFIC2 e tem como finalidade específica o tratamento do prurido; e o SMC, o NICE e o PBAC condicionam a decisão a acordos de acesso, preço ou compartilhamento de risco. Portanto, a descrição do demandante deve ser qualificada para refletir que as decisões internacionais são condicionais e heterogêneas quanto à indicação avaliada e às regras de financiamento.

11. 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$ 2.381.432,41 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$ 2.381.432,41 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-efetividade 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.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências clínicas disponíveis indicam que o odevixibate melhora, em curto prazo, o prurido e as concentrações séricas de ácidos biliares em pacientes pediátricos com PFIC1 ou PFIC2, prurido clinicamente relevante,

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

Relatório preliminar

ácidos biliares elevados e função hepática relativamente preservada. No PEDFIC 1, principal estudo comparativo, o tratamento, nas doses agregadas de 40 e 120 mcg/kg/dia, apresentou melhores resultados para esses desfechos em comparação ao placebo, durante 24 semanas.

A interpretação desses achados é limitada pelo pequeno tamanho amostral, pelo curto período de seguimento, pela inclusão exclusiva de pacientes com PFIC1 ou PFIC2 e pela exclusão de indivíduos com doença hepática descompensada, transplante prévio ou procedimentos cirúrgicos planejados. Além disso, não foram observadas diferenças significativas para crescimento ou ALT, nem ocorreram eventos de derivação biliar, transplante hepático ou óbito. Assim, não há demonstração direta de que o odevixibate reduza a progressão da doença, a necessidade de procedimentos cirúrgicos, o transplante hepático ou a mortalidade.

Os estudos de extensão e de prática clínica real sugerem manutenção de benefícios sintomáticos e bioquímicos em parte dos pacientes, mas, por não apresentarem comparador concorrente, devem ser interpretados como evidência complementar. Quanto à segurança, a frequência global de eventos adversos foi semelhante à observada com placebo, embora diarreia ou aumento da frequência evacuatória, vômitos e alterações de transaminases ou bilirrubina tenham sido numericamente mais frequentes com odevixibate. O pequeno número de participantes e o curto seguimento não permitem excluir riscos raros ou de longo prazo. A certeza da evidência variou de baixa a muito baixa, principalmente devido à imprecisão, à incompletude dos dados e à indireção em relação à população abrangida pela indicação proposta.

A avaliação econômica apresentou limitações relacionadas à representatividade da população, à definição das taxas de resposta, à exclusão da derivação biliar externa parcial no braço do odevixibate, à extrapolação de benefícios para transplante e mortalidade e à rastreabilidade de custos, utilidades e probabilidades. Na reanálise do NATS, a RCUI foi de R$ 30.863.301,63 por AVAQ ganho no cenário com PMVG de 18%, permanecendo amplamente superior ao limiar de R$ 120.000 por AVAQ mesmo no cenário de preço alternativo.

A análise de impacto orçamentário também permanece incerta em razão da escassez de dados epidemiológicos nacionais, da ausência de PCDT específico e da discrepância entre a indicação ampla e os filtros por subtipo utilizados no modelo. Na reanálise do NATS, considerando incidência de 0,0010% e PMVG atualizado, o impacto orçamentário incremental acumulado foi estimado em R$ 486.094.513,18 entre 2027 e 2031, com desembolso anual elevado para aquisição do medicamento.

Dessa forma, o odevixibate apresenta benefício clínico de curto prazo sobre prurido e ácidos biliares séricos na população específica avaliada no PEDFIC 1, mas permanecem incertezas relevantes quanto à generalização dos resultados, à durabilidade do efeito, à segurança em longo prazo e ao impacto sobre desfechos clínicos finais. Considerando a relação de custo-utilidade desfavorável, o elevado impacto orçamentário e a ausência de evidência direta sobre progressão da doença, transplante ou mortalidade, a incorporação deverá, caso considerada, ser condicionada à definição restrita da população elegível, ao acompanhamento em centros especializados, a critérios objetivos de resposta

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

Relatório preliminar

e descontinuação e à coleta sistemática de dados em vida real.

13. PERSPECTIVA DOS PACIENTES

A Chamada Pública nº 54/2026 esteve aberta de 9 a 18 de maio de 2026 e recebeu seis inscrições. A representante foi definida por sorteio realizado em plataforma digital, com transmissão em tempo real e gravação posteriormente encaminhada a todos os inscritos.

A participante, mãe de uma criança de seis anos com colestase intra-hepática familiar progressiva tipo 3 (PFIC 3), residente em São Luís, Maranhão, apresentou sua experiência com a condição de saúde do filho e com o uso de odevixibate. Relatou que a investigação diagnóstica teve início em agosto de 2022, após um episódio de convulsão febril associado a uma infecção viral. Durante o atendimento hospitalar, foi identificado aumento do fígado e do baço, o que motivou a realização de exames complementares, que mostraram alterações nas enzimas hepáticas. A criança foi submetida a diversos exames, incluindo sorologias, biópsia hepática e colangiorressonância, sem esclarecimento do diagnóstico. Posteriormente, foi realizado um exame genético (exoma), que permitiu confirmar o diagnóstico de PFIC 3, em janeiro de 2023, cerca de seis meses após o início da investigação.

Segundo a participante, o diagnóstico de uma doença hepática rara, grave e progressiva, sem tratamento específico disponível naquele momento, causou grande preocupação à família, especialmente diante da possibilidade de evolução para insuficiência hepática. Após o diagnóstico, a criança iniciou tratamento com ácido ursodesoxicólico, na dose máxima indicada para seu peso, além de suplementação de vitaminas, devido às dificuldades de absorção associadas à doença. Inicialmente, apresentava poucos sintomas, como icterícia, prurido leve e sinais de comprometimento do crescimento.

Cerca de três a quatro meses após o início do tratamento, houve agravamento importante dos sintomas, especialmente do prurido e da icterícia. A participante relatou que a coceira passou a ser intensa e persistente, comprometendo o sono, a rotina escolar e a qualidade de vida da criança e de sua família. Destacou, ainda, os constrangimentos sociais relacionados à icterícia e à preocupação de outras pessoas com a possibilidade de a criança apresentar uma doença transmissível. Nesse período, também observou desaceleração do crescimento. Foram utilizados outros tratamentos para aliviar os sintomas, incluindo anti-histamínicos, hidratantes e corticoides tópicos, sem melhora satisfatória.

A participante destacou que, embora inicialmente a principal preocupação da família estivesse relacionada à progressão da doença e ao risco de complicações hepáticas, como hemorragias decorrentes de varizes esofágicas, a intensidade do prurido passou a representar a maior dificuldade enfrentada no cotidiano.

Em janeiro de 2024, durante acompanhamento médico realizado em São Paulo, foi prescrito o odevixibate. A

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

Relatório preliminar

família já tinha conhecimento dos estudos sobre o medicamento e das possibilidades de melhora dos sintomas, embora houvesse incertezas quanto à resposta ao tratamento e dificuldades para sua obtenção no Brasil. O acesso ocorreu por meio do convênio, e a criança iniciou o tratamento em maio de 2024, aproximadamente quatro meses após a prescrição, na dose de 600 microgramas por dia.

Segundo a participante, aproximadamente uma semana após o início do odevixibate, houve desaparecimento completo do prurido, proporcionando melhora significativa do conforto da criança e da qualidade de vida familiar. Esse benefício foi mantido por cerca de seis meses, até novembro de 2024, quando a coceira voltou a se intensificar. Em janeiro de 2025, o médico responsável aumentou a dose do medicamento para 1.800 microgramas por dia. Segundo a participante, após o ajuste, houve novamente controle completo do prurido, mantido até o momento do relato. A participante informou que o filho não apresentou eventos adversos perceptíveis durante o tratamento, inclusive após o aumento da dose.

Além do controle do prurido, a participante relatou melhora dos achados nos exames de acompanhamento da doença hepática. Explicou que, antes do ajuste da dose, a criança apresentava aumento do fígado e do baço, sinais de hipertensão portal e progressão da fibrose hepática, observada por meio de elastografia. Em janeiro de 2026, aproximadamente um ano após o aumento da dose do odevixibate, uma nova elastografia mostrou melhora dos parâmetros avaliados em comparação com janeiro de 2025, incluindo regressão dos sinais de hipertensão portal, que, segundo a participante, não estavam mais presentes no exame. Acrescentou que a médica responsável repetiu o procedimento para confirmar os achados e que, na avaliação clínica, o médico assistente também identificou redução expressiva do tamanho do fígado. Para a participante, esses resultados representaram uma perspectiva mais favorável quanto à evolução da doença.

A participante ressaltou que a experiência com o tratamento trouxe mudanças importantes para a vida familiar, não apenas pelo controle da coceira, mas também pela possibilidade de considerar novos planos para o futuro. Mencionou que, diante das incertezas relacionadas à doença, ela e o marido haviam descartado a possibilidade de ter outros filhos, decisão que passaram a reconsiderar após os benefícios observados com o tratamento. Informou também conhecer outras famílias cujas crianças utilizam o odevixibate e que relataram resultados positivos no controle do prurido.

Durante a discussão, um membro do Comitê questionou a participante sobre os motivos que levaram ao aumento da dose do odevixibate, especialmente se, além do retorno do prurido, a criança havia apresentado piora da icterícia ou de outras manifestações relacionadas ao comprometimento hepático. Em resposta, a participante esclareceu que, para a família, a principal preocupação era o retorno da coceira. Entretanto, informou que também havia ocorrido piora clínica, com aumento do fígado e do baço e progressão da fibrose observada na elastografia hepática ao longo de um ano. A

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

icterícia também havia se intensificado naquele período, mas, segundo a participante, esse sintoma nunca foi completamente controlado, apresentando períodos de melhora e piora, especialmente durante episódios de infecção viral. Ressaltou que os principais fatores considerados para o ajuste da dose foram o agravamento do prurido e a piora dos achados na elastografia hepática.

14. DISCUSSÃO NA CONITEC NA APRECIAÇÃO INICIAL

Durante a apreciação inicial do odevixibate para o tratamento de pacientes com PFIC, o Comitê reconheceu a gravidade da doença, o sofrimento dos pacientes e de suas famílias e a necessidade de alternativas terapêuticas. Também foi reconhecido o benefício clínico observado nos desfechos de prurido e redução de ácidos biliares séricos. A discussão concentrou-se, entretanto, nas limitações da evidência disponível para uma decisão de incorporação e na relação entre os benefícios demonstrados e o custo proposto para o SUS.

Em relação às evidências clínicas, membros do Comitê ressaltaram o curto período de acompanhamento frente à perspectiva de uso contínuo do medicamento e a incerteza sobre a intensidade e a manutenção da resposta ao longo do tempo. Também apontaram a dificuldade de caracterizar adequadamente o efeito do tratamento sobre a qualidade de vida. O relatório apresenta, como evidência comparativa principal, o estudo PEDFIC 1, conduzido durante 24 semanas em pacientes pediátricos com PFIC1 ou PFIC2. Nele, o odevixibate apresentou benefício sobre o prurido e a resposta dos ácidos biliares séricos em comparação ao placebo, mas não permitiu estimar seus efeitos sobre a progressão da doença, a necessidade de derivação biliar ou transplante hepático e a mortalidade. Foi destacado, ainda, que relatos individuais de benefício são relevantes para compreender a experiência dos pacientes, mas precisam ser interpretados juntamente com os resultados observados no conjunto dos participantes dos estudos. Também foi discutida a importância da realização de testes genéticos no SUS para a confirmação diagnóstica da PFIC, a identificação dos diferentes subtipos moleculares e a adequada seleção dos pacientes para o tratamento. Nesse contexto, ressaltou-se a relevância do diagnóstico molecular para orientar a elegibilidade terapêutica, considerando a heterogeneidade genética da doença e o

Relatório preliminar

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

fato de que as evidências comparativas disponíveis se restringem aos subtipos PFIC1 e PFIC2.

Nos aspectos econômicos, predominou a avaliação de que o preço proposto não era condizente com a magnitude e a certeza dos benefícios demonstrados. Na reanálise do NATS apresentada no relatório, a RCUI foi de R$ 30.863.301,63 por AVAQ ganho, superior ao limiar de R$ 120.000 por AVAQ considerado na análise, e o impacto orçamentário incremental acumulado foi estimado em R$ 486.094.513,18 entre 2027 e 2031. Esses resultados reforçaram a preocupação manifestada na reunião com a relação de custo-efetividade e o impacto financeiro da incorporação.

O Comitê também discutiu a proposta de AAG apresentada pela empresa, baseada em custo anual fixo por paciente, independentemente das variações de peso, dose ou quantidade de cápsulas utilizadas. Conforme esclarecido durante a reunião, a proposta buscava conferir previsibilidade ao gasto anual, mas não foi considerada capaz de endereçar uma incerteza que justificasse sua adoção. Essa avaliação era consistente com a análise da Subcomissão Técnica de Acesso Gerenciado apresentada no relatório. Para a etapa de consulta pública, foi manifestada a expectativa de uma proposta de redução de preço mais expressiva e de informações adicionais que pudessem contribuir para a reavaliação da matéria.

Houve votos favoráveis à incorporação, incluindo manifestações de representantes da Associação Médica Brasileira e do Conselho Federal de Medicina, que enfatizaram a importância da tecnologia para os pacientes. A maioria dos membros, contudo, posicionou-se de forma desfavorável, considerando as incertezas clínicas e o elevado custo do tratamento. O Comitê deliberou pelo encaminhamento da matéria à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável, para recebimento de contribuições da sociedade, de dados adicionais e de eventual nova proposta econômica.

15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 156ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 7 de outubro de 2026, deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse encaminhada à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do odevixibate no SUS para o tratamento de pacientes com idade igual ou superior a seis meses com PFIC. A recomendação considerou o benefício de curto prazo demonstrado sobre o prurido e os ácidos biliares séricos em pacientes com PFIC1 ou PFIC2, contraposto às incertezas quanto à duração e à generalização desse benefício para a população abrangida pela indicação solicitada, à ausência de demonstração de efeito sobre desfechos clínicos finais e às limitações dos dados de qualidade de vida. Considerou, ainda, o preço proposto em relação aos resultados apresentados, a elevada RCUI e o impacto orçamentário estimado para o SUS.

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

Relatório preliminar

16. REFERÊNCIAS

1 Amirneni S, Haep N, Gad MA, Soto-Gutierrez A, Squires JE, Florentino RM. Molecular overview of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Gastroenterol* 2020; **26**: 7470.

2 Patel SP, Vasavda C, Ho B, Meixiong J, Dong X, Kwatra SG. Cholestatic pruritus: Emerging mechanisms and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2019; **81**: 1371–1378.

3 Sutton H, Karpen SJ, Kamath BM. Pediatric cholestatic diseases: common and unique pathogenic mechanisms. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2024; **19**: 319–344.

4 Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL *et al.* Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutriti. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; **64**: 154–168.

5 Jones-Hughes T, Campbell J, Crathorne L. Epidemiology and burden of progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2021; **16**: 255.

6 Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Emerick K, Antoniou A *et al.* Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. *J Hepatol* 2010; **53**: 170–178.

7 Kremer AE, Martens JJWW, Kulik W, Ruëff F, Kuiper EMM, van Buuren HR *et al.* Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology* 2010; **139**: 1008–1018.

8 Mighiu C, O'Hara S, Ferri Grazzi E, Murray KF, Schattenberg JM, Ventura E *et al.* Impact of progressive familial intrahepatic cholestasis on caregivers: caregiver-reported outcomes from the multinational PICTURE study. *Orphanet J Rare Dis* 2022; **17**: 32.

9 Thompson RJ, Arnell H, Artan R, Baumann U, Calvo PL, Czubkowski P, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022;7(9):830-842. doi:10.1016/. .

10 Gwaltney C, Ivanescu C, Karlsson L, Gozzi E, Hambleton I, Mack C, et al. Validation of the PRUCISION instruments in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Adv Ther. 2022;39(11):5129-5145. doi:10.1007/s12325-022-02262-7. .

11 Gwaltney C, Ivanescu C, Karlsson L, Gozzi E, Hambleton I, Mack C, et al. Development of the patient- and observer-reported PRUCISION instruments to assess pruritus and sleep disturbance in pediatric patients with cholestatic liver diseases. Adv Ther. 2022. .

12 Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; **4**: 1.

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

14 Vinayagamoorthy V, Srivastava A, Sarma MS. Newer variants of progressive familial intrahepatic cholestasis. World J Hepatol. 2021;13(12):2024-2038. doi:10.4254/wjh.v13.i12.2024. .

15 Vitale G, Sciveres M, Mandato C, d'Adamo AP, Di Giorgio A. Genotypes and different clinical variants between children and adults in progressive familial intrahepatic cholestasis: a state-of-the-art review. Orphanet J Rare Dis. 2025;20:80. doi:10.1186/s130. .

16 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2024;81(2):303-325. doi:10.1016/j.jhep.2024.04.006. .

17 Thompson RJ, Arnell H, Artan R, Baumann U, Calvo PL, Czubkowski P *et al.* Odevixibat treatment in progressive

Relatório preliminar

familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; **7**: 830–842.

18 Liver EAFTSOT. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; **51**: 237–267.

19 Bull LN, Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Dodge JL *et al.* Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. *Hepatol Commun* 2018; **2**: 515–528.

20 Kavallar AM, Mayerhofer C, Aldrian D, Okamoto T, Mueller T, Vogel GF. Management and outcomes after liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Commun* 2023; **7**: e0286.

21 Beaufour Ipsen Farmacêutica. Bylvay® (odevixibate): bula do profissional de saúde. São Paulo, 2025.

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

23 Murta LCLDGML. Bylvay® (odevixibate) no tratamento de pacientes com colestase intra-hepática familiar progressiva: parecer técnico-científico. São Paulo, 2026.

24 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Lista de preços de medicamentos – Preço Fábrica 18% (PF) e Preço Máximo de Venda ao Governo 18% (PMVG), da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/preco. .

25 Thompson R, Baumann U, Calvo PL, D'Antiga L, Di Giorgio A, Gonzales E, et al. Sustained long-term efficacy and safety of odevixibat in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: Results from the PEDFIC 2 phase III, open-label extension s. .

26 Hansen B, Valcheva V, Yu Q, van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E *et al.* P1 Analysis of long-term treatment effects of odevixibat on clinical outcomes in children with progressive familial intrahepatic cholestasis in odevixibat clinical studies vs external controls from the NAPPED database. 2023.

27 Thompson RJ, Durmaz Ö, Grammatikopoulos T, Di Giorgio A, Ni Q, Stein P *et al.* OC8 Long-term efficacy and safety of odevixibat in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: results with≥ 96 weeks of treatment. 2023.

28 Thompson RJ, Artan R, Baumann U, Calvo PL, Czubkowski P, Dalgic B *et al.* Interim results from an ongoing, open-label, single-arm trial of odevixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis. *JHEP reports* 2023; **5**: 100782.

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

30 Ipsen. Bylvay® (odevixibat) data shows sustained improvement in severe itch and serum bile acid levels in patients with PFIC and ALGS [Internet]. 2024 Nov 18 [citado 2026 jul 29]. Disponível em: https://www.ipsen.com/us/press-releases/bylvay-odevixibat-da. .

31 McKiernan P, Quintero Bernabeu J, Girard M, Indolfi G, Lurz E, Trivedi P. Opinion paper on the diagnosis and treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis. JHEP Rep. 2024;6(1):100949. doi:10.1016/j.jhepr.2023.100949. .

32 Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Odevixibat para o tratamento de colestase intra-hepática familiar progressiva: alerta de monitoramento de tecnologias em saúde nº 03/2022 [Internet]. . .

33 COMET Initiative. Designing a core outcome set for studies of intrahepatic cholestasis of pregnancy [Internet]. Liverpool: COMET Initiative; 2023 [citado 2026 jul 29]. Disponível em: https://comet-initiative.org/Studies/Details/2800. .

Relatório preliminar

34 Di Giorgio A, Sciveres M, Fuoti M, Calvo PL, Cananzi M, Lleo A *et al.* Real-world experience with odevixibat in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *JHEP Reports* 2025; **7**: 1–8.

35 Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica em saúde. 3ª edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2026. .

36 Van Wessel D, Thompson R, Grammatikopoulos T, Kadaristiana A, Jankowska I, Lipinski P, et al. The natural course of FIC1 deficiency and BSEP deficiency: Initial results from the NAPPEDconsortium (NAtural course andprognosis of PFIC and effect of biliary d. .

37 Van Wessel D, Thompson R, Grammatikopoulos T, Kadaristiana A, Jankowska I, Lipinski P, et al. The natural course of FIC1 deficiency and BSEP deficiency: Initial results from the NAPPED-consortium (Natural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary. .

38 Van Wessel D, Thompson R, Grammatikopoulos T, Kadaristiana A, Jankowska I, Lipinski P, et al. Factors associated with the natural course of disease in patients with FIC1-deficiency: The NAPPED-consortium. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019;68(Supplement 1. .

39 Van Wessel D, Thompson RJ, Grammatikopoulos T, Kadaristiana A, Jankowska I, Lipinski P, et al. The natural course of BSEP deficiency: Results from the global napped-consortium. Hepatol. 2018;68(Supplement 1):117A-A118. .

40 Wanty C, Joomye R, Van Hoorebeek N, Paul K, Otte JB, Reding R, et al. Fifteen years single center experience in the management of progressive familial intrahepatic cholestasis of infancy. Acta Gastroenterol Belg. 2004;67(4):313-319. .

41 Aydogdu S, Cakir M, Arikan C, Tumgor G, Yuksekkaya HA, Yilmaz F, et al. Liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: clinical and histopathological findings, outcome and impact on growth. Pediatr Transplant. 2007;11(6):634-640. .

42 Valamparampil J, Shanmugam N, Reddy MS, Rela M. Liver transplantation in progressive familial intrahepatic cholestasis: outcome analysis from a single centre. Transplantation. 2018;102(5 Suppl 1):141-142. .

43 NHS Blood and Transplant. Annual report on donation and transplantation in paediatrics: 1 April 2017–31 March 2018. 2018. .

44 Arseneau KO, Sultan S, Provenzale DT, Onken J, Bickston SJ, Foley E, et al. Do patient preferences influence decisions on treatment for patients with steroid-refractory ulcerative colitis? Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4(9):1135-1142. doi:10.1016/j.cgh. .

45 Kini SP, DeLong LK, Veledar E, McKenzie-Brown AM, Schaufele M, Chen SC. The impact of pruritus on quality of life: the skin equivalent of pain. Arch Dermatol. 2011;147(10):1153-1156. doi:10.1001/archdermatol.2011.178. .

46 National Institute for Health and Care Excellence. Odevixibat for treating progressive familial intrahepatic cholestasis [Internet]. London: NICE; 2022 Feb 22 [cited 2026 Jul 31]. (Highly specialised technologies guidance HST17). Available from: https://w. .

47 Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário. Versão preliminar 2026. .

48 Hughes TJ, Campbell J, Crathorne L. Epidemiology and burden of progressive familial intrahepatic cholestasis : a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2021; : 1–14.

49 van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Sokal E, Grammatikopoulos T, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. Journal of Hepatology. 2020. .

50 Van Wessel D, Thompson RJ, Grammatikopoulos T, Kadaristiana A, Jankowska I, Lipinski P, et al. The natural course of fic1 deficiency: Results from the napped-consortium. Hepatol. 2018;68(Supplement 1):1051A-A1052. .

51 van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Shneider BL, Sokal E, et al. Impact of genotype, serum bile acids, and surgical biliary diversion on native liver survival in FIC1 deficiency. Hepatology. 2021;74(2):892-906.

Relatório preliminar

doi:10.1002/hep.31787. .

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

53 Orphanet. Progressive familial intrahepatic cholestasis (ORPHA:172) [Internet]. Paris: INSERM; [citado 11 set 2026]. Disponível em: https://www.orpha.net/pt/disease/detail/172. .

54 U.S. National Library of Medicine (NLM). ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; [citado 22 de maio de 2026]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/. .

55 Cortellis | Clarivate [Internet]. [citado 22 de maio de 2026]. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do. .

56 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta medicamentos. [Internet]. [citado 22 de maio de 2026]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/. .

57 European Medicines Agency (EMA) | Medicines [Internet]. [citado 22 de maio de 2026]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines. .

58 FDA | Approved Drugs [Internet]. [citado 22 de maio de 2026]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm. .

59 NICE | National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. NICE; 2024 [citado 22 de maio de 2026]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/. .

60 CDA-AMC | Canada's Drug Agency [Internet]. [citado 22 de maio de 2026]. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/. .

61 BRISA: Base Regional de Informes de Avaliação de Tecnologias em Saúde das Américas [Internet]. [citado 22 de maio de 2026]. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/?lang=pt&skfp=true. .

62 Takeda. An Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TAK-625 in the Treatment of Subjects With Alagille Syndrome [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; janeiro de 2026 [citado 20 de maio de 2026]. Clinical tri. .

63 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) [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; dezembro de 20. .

64 Drug Report [Internet]. [citado 20 de maio de 2026]. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/3 7929. .

65 Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs maralixibat [Internet]. [citado 20 de maio de 2026]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event= overview.process&ApplNo=214662. .

66 Livmarli | European Medicines Agency (EMA): maralixibat [Internet]. 2022 [citado 20 de maio de 2026]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/livmarli. .

67 Find Reports | CDA-AMC PFIC [Internet]. [citado 20 de maio de 2026]. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/find-reports?search_api_fulltext=Maralixibat&field_project_type=All&ite ms_per_page=25&viewsreference%5Bcompressed%5D=eJxdkM0Kgz AMx98lZw96cvZVxijZm. .

68 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Odevixibat – July 2025 [Internet]. Canberra: Australian Government; 2025 Jul 9 [cited 2026 Jul 31]. Available from: https://www.pbs.gov.au/industry/pbac/psd/2025/07/odevixibat-july-2025-a1091. .

69 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Odevixibat (Bylvay): CADTH reimbursement

Relatório preliminar

recommendation [Internet]. Ottawa: CADTH; 2024 Mar [cited 2026 Jul 31]. Available from: https://canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/view/SR0788. .

70 Scottish Medicines Consortium. Odevixibat (Bylvay): ultra-orphan reassessment, SMC2843 [Internet]. Glasgow: Scottish Medicines Consortium; 2026 Jun 8 [cited 2026 Jul 31]. Available from: https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/odevixibat-bylvay-. .

71 Haute Autorité de Santé. BYLVAY (odevixibat): avis de la Commission de la Transparence [Internet]. Saint-Denis: HAS; 2021 Oct 27 [cited 2026 Jul 31]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3299696/en/bylvay-odevixibat. .

72 Gemeinsamer Bundesausschuss. Odevixibat (progressive familial intrahepatic cholestasis): resolution of 3 March 2022 [Internet]. Berlin: G-BA; 2022 Mar 3 [cited 2026 Jul 31]. Available from: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/739/. .

73 Zorginstituut Nederland. GVS-advies odevixibat (Bylvay®) voor de behandeling van progressieve familiaire intrahepatische cholestase [Internet]. Diemen: Zorginstituut Nederland; 2023 Jan 18 [cited 2026 Jul 31]. Available from: https://www.zorginstituutnede. .

74 Agenzia Italiana del Farmaco. Determina PRES/94/2026: rinegoziazione di medicinali ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537 — BYLVAY (odevixibat) [Internet]. Roma: AIFA; 2026 Jan 28 [cited 2026 Jul 31]. Available from: https://. .

75 Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/login.do. Acesso em 22 de mai. de 2026. .

76 EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 22 de mai. de 2026. .

77 WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf. Acesso em 22 de mai. de 2026. .

78 INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login. Acesso em 22 de mai. de 2026. .

79 ORANGE BOOK. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm. Acesso em 22 de mai. de 2026. .

Relatório preliminar

APÊNDICE 1 - PATENTES VIGENTES

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics[75], Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)[76], PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)[77], Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI)[78] e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)[79], com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 21 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 IBAT, incluindo composições farmacêuticas, usos terapêuticos, combinações medicamentosas, sais farmacêuticos, estereoisômeros e pró-fármacos. As reivindicações abrangem expressamente a PFIC, incluindo reivindicações referentes ao tratamento de pacientes com doenças hepáticas colestáticas, bem como ao composto, suas formulações farmacêuticas e aplicações terapêuticas.

Relatório preliminar

APÊNDICE 2 - MÉTODOS DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Critérios de exclusão

- Estudos que não avaliam os desfechos elencados neste relatório;
- Registros de ensaios controlados em andamento, estudos observacionais sem comparador, 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 de fase I, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, estudos que apresentassem populações mistas de outras doenças colestásicas sem análise de subgrupo;
- Estudos com população que realizou cirurgias de derivação biliar externa parcial (PEBD).

Fontes de informações e estratégias de busca

Para identificação de potenciais estudos, foi realizada uma busca no mês de julho 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 (**Quadro *17***).

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.

Quadro 17. *Estratégia de busca nas plataformas consultadas no mês de julho/2026.*

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Registros
MEDLINE/PubMed	"odevixibat"[Supplementary Concept] OR "odevixibat"[Title/Abstract] OR "Bylvay"[Title/Abstract] OR "A4250"[Title/Abstract] OR "A 4250"[Title/Abstract:~0] OR "AZD 8294"[Title/Abstract:~0] OR "AR H064974"[Title/Abstract:~0] OR "AR H 064974"[Title/Abstract:~0] OR "pedfic*"[Title/Abstract]	83
Embase	#1 'odevixibat'/exp OR odevixibat:ti,ab,kw OR odevixibate:ti,ab,kw OR bylvay:ti,ab,kw OR kayfanda:ti,ab,kw OR a4250:ti,ab,kw OR 'a-4250':ti,ab,kw OR 'a 4250':ti,ab,kw OR azd8294:ti,ab,kw OR 'azd-8294':ti,ab,kw OR 'azd 8294':ti,ab,kw OR 'ar-h064974':ti,ab,kw OR 'ar-h-064974':ti,ab,kw OR 'ar h064974':ti,ab,kw OR arh064974:ti,ab,kw OR pedfic*:ti,ab,kw #2 #1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	189
LILACS	tw:(odevixibat OR odevixibate OR bylvay OR kayfanda OR a4250 OR "A-4250" OR "A 4250" OR azd8294 OR "AZD-8294" OR "AZD 8294" OR "AR-H064974" OR "AR-H-064974" OR "AR H064974" OR arh064974 OR pedfic*) AND instance:"lilacsplus"	93
Cochrane Library	#1 (odevixibat OR odevixibate OR Bylvay OR Kayfanda OR A4250 OR "A-4250" OR "A 4250" OR AZD8294 OR "AZD-8294"	83

Relatório preliminar

	OR "AZD 8294" OR "AR-H064974" OR "AR-H-064974" OR "AR H064974" OR ARH064974 OR PEDFIC*):ti,ab,kw	
TOTAL		**448**

Fonte: Elaboração própria.

Seleção dos estudos

A seleção dos estudos elegíveis foi realizada por um avaliador independente, compreendendo as etapas de leitura de título e do resumo, seguidas da leitura do texto completo. Empregou-se o aplicativo *web Rayyan* para excluir referências duplicadas e realizar 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. Um total de 03 publicações foi selecionado. Desses, apenas uma publicação foi incluída na síntese de evidências.

Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada por um único avaliador em planilha online pré-estruturada. Foram extraídas as seguintes informações: características dos estudos e intervenção, características dos participantes e resultados para os desfechos, conforme descritos nos estudos originais.

Síntese e análise de dados

Foram elaboradas tabelas contendo o resumo das principais características dos estudos e dos participantes incluídos. Os resultados de interesse foram apresentados por meio de descrição narrativa dos principais achados, empregando estatística descritiva disponível, pontuações em ferramentas específicas, diferenças entre medidas. Resultados individuais foram reportados para todos os desfechos extraídos. Para alguns desfechos, foram apresentadas comparações entre a intervenção e o comparador, conforme dados disponíveis nos estudos incluídos.

Relatório preliminar

APÊNDICE 3 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA - GRADE

Avaliação da qualidade da evidência

Esta avaliação aplica o sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) ao conjunto de evidências comparativas do estudo PEDFIC 1, publicado por Thompson et al. (2022)[17], que randomizou 62 crianças com PFIC1 ou PFIC2 para odevixibate 40 mcg/kg/dia, odevixibate 120 mcg/kg/dia ou placebo durante 24 semanas. Para esta análise, os dois grupos de odevixibate foram agrupados, conforme a pergunta de interesse do relatório, e comparados com placebo associado ao tratamento de suporte permitido no ensaio.

A certeza foi julgada separadamente para cada desfecho, considerando os cinco domínios de rebaixamento do GRADE: risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação. Também foram avaliadas as possibilidades de elevação da certeza por grande magnitude de efeito, gradiente dose-resposta ou efeito de fatores de confusão residuais em direção oposta; nenhum desses fatores foi aplicado. A abordagem segue a segunda edição das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde e as orientações atuais do GRADE Working Group, que recomendam explicitar os julgamentos por desfecho crítico ou importante e apresentar os resultados em tabela de evidência ou *Summary of Findings*.

A interpretação da certeza foi contextualizada para uma pergunta de avaliação de tecnologia em saúde, mas sem adotar uma isenção metodológica pela condição ultrarrara. Conforme a orientação atual sobre imprecisão, a raridade informa o contexto e a viabilidade de novos estudos, porém não substitui o exame da amplitude dos intervalos de confiança, dos limiares de importância clínica e da quantidade de informação disponível. Quando não havia um limiar de diferença clinicamente importante validado para o desfecho, foi utilizado julgamento minimamente contextualizado, considerando a compatibilidade do intervalo de confiança com ausência de efeito, benefício modesto, benefício relevante ou dano.

Justificativas específicas por desfecho

A certeza indicada refere-se à confiança na estimativa comparativa do efeito no horizonte de 24 semanas, e não à certeza de que o medicamento modifique a história natural da PFIC ou reduza eventos clínicos de longo prazo.

Avaliações positivas de prurido – muito baixa certeza

O desfecho foi considerado crítico e apresentou diferença média ajustada de 25,0 pontos percentuais entre odevixibate e placebo (IC95%: 8,5 a 41,5). O rebaixamento por risco de viés foi aplicado porque 13 dos 62 participantes não completaram as 24 semanas e parte das interrupções esteve relacionada à percepção de falta de melhora ou à

Relatório preliminar

intolerabilidade, mecanismos potencialmente associados ao desfecho. A evidência é indireta para a pergunta mais ampla do relatório, pois o estudo incluiu apenas PFIC1/PFIC2 e excluiu participantes com doença hepática descompensada ou transplante/derivação planejados. A imprecisão foi julgada grave: embora o IC95% não atravesse o valor nulo, ele é amplo e abrange desde um benefício modesto até um efeito de maior magnitude, em uma amostra pequena. Não houve rebaixamento por inconsistência, pois apenas um ECR contribuiu, nem por viés de publicação.

Resposta dos ácidos biliares séricos – muito baixa certeza

A resposta ocorreu em 14/42 participantes (33%) com odevixibate e em nenhum dos 20 participantes do placebo, com diferença ajustada de 30,7 pontos percentuais (IC95% 12,6 a 48,8). O desfecho foi importante e a mensuração foi objetiva, mas a classificação foi rebaixada por risco de viés devido aos dados incompletos e por evidência indireta pela população selecionada. A imprecisão foi considerada grave porque o estudo é pequeno, o grupo controle não apresentou eventos e o IC95% ainda admite uma ampla variação na magnitude do benefício. A ocorrência de $p<0,05$ não foi interpretada como prova de alta certeza. Não foram identificados motivos para rebaixamento por inconsistência ou viés de publicação.

Concentração de ácidos biliares séricos – muito baixa certeza

Nas semanas 22-24, a diferença média ajustada foi de −120,0 µmol/L (IC95% −194,3 a −45,7). Embora o intervalo favoreça odevixibate, os dados finais estavam disponíveis para apenas 34 participantes do grupo odevixibate e 15 do placebo. O rebaixamento por risco de viés decorre da perda de observações; por indireção, da população restrita do ECR; e por imprecisão, do número reduzido de medidas disponíveis e da amplitude do intervalo de confiança. Trata-se ainda de um marcador bioquímico intermediário, o que reforça a necessidade de não extrapolar automaticamente a redução dos níveis séricos para redução de transplante ou da mortalidade.

Alanina aminotransferase – muito baixa certeza

A diferença média ajustada na semana 24 foi de −14,8 U/L (IC95% −45,1 a 15,4), sem diferença estatisticamente demonstrada. O IC95% cruza o valor nulo e é compatível tanto com uma redução quanto com ausência de efeito ou pequeno aumento, justificando rebaixamento por imprecisão. O risco de viés foi rebaixado por dados incompletos e a indireção pela população selecionada. A ausência de diferença estatística não deve ser descrita como equivalência terapêutica, mas como incerteza quanto ao efeito comparativo no período avaliado.

Crescimento - estatura e peso – muito baixa certeza

Para estatura, a diferença média ajustada foi de 0,24 escore Z (IC95% −0,05 a 0,53); para peso, 0,18 escore Z (IC95% −0,08 a 0,44). Ambos os intervalos cruzam o valor nulo e não excluem ausência de efeito. O risco de viés foi rebaixado por perdas de avaliações finais, a indireção pela restrição populacional e a imprecisão pela pequena amostra e pelos intervalos amplos. O seguimento de 24 semanas também é insuficiente para assegurar efeito sustentado sobre crescimento, mas essa limitação foi tratada como parte da precisão e da aplicabilidade do estimando, sem criar um

Relatório preliminar

domínio GRADE adicional.

Parâmetros de sono – muito baixa certeza

Foram observadas melhorias em alguns parâmetros relatados por cuidadores, como a redução na proporção de dias em que houve necessidade de ajuda para adormecer (−43% com odevixibate versus −3% com placebo nas semanas 21-24). Entretanto, o sono foi avaliado por múltiplos parâmetros, com número variável de observações, e nem todas as estimativas foram acompanhadas de IC95% no texto principal. A subjetividade foi mitigada pelo mascaramento e por instrumentos estruturados, mas a incompletude das avaliações, a população selecionada e a imprecisão das estimativas justificam três rebaixamentos. Os resultados devem ser interpretados como sinais de possível benefício sintomático, não como estimativa precisa de efeito.

Eventos adversos emergentes do tratamento - baixa certeza

A ocorrência de qualquer TEAE foi semelhante: 35/42 (83%) no grupo odevixibate e 17/20 (85%) no placebo. O RoB 2.0 classificou o desfecho como baixo risco de viés, pois os eventos foram coletados durante a exposição e os participantes receberam pelo menos uma dose. Não houve rebaixamento por risco de viés ou inconsistência. A certeza foi reduzida por indireção, em razão da população pediátrica selecionada, e por imprecisão, pois o número de participantes e eventos é pequeno e a diferença observada é compatível com benefícios ou danos modestos. A frequência global semelhante não exclui diferenças em eventos específicos, como diarreia, vômitos ou alterações de ALT, nem informa segurança em exposição prolongada.

Interrupção cirúrgica/transplante hepático – muito baixa certeza

Nenhum dos 62 participantes foi submetido à interrupção cirúrgica da circulação entero-hepática ou ao transplante hepático durante as 24 semanas. O risco de viés é baixo e a mensuração é objetiva, mas a imprecisão é muito grave: com zero eventos em ambos os grupos, o estudo não estima adequadamente um efeito relativo ou absoluto e não permite concluir que os tratamentos sejam equivalentes. A indireção também foi considerada grave para a pergunta ampla do relatório. A ausência de procedimentos deve ser apresentada como ausência de eventos no horizonte estudado, e não como demonstração de prevenção ou atraso do transplante.

Comparação com a avaliação do demandante

O demandante classificou como alta a certeza da evidência para todos os desfechos avaliados - resposta dos ácidos biliares séricos, avaliações positivas de prurido, ALT, peso, altura, sono e segurança; sem rebaixamento por risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão ou outras considerações. A justificativa principal para não rebaixar por imprecisão foi o caráter ultrarraro da PFIC e a capacidade do estudo de detectar diferenças nos desfechos coprimários.

A presente análise difere metodologicamente em três aspectos. Primeiro, incorpora o julgamento RoB 2.0 realizado por desfecho: as perdas e a migração precoce para a extensão aberta foram consideradas potencialmente

Relatório preliminar

relacionadas à resposta ou à tolerabilidade, justificando rebaixamento por risco de viés nos desfechos de eficácia, crescimento e sono. Segundo, considera a evidência indireta decorrente da diferença entre a população ampla da pergunta (PFIC a partir de seis meses, sem restrição de subtipo) e a população do PEDFIC 1, limitada a PFIC1/PFIC2, com prurido relevante, ácidos biliares elevados e exclusão de doença hepática descompensada, BSEP3 e procedimentos planejados. Terceiro, aplica a orientação atual do GRADE para imprecisão, que exige julgamento baseado na amplitude dos intervalos de confiança, nos limiares de importância e na quantidade de informação disponível, e não apenas na significância estatística ou na raridade da condição. Assim, o fato de a doença ser ultrarra justifica a necessidade de interpretar a incerteza no contexto, mas não elimina o domínio de imprecisão.

A avaliação do demandante também não incluiu, na tabela principal de certeza, o desfecho de interrupção cirúrgica/transplante hepático. Embora nenhum evento tenha ocorrido no PEDFIC 1, esse achado não deve ser interpretado como evidência de benefício protetor. Na presente análise, o desfecho foi mantido como crítico, com risco de viés baixo, mas imprecisão muito grave e efeito comparativo não estimável. Por fim, o patrocínio industrial e a participação do fabricante foram reportados como limitação de transparência, sem rebaixamento, pois financiamento não constitui domínio GRADE autônomo na ausência de evidência específica de viés no resultado.

A avaliação crítica indica menor certeza do que a apresentada pelo demandante para a maioria dos desfechos. Há muito baixa certeza para os efeitos de curto prazo sobre prurido, ácidos biliares, ALT, crescimento, sono e cirurgia/transplante, e baixa certeza para a ocorrência de qualquer TEAE durante o período de tratamento. Portanto, os resultados do PEDFIC 1 sustentam sinais de benefício sintomático e bioquímico em 24 semanas, mas não permitem alta confiança na magnitude desses efeitos para a população ampla com PFIC, nem demonstram modificação da história natural, preservação do fígado nativo ou redução da necessidade de transplante.

Relatório preliminar

APÊNDICE 4 - JUSTIFICATIVA PARA EXCLUSÃO DOS ESTUDOS

Quadro *18*. Estudos excluídos na triagem por texto completo, com os respectivos motivos.

Título	Motivo de exclusão
Interim results from an ongoing, open-label, single-arm trial of odevixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis – Thompson et al. 2022	Estudo de braço único – evidência complementar para dados de manutenção de eficácia e desfechos de segurança.
Real-world experience with odevixibat in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. - Giorgio et al. 2025	Estudo de braço único – evidência de mundo real – evidência complementar para dados de manutenção de eficácia e desfechos de segurança.

Relatório preliminar

Relatório preliminar