

NOTA TÉCNICA Nº 4842/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5003609-34.2025.4.03.6102
- 1.3. Data da Solicitação: 16/06/2025
- 1.4. Data da Resposta: 25/08/2025
- 1.5. Requerida: **SAÚDE PÚBLICA**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 28/05/2020 – 05 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: Ribeirão Preto/SP
- 2.4. Histórico da doença: Síndrome de Alagille – CID Q44.7

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

4. Descrição da Tecnologia

4.1. 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?
LIVMARLI 9,5MG/ML	CLORETO DE MARALIXIBATE	1897700070019	NÃO	ANTI-HISTAMÍNICOS (DIFENIDRAMINA OU HIDROXIZINA), RIFAMPICINA, SERTRALINA, NALTREXONA, ATORVASTATINA, COLESTIRAMINA	NÃO

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
LIVMARLI	LIVMARLI	BIOPAS BRASIL PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA	9,5 MG/ML SOL OR CT FR PLAS PET AMB X 30 ML + 3 SER DOS	R\$ 132.074,79	0,2ML, 1X/DIA PELA MANHÃ, POR 7 DIAS, APÓS, 0,45ML 1X/DIA PELA MANHÃ TODOS OS DIAS	R\$ 792.448,74
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R\$ 792.448,74		
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.

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

4.3. Recomendações da CONITEC: não avaliado.

5. Discussão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia

Sobre a Síndrome de Alagille:

A síndrome de Alagille é uma doença genética que causa principalmente doença hepática colestática, mas também está associada a defeitos em vários outros sistemas orgânicos. As manifestações clínicas e a gravidade variam amplamente, mesmo entre indivíduos da mesma família. O manejo médico de pacientes com síndrome de Alagille requer uma abordagem multidisciplinar, adaptada às manifestações e gravidade da doença do paciente.

O prurido é uma complicação comum da colestase crônica, ocorrendo em 80% dos pacientes com síndrome de Alagille em uma série. O prurido pode ser grave, ter efeitos adversos na qualidade de vida e causar escoriações. As medidas iniciais para ajudar a minimizar a coceira e as escoriações incluem emolientes para a pele, cortar as unhas e evitar tomar banho em água quente. A terapia médica é necessária para indivíduos com prurido problemático, apesar das medidas iniciais. Combinações de medicamentos são frequentemente necessárias e devem ser adicionadas gradualmente, com base no nível de sintomas, resposta e efeitos adversos de cada paciente.

Segundo o relatório médico apresentado, já foi utilizado ácido ursodesoxicólico (UDCA), hidroxizine e desclorfeniramina (anti-histamínicos), sem melhora.

Além destes medicamentos, para o sintoma de prurido, podem ser utilizados:

- Rifampicina – Se o prurido continuar problemático, normalmente adiciona-se rifampicina como um complemento ao UDCA (+/- anti-histamínicos). O mecanismo para o efeito sobre o prurido pode envolver a modulação de fatores moduladores do prurido que são alvo do receptor pregnano X (presente tanto nos hepatócitos quanto nos enterócitos). Num pequeno ensaio aberto, descobriu-se que a rifampicina é uma terapia segura e eficaz para reduzir o prurido em 90 % das crianças com colestase crônica e prurido grave que não responde a outros tratamentos (UDCA, anti-histamínicos).
- Naltrexona - A naltrexona é um antagonista opioide, também comumente testada para prurido colestático refratário antes de odevixibat. É algo eficaz para o prurido na doença hepática colestática, conforme sugerido por várias séries de casos e um pequeno ensaio randomizado. Na nossa experiência, a naltrexona é eficaz de forma dose-dependente para um subconjunto de pacientes.
- Sertralina – A sertralina é inibidor da recaptação da serotonina, e foi comumente testada para prurido colestático refratário. A sertralina foi avaliada como tratamento adjuvante em um estudo observacional prospectivo em 20 crianças com prurido colestático refratário, incluindo 13 crianças com síndrome de Alagille. Todos os participantes estavam tomando doses máximas de UDCA e rifampicina no

início do estudo e continuaram com esses medicamentos durante o estudo. Após três meses de terapia, o prurido, a pontuação média de coceira, as marcas de arranhões na pele e a qualidade do sono melhoraram com um perfil de efeitos colaterais tolerável.

- Atorvastatina - A atorvastatina é um agente hipolipemiante que às vezes é usado para tratamento de xantomas na síndrome de Alagille, mas raramente para prurido. Os dados pediátricos são limitados a relatos anedóticos.
- Sequestrantes de ácidos biliares (por exemplo, colestiramina) - são agora raramente usados para prurido coleostático devido às suas interações medicamentosas e efeitos adversos

Nas séries históricas, o prurido era refratário ao tratamento médico em aproximadamente 40% dos pacientes afetados. Nestes casos, pode ser indicada derivação biliar cirúrgica ou transplante de fígado.

Sobre a tecnologia pleiteada:

Os inibidores do transporte ileal de ácidos biliares (IBAT) (**maralixibat** ou odevixibat) atuam no transportador apical de ácidos biliares dependente de sódio. São agentes de primeira ou segunda linha para o tratamento do prurido coleostático em pacientes com síndrome de Alagille. A maioria dos médicos provavelmente já experimentou UDCA, anti-histamínicos e/ou rifampicina antes de recorrer a um inibidor da IBAT devido ao alto custo. Esses medicamentos podem ser usados como monoterapia ou em combinação com UDCA para pacientes com prurido intenso. Geralmente, não devem ser usados em combinação com sequestrantes de ácidos biliares (que se ligam ao inibidor da IBAT no lúmen intestinal, inibindo assim sua atividade). Se sequestrantes de ácidos biliares forem usados, deve haver um intervalo de quatro horas entre sua administração e a do inibidor da IBAT.

Em ensaios clínicos separados controlados por placebo, tanto o maralixibat quanto o odevixibat apresentaram efeitos benéficos sobre os sintomas e marcadores bioquímicos da coleostase. A seleção dos medicamentos pode mudar à medida que os dados sobre os resultados a longo prazo se acumulam.

O maralixibat é um inibidor da IBAT aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento do prurido coleostático em indivíduos com síndrome de Alagille com idade ≥ 3 meses. Essa aprovação ocorreu após o ensaio clínico pivotal ICONIC (NCT02160782), que avaliou a segurança e a eficácia do maralixibat em crianças com coleostase na síndrome de Alagille.

Como o maralixibat inibe a absorção do ácido biliar, pode causar diarreia devido ao efeito dos sais biliares não absorvidos no epitélio colônico. Além disso, a depleção de sais biliares pode causar má absorção de gordura e vitaminas lipossolúveis (vitaminas A, D, E e K), que podem necessitar de suplementação. Embora o maralixibat seja mal absorvido, em

alguns casos, pode exacerbar anormalidades nos testes de função hepática. Portanto, os níveis séricos de bilirrubina, alanina e aspartato aminotransferases (ALT e AST), fosfatase alcalina, gama-glutamil transferase e tempo de protrombina (razão normalizada internacional) devem ser monitorados no início do estudo e durante o tratamento.

Em uma análise combinada de dois ensaios clínicos randomizados e suas extensões em 57 crianças com síndrome de Alagille e colestase grave, o maralixibat melhorou o prurido e a qualidade de vida, e um terço dos participantes apresentou resolução completa do prurido. Na semana 48, foram observadas reduções nos níveis séricos de ácidos biliares, colesterol e contagem de plaquetas, enquanto a ALT sérica aumentou; nove participantes descontinuaram o medicamento do estudo devido ao aumento da ALT ou outros eventos decorrentes do tratamento.

Os resultados a longo prazo do tratamento com maralixibat estão começando a surgir. Em um estudo, o tratamento de longo prazo com maralixibat (84 pacientes tratados por até seis anos) foi associado a uma melhor sobrevida livre de eventos (SLE) em seis anos, em comparação com 469 pacientes não tratados em um registro da doença (71 versus 50%; razão de risco ajustada 0,305, IC 95% 0,189-0,491). A SLE foi definida como ausência de sangramento varicoso, ascite que requeria terapia, desvio biliar cirúrgico, transplante de fígado ou morte. Um estudo separado na mesma coorte (76 indivíduos, duração média do tratamento de 4,7 anos) descobriu que os preditores de SLE e sobrevida livre de transplante incluíam melhora >1 ponto na pontuação de prurido, bilirrubina sérica <6,5 mg/dL e ácidos biliares <200 micromol/L na semana 48, bem como bilirrubina basal. Dezesesseis participantes (21%) desta coorte evoluíram para transplante hepático, descompensação, óbito ou desvio biliar cirúrgico (10, 3, 2 e 1 participante, respectivamente). Esses achados sugerem que pacientes que apresentam melhora clínica nesses parâmetros no primeiro ano de tratamento com maralixibat têm maior probabilidade de apresentar benefícios a longo prazo na sobrevida livre de transplante e na sobrevida livre de transplante.

Em uma pequena análise de subgrupo de 14 participantes de três ensaios clínicos publicados anteriormente que iniciaram o tratamento com maralixibat antes ou por volta dos 16 anos de idade, melhorias significativas e duradouras no prurido e nos ácidos biliares séricos foram observadas ao longo de vários anos até o início da idade adulta, sugerindo um impacto positivo em adolescentes com síndrome de Alagille que sobrevivem com seus fígados nativos até a idade adulta.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia

Redução no prurido e nos níveis de bilirrubinas séricas em relação ao placebo, com algum impacto em qualidade de vida. Benefício incerto em relação a outras terapias disponíveis.

6. Conclusão

6.1. Parecer

- () Favorável
(x) Desfavorável

6.2. Conclusão Justificada

Há escassa evidência sugerindo que o maralixibat leve a redução do prurido em pacientes com síndrome de Alagille. No entanto, trata-se de somente um ensaio clínico randomizado, financiado pelo fabricante, em comparação com placebo. Não há estudos avaliando o efeito do maralixibat em comparação com outras terapias disponíveis.

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

7. Referências bibliográficas

- Kamath BM, Baker A, Houwen R, et al. Systematic Review: The Epidemiology, Natural History, and Burden of Alagille Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67:148.
- Kronsten V, Fitzpatrick E, Baker A. Management of cholestatic pruritus in paediatric patients with alagille syndrome: the King's College Hospital experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57:149.
- Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Use of rifampin for severe pruritus in children with chronic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29:442.
- Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. *Lancet* 2021; 398:1581.
- Shneider BL, Spino CA, Kamath BM, et al. Impact of long-term administration of maralixibat on children with cholestasis secondary to Alagille syndrome. *Hepatol Commun* 2022; 6:1922.
- Hansen BE, Vandriel SM, Vig P, et al. Event-free survival of maralixibat-treated patients with Alagille syndrome compared to a real-world cohort from GALA. *Hepatology* 2024; 79:1279.
- Sokol RJ, Gonzales EM, Kamath BM, et al. Predictors of 6-year event-free survival in Alagille syndrome patients treated with maralixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor. *Hepatology* 2023; 78:1698.

8. 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.

A autoria do presente documento não é divulgada, nos termos do artigo 3º, §1º, da Resolução nº 479/2022, do Conselho Nacional de Justiça.