

NOTA TÉCNICA Nº 3521/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5001681-58.2024.4.03.6110
- 1.3. Data da Solicitação: 15/05/2025
- 1.4. Data da Resposta: 07/07/2025

2. Requerido:

3. Paciente

Oscar Matos Munhoz

- 3.1. Data de Nascimento/Idade: 03/03/2023 – 02 anos
- 3.2. Sexo: Masculino
- 3.3. Cidade/UF: Araçoiaba da Serra/SP
- 3.4. Histórico da doença: Colestase intra-hepática progressiva familiar – CID K76.8

4. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

Manifestação acerca do preenchimento dos requisitos estipulados no item 2 das teses fixadas no Tema nº 06 do E. STF.



5. Descrição da Tecnologia

5.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS / Informações sobre o financiamento	Existe Genérico ou Similar?
ODEVIXIBATE 400mcg	ODEVIXIBATE SESQUI-HIDRATADO	1697700050023	NÃO	ácido ursodesoxicólico, colestiramina, rifampicina, corticosteroides, anti-histamínicos, fenobarbital e carbamazepina.	NÃO

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
ODEVIXIBATE 400mcg	BYLVAY	BEAUFOR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA	400 MCG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 30	R\$ 36.728,37	400mcg ao dia	R\$ 440.740,44
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R\$ 440.740,44		
MÉDICO PRESCRITOR				SAÚDE PÚBLICA		

* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, mas com registro na ANVISA, conforme Tema de Repercussão Geral nº 1234.

5.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência junho/2025.

5.3. Recomendações da CONITEC: Não avaliado.

6. Discussão e Conclusão

6.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Sobre a Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva (CIFP)

A Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva (CIFP) compõe um grupo heterogêneo de doenças genéticas autossômicas recessivas raras, caracterizadas por colestase hepatocelular. A CIFP é causada por defeito na síntese e transporte/secreção biliar. As manifestações clínicas da doença variam de leve a grave, com **prurido**, icterícia, acolia fecal, diarreia pela má absorção de lipídeos, hipovitaminoses e déficit de outros nutrientes, litíase biliar, hepatomegalia, esplenomegalia, hipertensão portal entre outros. Geralmente se apresenta na forma de doença grave de início precoce ainda na infância. A doença é caracterizada por início precoce de colestase, progredindo rapidamente para insuficiência hepática e normalmente requerendo transplante de fígado. Tem um impacto devastador na vida das crianças, bem como de seus pais e familiares. Sem cirurgia ou transplante de fígado (TxH), apenas 50% dos pacientes com a CIFP sobrevivem até os 10 anos e quase nenhum até 20 anos. As formas progressivas da CIFP são classificadas como tipo I, II, III e IV.

A CIFP tipo II é causada por deficiência da bomba de exportação de sais biliares (BSEP) e envolve o gene ATP binding cassette subfamily B member 11 (ABCB11), que codifica a BSEP. CIFP I e CIFP II estão ambos associados à colestase com risco de vida. Curiosamente, apesar disso, os níveis séricos de gama-glutamil transpeptidase são normais ou quase normais em ambos os distúrbios. O carcinoma hepatocelular (CHC), raro em crianças pequenas, foi relatado em dez crianças com menos de cinco anos com CIFP II. Assim, as mutações ABCB11 representam um risco anteriormente não reconhecido de CHC em crianças pequenas. O transplante de fígado melhora todas as manifestações de CIFP II, especificamente a expressão hepática de SPGP.

No entanto, em aproximadamente 8% das crianças com CIFP II causada por diferentes mutações ABCB11, a doença recorreu após o transplante de fígado, provavelmente como consequência do desenvolvimento de títulos elevados de anticorpos contra BSEP e da deposição destes anticorpos, bem como da proteína componente do complemento C4d em sinusóides hepáticos. A doença recorrente pode ser melhorada por terapias de depleção de anticorpos, como um anticorpo monoclonal contra o antígeno CD20 das células B (por exemplo, rituximabe) com ou sem plasmaférese. Algumas mutações do ABCB11 estão associadas a um curso mais benigno e recorrente, apresentando-se em casos adultos.

O foco do tratamento farmacológico é aliviar o prurido, que é o sintoma mais angustiante para os indivíduos que possuem a doença. As opções atualmente disponíveis são: ácido ursodesoxicólico, colestiramina, rifampicina, corticosteroides, anti-histamínicos, fenobarbital e carbamazepina. Entretanto, esses medicamentos têm se mostrado pouco

efetivos para essa finalidade. Estudos clínicos têm descrito benefícios do 4-fenilbutirato, sugerindo ser capaz de melhorar a secreção biliar, a função hepática e o prurido. Enzimas pancreáticas e vitaminas lipossolúveis são indicadas se sintomas relacionados ao trato gastrointestinal, incluindo pancreatite, estiverem presentes. No entanto, a orientação é que sejam esgotadas todas as opções de tratamento (incluindo a dose máxima) até o ponto em que o prurido intratável, a falha de crescimento da criança e as deficiências nutricionais exijam cirurgia de derivação biliar ou transplante de fígado.

Não há protocolo específico para tratamento de CIFP no âmbito do SUS. Uma abordagem alternativa no tratamento da CIFP consiste na inibição farmacológica do transporte ileal de ácidos biliares por um medicamento não absorvível, o odevixibate. Trata-se de uma pequena molécula, que atua localmente no intestino (com exposição sistêmica mínima) interrompendo a circulação enterepática. O fármaco bloqueia a reabsorção intestinal de ácido biliar, desviando-o para a excreção fecal, reduzindo o nível plasmático e a recaptção deste ácido no íleo distal, o que aumenta a sua depuração no cólon. Esse mecanismo de ação leva à diminuição ou desaparecimento do acúmulo sérico de ácido biliar. As principais evidências favoráveis ao uso do odevixibate para o tratamento da CIFP, inclusive foram usadas para embasar a aprovação pelo NICE, vem de um ensaio clínico randomizado de fase 3 concluído, o PEDFIC1, e de um estudo de extensão aberto de braço único, PEDFIC2. Ambos os estudos incluíram pessoas com diagnóstico clínico de CIFP 1 ou 2, sendo que o odevixibate foi eficaz na redução do nível sérico de ácidos biliares e prurido em um percentual significativo de pacientes em comparação ao placebo, bem como melhora significativa na qualidade de vida relacionada à saúde e no número de pessoas submetidas a cirurgias de derivação biliar ou transplantes de fígado. Em estudo publicado por Baumann e colaboradores em 2021, os resultados em pacientes com colestase sintomática que receberam odevixibate em doses diferentes, foram bastante favoráveis em comparação à linha de base, em todos os desfechos avaliados, incluindo a segurança. Odevixibate (40 mcg/kg) é administrado por via oral uma vez ao dia, pela manhã, com uma refeição. Se após três meses a resposta clínica permanecer inadequada, a dose pode ser aumentada em incrementos de 40 mcg/kg até 120 mcg/kg uma vez ao dia, não excedendo 6 mg por dia. **Odevixibate é eficaz na maioria dos tipos de CIFP, exceto na CIFP II, porque a deficiência grave de BSEP pode impedir a secreção biliar de quantidades significativas de sais biliares.**

6.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Odevixibat pode não ser eficaz em pacientes com CIFP tipo 2 com variantes ABCB11, resultando em ausência completa ou não funcional da proteína da bomba de exportação de sais biliares (BSEP-3).

6.3. Parecer

- () Favorável
(X) Desfavorável

6.4. Conclusão Justificada:

Odevixibate é eficaz na maioria dos tipos de CIFP, **exceto na CIFP II**, porque a deficiência grave de BSEP pode impedir a secreção biliar de quantidades significativas de sais biliares. Além disso, para que ocorra a oferta desse medicamento no SUS, é necessária sua análise pela Conitec, conforme disposto na Lei nº 12.401/2011, que alterou a Lei nº 8.080/1990. Os relatórios de recomendação da Conitec levam em consideração as evidências científicas sobre eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, e, também, a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Portanto este NATJUS manifesta-se **DESFAVORÁVEL** à demanda.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

- () SIM, com potencial risco de vida
() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função
(X) NÃO

6.5. Referências bibliográficas:

1. BULL, L. N.; THOMPSON, R. J. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. Clin Liver Dis, v. 22, n. 4, p. 657-669, nov. 2018.
2. JONES-HUGHES, T.; CAMPBELL, J.; CRATHORNE, L. Epidemiology and burden of progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review. Orphanet J Rare Dis, v. 16, n. 1, p. 255, jun. 2021.
3. BAUMANN, U. et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol, v. 45, n. 5, 2021.
4. THOMPSON, R. J. et al. Interim results from an ongoing, open-label, single-arm trial of odevixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis. JHEP Rep, v. 5, n. 8, p. 100782, abr. 2023.
5. THOMPSON, R. J. et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol, v. 7, n. 9, p. 830-842, set. 2022.

6. CONITEC. Alerta Monitoramento do horizonte tecnológico da CONITEC sobre Odevixibat para o tratamento de colestase intra-hepática familiar progressiva. Julho/2022. Disponível em: [link do documento].

6.6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOS COLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde

caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP