

SUPERVISÃO

Tacila Pires Mega
Clementina Corah Lucas Prado
Vania Cristina Canuto Santos

ELABORAÇÃO

Altacilio Aparecido Nunes (NATS-HCFMRP/USP)
Cláudia Marques Canabrava (NATS-HCFMRP/USP)
Andrea Queiróz Ungari (NATS-HCFMRP/USP)
Antonio Pazin Filho (NATS-HCFMRP/USP)

REVISÃO INTERNA

Karine Medeiros Amaral -- Ministério da Saúde
Laís Lessa Neiva Pantuzza- – Ministério da Saúde

PROJETO GRÁFICO

Leonard Galvão – Ministério da Saúde
Patricia Gandara – Ministério da Saúde

CONTATOS

Tel.: (61) 3315-3502
E-mail: mht.conitec@saude.gov.br
Site: conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias

Brasília, julho de 2022

APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com base nas evidências disponíveis, com a finalidade de informar a sociedade quanto aos potenciais impactos de uma tecnologia emergente (em estágio de desenvolvimento) para o tratamento da colestase intra-hepática familiar progressiva. O material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com o tema.

SUMÁRIO

1. A TECNOLOGIA	5
1.1 Descrição da tecnologia	5
1.2 Condição clínica	6
2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS.....	9
2.1 Informações sobre registro.....	9
2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e Instituições de Saúde Internacionais.....	10
3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO	11
3.1 Estratégia de busca.....	11
3.2. Estudos identificados.....	11
3.3 Resultados dos ensaios clínicos.....	16
4. PANORAMA DA TECNOLOGIA	19
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	19
REFERÊNCIAS	21
APÊNDICE 1 – Estratégias de busca nas bases de dados	24
APÊNDICE 2 – Resumos de trabalhos apresentados em congressos e publicados em anais	25

1. A TECNOLOGIA

1.1 Descrição da tecnologia

Odevixibat (Bylvay[®]) é uma pequena molécula, inibidora seletiva e reversível do transportador de ácido biliar (AB) ileal (IBAT), que atua localmente no intestino (com exposição sistêmica mínima) interrompendo a circulação entero-hepática. Foi desenvolvida para o tratamento de doenças hepáticas colestáticas, incluindo a colestase intra-hepática familiar progressiva (CIFP), atresia biliar e síndrome de Alagille¹⁻³.

O fármaco bloqueia a reabsorção intestinal de AB, desviando-o para a excreção fecal, reduzindo o nível plasmático e a recaptação de AB no íleo distal, o que aumenta a sua depuração no cólon. Esse mecanismo de ação leva à diminuição ou desaparecimento do acúmulo sérico de AB, tratando os sinais e sintomas associados, como a icterícia, o prurido, o retardo de crescimento e, conseqüentemente, os danos ao tecido hepático. Clinicamente, essa ação se reflete no retardo ou bloqueio da progressão da doença para insuficiência orgânica, evitando-se tratamentos invasivos como a cirurgia de diversão biliar e o transplante hepático¹⁻³.

Odevixibat está disponível nas seguintes apresentações farmacêuticas: cápsulas com 400 e 1.200 µg, que devem ser ingeridas diretamente, e cápsulas com 200 e 600 µg, que devem ser abertas e o conteúdo misturado em alimentos macios. A dose recomendada é de 40 µg/kg uma vez ao dia, administrada por via oral pela manhã, com ou sem alimentos. Se uma resposta clínica adequada não for alcançada após três meses contínuos, a dose pode ser aumentada para 120 µg/kg/dia. Nos Estados Unidos da América (EUA), a recomendação é de aumento na dose em incrementos de 40 µg/kg. A dose diária máxima de odevixibat é de 7,2 mg por dia na União Europeia (UE) e não deve exceder 6 mg nos EUA. As reações adversas incluem diarreia, dor abdominal e hepatomegalia².

1.2 Condição clínica

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 outros⁴. Geralmente se apresenta na forma de doença grave de início precoce ainda na infância^{4,5}. 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 (TH), apenas 50% dos pacientes com a CIFP sobrevivem até os 10 anos e quase nenhum até 20 anos de idade⁵. As formas progressivas são classificadas como:

- **CIFP1:** associada à mutação na *Adenosine Triphosphatase Phospholipid Transporting 8B1* (ATP8B1), gene que codifica a proteína *ATPase familiar intrahepatic cholestasis 1* (FIC1). Esse tipo é também conhecido como doença de Byler e colestase familiar da Groenlândia. É a única apresentação clínica dessa forma da doença, ao contrário das demais formas, que pode apresentar manifestações extra-hepáticas. As manifestações clínicas são diarreia, retardo de crescimento, pancreatite e surdez, com aparecimento de colestase geralmente nos primeiros meses de vida, associada a episódios recorrentes de icterícia com prurido incontrolável e baixos níveis da gamaglutamiltransferase (GGT). Os achados histológicos mais comuns são colestase canalicular, ausência de proliferação ductal verdadeira, fibrose portal e lobular com inflamação e transformação de células gigantes⁶.

- **CIFP2:** caracterizada 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. A deficiência da BSEP pode levar à icterícia colestática e prurido no período neonatal. Os níveis séricos de GGT e colesterol são baixos ou normais, enquanto os sais biliares séricos primários, as concentrações séricas de aminotransferase e alfa-fetoproteína podem ser muito

altas em comparação com a forma CIFP1. A histologia mostra a colestase canalicular, lesão lobular grave, fibrose lobular/portal pronunciada, inflamação, necrose hepatocelular grave e transformação de células gigantes mais evidente em relação à CIFP1. Salienta-se que os pacientes apresentam risco aumentado de desenvolver precocemente o carcinoma hepatocelular⁷.

- **CIFP3:** caracterizada por deficiência de glicoproteína-P de resistência a múltiplas drogas classe III (MDR3) e envolve o gene ABCB4 (no cromossoma 7q21), que codifica MDR3. Tem manifestação de início tardio, sendo que os pacientes podem apresentar icterícia menos agressiva e o prurido geralmente é causado por alguns medicamentos que desencadeiam colestase. Além disso, os achados clínicos são hepatomegalia, retardo de crescimento e acolia fecal. Os pacientes apresentam altos níveis de GGT e fosfatase alcalina. Os níveis de sais biliares e colesterol podem estar normais, enquanto os fosfolipídios biliares estão significativamente reduzidos. A idade de início das manifestações da doença pode variar amplamente, indo de um mês de vida a mais de 20 anos. A histologia é caracterizada por inflamação portal inespecífica, fibrose portal extensa, colestase com proliferação ductular e perda da expressão da proteína MDR3⁸.

- **CIFP4:** é uma forma recentemente descrita, causada por mutações homozigóticas do gene TJP2 (conhecido como ZO-2) no cromossomo 9q21. O referido gene codifica uma proteína que cria uma ligação entre as proteínas de junções oclusivas transmembranares e o citoesqueleto de actina. Os casos descritos apresentam doença colestática grave em crianças com baixos níveis de GGT, sem as mutações nos genes ATP8B1 e ABCB11. Já foram descritos casos com início dentro dos três primeiros anos de vida em 12 pacientes pediátricos, sendo que nove deles necessitaram de transplante hepático (TH) em 10 anos, não se verificando recorrências da doença após o TH⁹.

- **CIFP5:** resultante de mutações no cromossomo 12q23, é uma forma grave envolvendo o gene NR1H4 que codifica o FXR, um receptor hormonal nuclear ativado por ácido biliar envolvido no metabolismo e homeostase dos ácidos biliares. Os genes ABCB11 e ABCB4 são alvos diretos de FXR. Foram descritos casos com manifestação clínica de início neonatal com rápida progressão para doença hepática terminal, coagulopatia independente de vitamina K, níveis baixos a normais de GGT, alfa-fetoproteína sérica elevada, associados com expressão ABCB11 indetectável¹⁰.

- **Colestase intra-hepática familiar progressiva ligada a defeitos no gene MYO5B:** mutação do gene MYO5B no cromossomo 18q21.1, resultando em distúrbio congênito do enterócito que leva à diarreia intratável. O início da colestase é comumente associado à nutrição parenteral para o tratamento da diarreia. Em série de casos descrita, a idade de início dos sintomas geralmente se situou ao redor de um ano, enquanto que em uma mediana de cinco anos, nenhuma das crianças progrediu para insuficiência hepática não listada para TH. Há relato de elevação de bilirrubina, gama glutamil transferase (GGT) baixa, valores de alanina transaminase (ALT) e aspartato transaminase (AST) levemente elevados, níveis séricos elevados de sais biliares e baixa expressão de BSEP em todos os pacientes^{11,12}.

Dentro das CIFP tradicionalmente conhecidas e classificadas, além de fenótipos da forma progressiva, há também outros fenótipos descritos, sob a denominação de formas não progressivas, como a colestase intra-hepática recorrente benigna (CIHRB)^{13,14}, a colestase intra-hepática da gravidez (CIHG)¹⁵, a colestase induzida por drogas (CID)^{16,17} e a colelitíase associada a baixos fosfolípidios (CBTF)¹⁸, todos representando uma variação da mesma doença e resultantes de mutações heterozigóticas simples ou compostas, mais frequentemente no gene *ATP-binding cassette subfamily B member 4* (ABCB4)¹⁹.

A CIFP tem incidência estimada em cerca de um caso/50.000 a um caso/100.000 nascimentos, embora a prevalência exata não seja conhecida no Brasil e em outros países. A doença afeta ambos os sexos igualmente, sendo relatada em todas as áreas geográficas. Quanto aos subtipos da doença, a prevalência de CIFP tipo 1 varia de 10,4% a 37,5% entre os distúrbios colestáticos, enquanto a prevalência de CIHRB é desconhecida^{5,6,19}, com proporção entre homens e mulheres de aproximadamente 1:3. A incidência da colestase intra-hepática da gravidez varia de 0,1% a 15,6% em todo o mundo. Por outro lado, a colestase/lesão hepática induzida por drogas é responsável por cerca de 5% das hospitalizações por icterícia e mais de 40% das hepatites em adultos com mais de 50 anos de idade, sendo a causa mais comum de insuficiência hepática aguda fulminante (mais de 50% dos casos)^{5,6,19}.

Os principais objetivos da terapia são tratar o prurido, retardar a progressão da doença e tratar as complicações da doença hepática avançada,

como ascite e sangramento decorrentes da hipertensão portal. As medidas não farmacológicas incluem suporte nutricional, correções cirúrgicas e transplante hepático^{5,19}.

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 prurido¹⁹. 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^{5,19}.

Não há protocolo específico para tratamento de CIFP no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS

2.1 Informações sobre registro

Não foi localizado o registro do medicamento na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Nas agências U. S. *Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicine Agency* (EMA), o medicamento obteve registro para a indicação com a aprovação acelerada em 20 de julho de 2021 (NDA: 215498)²⁰ e 16 e julho de 2021 (EMA/H/C/004691)², respectivamente.

Indicação descrita em bula nos Estados Unidos: tratamento de prurido em pacientes com três meses de idade ou mais, com colestase intra-hepática familiar progressiva².

Indicação descrita em bula na União Europeia: tratamento da colestase intra-hepática familiar progressiva em pacientes com seis meses ou mais³.

2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e Instituições de Saúde Internacionais

Com o objetivo de identificar avaliações sobre o odevixibat para o tratamento da colestase intra-hepática familiar progressiva (CIFP), foram consultados os sítios eletrônicos da *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS). A pesquisa foi realizada em 19 de maio de 2022.

O NICE recomenda, desde 22 de fevereiro de 2022, o uso de odevixibat como uma opção para o tratamento da colestase intra-hepática familiar progressiva em pacientes com idade \geq seis meses²¹.

Na agência escocesa consta o odevixibat em avaliação inicial, como medicamento ultra órfã, para o tratamento da colestase intra-hepática familiar progressiva em pacientes com idade maior ou igual a seis meses²².

Nas agências canadense e australiana, não há registros de avaliação da tecnologia.

Quadro 1. Avaliação em Agências de ATS e Instituições de Saúde Internacionais.

Instituição	Data de publicação/atualização	Tipo de documento	Parecer/Recomendação ^a
NICE	22/02/2022	Guidance (Orientação)	Recomendado, dentro da sua autorização de introdução no mercado, como uma opção para o tratamento da CIFP em pessoas com 6 meses ou mais. É recomendado somente se a empresa fornecer odevixibat de acordo com o acordo comercial
SMC	01/03/2022	Sob consideração	N/A
CADTH	-	-	Sem avaliação da tecnologia
PBS	-	-	Sem avaliação da tecnologia

Legenda: NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*; CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; PBS: *The Pharmaceutical Benefits Scheme*; N/A: não se aplica

a: Status atualizado até maio/2022.

3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO

3.1 Estratégia de busca

Foi realizada busca na base de dados “ClinicalTrials.gov” em 16 de março de 2022, usando termos referentes à doença e à tecnologia, conforme descrito no **Apêndice 1**.

Foram incluídos estudos de intervenção, de fase 3 e 4 com pacientes com colestase intra-hepática familiar progressiva.

De forma complementar também foram buscadas informações sobre a tecnologia na literatura cinzenta. Os materiais localizados encontram-se no Apêndice 2.

3.2. Estudos identificados

Foram encontrados cinco estudos de interesse, sendo que três foram excluídos (**Quadro 2**).

Quadro 2. Estudos excluídos da análise e os motivos.

Número no CT	Fase	Título do estudo	Objetivo do estudo	Motivo da exclusão
NCT04483531	-	<i>Odevixibat for the Treatment of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis</i>	Fornecer acesso ao tratamento para pacientes com CIFP nos EUA que apresentam prurido e níveis séricos elevados de ácidos biliares e que não podem se inscrever no estudo “A4250-008 (PEDFIC2)”	Estudo de acesso expandido
NCT03082937	Fase I	<i>An Open Label, Single-dose, Single Period ADME Study of A4250 in Healthy Subjects</i>	Avaliar a recuperação do equilíbrio de massa, perfil de metabólitos e identificação de metabólitos de [14C] -A4250 em indivíduos saudáveis do sexo masculino	Estudo de farmacocinética em indivíduos saudáveis
NCT02963077	Fase I	<i>A Safety and Pharmacokinetic Study of A4250 Alone or in Combination With A3384</i>	Avaliar a segurança e farmacocinética de A4250 como monoterapia e em combinação com colestiramina de liberação colônica (A3384) ou colestiramina comercialmente disponível (Questran™) em indivíduos saudáveis	Estudo de farmacocinética em indivíduos saudáveis

Ao final, dois estudos constantes na base *Clinicaltrials* foram incluídos nesta análise, e estão detalhados no **Quadro 3**.

Quadro 3. Ensaios clínicos localizados no *ClinicalTrials* com odevixibat para o tratamento de CIFP.

Código de identificação	Fase do estudo/ desenho	Participantes (previsão)	Status	Local de realização	Intervenções e seguimento	Desfechos avaliados	Resultados
NCT03659916 ²³	Fase 3 Estudo de extensão aberto, multicêntrico	População estimada: n=120 Crianças (≥8 anos de idade) (provenientes da população do estudo inicial - NCT03566238) com CIFP tipos 1 e 2	Recrutamento Previsão de término* : 12/2021	41 locais em 14 países (EUA, Austrália, Bélgica, Canadá, França, Alemanha, Israel, Itália, Holanda, Polônia, Arábia Saudita, Espanha, Suécia, Peru, Reino Unido)	Experimental: odevixibat por via oral (120 ug/kg) uma vez ao dia por 72 semanas	Medidas de desfecho primário: (até a semana 72) 1. Alteração no prurido 2. Alteração nos níveis séricos de ácidos biliares Medidas de desfecho secundário: (até as semanas 24, 48 e 72) *(até a semana 72) 1. Mortalidade por todas as causas 2. Nº de pacientes submetidos à cirurgia de derivação biliar 3. Nº de pacientes submetidos a transplante de fígado 4. Alteração no crescimento 5. Alteração na pontuação de AST para o APRI 6. Alteração na pontuação Fib-4 7. Alteração na	Não se aplica – ainda recrutando

Código de identificação	Fase do estudo/desenho	Participantes (previsão)	Status	Local de realização	Intervenções e seguimento	Desfechos avaliados	Resultados
						pontuação PELD/ MELD 8. Mudança no uso de medicação antipruriginosa	
NCT03566238 ²⁴	Fase 3 Estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, multicêntrico	População avaliada n=62 Idades de 6 meses a 18 anos com CIFP tipos 1 e 2 com concentração elevada de ácido biliar sérico, histórico de prurido significativo e peso corporal acima de 5 kg.	Concluído em 07/2020	45 locais em 15 países (Austrália, Bélgica, Canadá, França, Alemanha, Israel, Itália, Holanda, Polônia, Espanha, Suécia, Turquia, Reino Unido, Estados Unidos e Arábia Saudita)	Experimental dose baixa: odevixibat por via oral (40 ug/kg) uma vez ao dia por 24 semanas. Experimental dose alta: odevixibat por via oral (120 ug/kg) uma vez ao dia por 24 semanas. Comparador: placebo	Desfechos primários: 1. Escore de prurido (proporção de avaliações positivas de prurido ao longo de 24 semanas) - Diferença de média dos quadrados mínimos (IC95%) 2. Percentual de participantes com redução de 70% na concentração de ácidos biliares séricos (em jejum), desde a linha de base até o final do tratamento ou atingindo um nível ≤ 70 $\mu\text{mol/L}$ após 24 semanas de tratamento	Desfecho 1: Dose baixa: 28,23 (IC95%: 9,83 a 46,64; p=0,0019) Dose alta: 21,71 (IC95%: 1,87 a 41,54; p=0,0163) Desfecho 2: Dose baixa: Diferença de proporção (IC95%) 0,435 (IC95%: 0,2195 a 0,6551; p=0,0015) Dose alta: 0,211 (IC95%: 0,021 a 0,4557 p=0,0174) Placebo: 0/20 (R/NR) Eventos adversos sérios:

Código de identificação	Fase do estudo/desenho	Participantes (previsão)	Status	Local de realização	Intervenções e seguimento	Desfechos avaliados	Resultados
							Dose baixa: 0/23 (0%) Dose alta: 2/19 (15,79%) Placebo: 5/20 (25%)

Legenda: * Status atualizado até maio/2022; CIFP: colestase intra-hepática familiar progressiva; AST: aspartato transaminase; APRI: índice de razão plaquetária; Fib-4: escore *Fibrosys-4*; PELD: doença hepática pediátrica em estágio final; MELD: modelo para doença hepática em estágio final.

3.3 Resultados dos ensaios clínicos

A busca por publicações e resultados dos ensaios clínicos foi realizada no dia 16 de março de 2022 nas bases de dados Medline (via PubMed), Lilacs e Embase, utilizando as estratégias detalhadas no **Apêndice 1**.

Foram **excluídos seis estudos**: por tratarem-se de duplicatas (3 estudos), relato de caso (1 estudo); resumo de congresso (1 estudo), e descrição da farmacodinâmica do medicamento sem análise de efeitos sobre a doença (1 estudo). O único artigo disponível tem seus resultados compilados no **Quadro 4**. Apesar de não constar dentre os resultados da base do *ClinicalTrials* na pesquisa realizada, refere-se ao NCT02630875, cujo término ocorreu em março de 2017.

Quadro 4. Descrição do estudo e principais resultados apresentados por Baumann U. *et al.*²⁵

Título/ano	Delineamento	Participantes	Intervenções e seguimento	Desfechos avaliados	Resultados
<p><i>Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study, 2021</i> (NCT02630875)</p>	<p>Ensaio clínico não randomizado, com atribuição de grupo único, multicêntrico, fase 2.</p>	<p>Crianças (n=20)</p> <p>Diagnósticos: CIFP (n=13; 3 reentradas), Síndrome de Alagille (n=6), Atresia biliar (n=3)</p> <p>Outras causas de colestase intra-hepática (n=2; 1 reentrada)</p>	<p>Odevixibat oral diariamente por 4 semanas em 6 doses diferentes comparadas com placebo</p> <p>Dose 1: 10 µg/kg (n=3+1*) Dose 2: 30 µg/kg (n=5+1) Dose 3: 60 µg/kg (n=1+1+2*) Dose 4: 100 µg/kg (n=1*+2*+3) Dose 5: 200 µg/kg (n=4) Dose 6** : 300 µg/kg</p>	<p>Desfechos primários:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eventos adversos 2. Alteração nos níveis séricos de ácidos biliares <p>Desfechos secundários:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Avaliar a eficácia do odevixibat, administrado por via oral durante um período de 4 semanas, quanto aos parâmetros bioquímicos do fígado e no prurido; 2. Avaliar as propriedades farmacocinéticas do odevixibat administrado por via oral, como dose única e após um período de quatro semanas; 3. Avaliar as alterações no escore de prurido após um período de quatro semanas 	<p>Eficácia</p> <p>Redução de níveis médios de ácidos biliares séricos: -123,1 µmol/L; (-394 a 14,5) refletindo reduções de até 98%.</p> <p>Com a dose de 100 µg/kg, a diminuição média para prurido foi de 2,8 (1,1) pontos (escala visual analógica de 0 a 10) e de 2,9 (0,9) pontos para distúrbios do sono (escala de dermatite atópica - escala de 0 a 10). A redução do prurido correlacionou-se significativamente com a redução dos ácidos biliares séricos (P≤0,007)</p> <p>Segurança e tolerabilidade</p> <p>A maioria dos EA foi leve, transitório e considerado não relacionado ao tratamento. De 24 pacientes, 18 (75%) sofreram um EA durante o estudo. Houve alguma variabilidade nos níveis de enzimas hepáticas observadas no final do tratamento, embora essas</p>

Título/ano	Delineamento	Participantes	Intervenções e seguimento	Desfechos avaliados	Resultados
					alterações tenham sido observadas em todos os níveis de dose e não tenham sido observadas tendências relacionadas ao tratamento. Odevixibat administrado por via oral foi bem tolerado, reduziu os ácidos biliares séricos, melhorou o prurido e os distúrbios do sono em crianças com colestase.

Legenda:

* 1 paciente inscrito pela primeira vez na coorte de 10 µg/kg e posteriormente reinscrito na coorte de 100 µg/kg; 2 pacientes inscritos pela primeira vez na coorte de 60 µg/kg e posteriormente reinscrito na coorte de 100 µg/kg; e 1 paciente inscrito pela primeira vez na coorte de 60 µg/kg e posteriormente reinscrito na coorte de 30 µg/kg).

** Dose 6: planejada mas não executada, com base nos aumentos de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) em 2 pacientes.

EA: eventos adversos

4. PANORAMA DA TECNOLOGIA

Quadro 5. Forças e fraquezas do odevixibat para o tratamento de CIFP.

Forças	Fraquezas
<p>Medicamento inovador;</p> <p>Potencial para melhoria da qualidade de vida dos pacientes;</p> <p>Pode evitar procedimentos cirúrgicos como derivação biliar e o transplante hepático e todas as suas implicações e complicações (necessidade de imunossupressão, risco de infecções e rejeição do órgão, entre outros);</p> <p>Tecnologia apresenta-se a uma necessidade não atendida.</p>	<p>Ainda há poucos estudos clínicos para a condição;</p> <p>Estudos sem comparação direta do odevixibat com tratamento usual para CIFP;</p> <p>Falta de dados sobre seu benefício relativo, em comparação aos tratamentos vigentes;</p> <p>Falta de estudos clínicos para os outros tipos de CIFP (estudos apresentados são para os tipos 1 e 2).</p>

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A colestase intra-hepática familiar progressiva (CIFP) é uma condição rara e grave, geralmente de evolução rápida, podendo progredir para insuficiência hepática, demandando desde cuidados de suporte nutricional, controle do prurido [sintoma que responde mal aos medicamentos (todos *off-label*) atualmente disponíveis], até transplante hepático. A doença acomete precocemente crianças e adultos jovens e interfere drasticamente no crescimento, desenvolvimento e na qualidade de vida desses pacientes e de seus familiares.

Na fisiopatologia da CIFP, o nível sérico de sais biliares é um parâmetro importante na evolução para fibrose hepática e progressão para insuficiência orgânica, além de estar diretamente envolvido no desencadeamento do prurido, considerado um sintoma debilitante e que, para seu tratamento efetivo, exige procedimento invasivo, inicialmente como derivação biliar ou transplante hepático. Desse modo, o odevixibat surge como opção de tratamento para atender à essa demanda.

As principais evidências favoráveis ao uso do odevixibat para o tratamento

da CIFP, inclusive foram usadas para embasar a aprovação pelo NICE²¹, vem de um ensaio clínico randomizado de fase 3 concluído, o PEDFIC1²⁴, e de um estudo de extensão aberto de braço único em andamento o PEDFIC2²³, ambos incluídos na presente análise. Ambos os estudos incluíram pessoas com diagnóstico clínico de CIFP 1 ou 2, sendo que o odevixibat 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 U. et al²⁵, os resultados em pacientes com colestase sintomática que receberam odevixibat em doses diferentes, foram bastante favoráveis em comparação à linha de base, em todos os desfechos avaliados, incluindo a segurança.

O mecanismo de ação do odevixibat requer que a circulação entero-hepática de ácidos biliares e o transporte de sais biliares para os canalículos biliares sejam preservados. Condições, medicamentos ou procedimentos cirúrgicos que prejudiquem a motilidade gastrointestinal ou a circulação entero-hepática de ácidos biliares, incluindo o transporte de sais biliares para os canalículos biliares, têm o potencial de reduzir a eficácia do odevixibat. Por esse motivo, pacientes com CIFP 2 que apresentam ausência completa ou ausência de função da proteína da bomba de exportação de sal biliar (BSEP) (ou seja, pacientes com subtipo BSEP3 de CIFP2) podem não responder ao odevixibat. Existem dados clínicos limitados ou inexistentes com odevixibat em subtipos de CIFP diferentes de 1 e 2³. 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)².

É importante salientar que nos estudos aqui apresentados, não houve comparação direta do odevixibat com tratamento usual para CIFP, como medicamentos empregados rotineiramente para prurido na doença, nem com qualquer intervenção cirúrgica, como derivação biliar para o alívio da colestase ou transplante hepático. Outro ponto a ser destacado é que indicação aprovada tanto nos EUA como na UE não se restringem aos tipos 1 e 2 da doença, entretanto os estudos clínicos realizados até o momento foram para apenas com pacientes portadores desses tipos.

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.

REFERÊNCIAS

1. Deeks ED. Odevixibat: First Approval. *Drugs*. 2021 Oct;81(15):1781-1786.
2. Bylvay®. Disponível em <<https://bylvay.com/>> Acesso em maio de 2022.
3. *European Medicine Agency (EMA)*. Disponível em <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bylvay#authorisation-details-section>> Acesso em maio de 2022.
4. Bull LN, Thompson RJ. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *ClinLiverDis*. 2018 Nov;22(4):657-669.
5. Jones-Hughes T, Campbell J, Crathorne L. Epidemiology and burden of progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review. *Orphanet J RareDis*. 2021 Jun 3;16(1):255.
6. Hori T, Nguyen JH, Uemoto S. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010 Dec;9(6):570-8.
7. Strautnieks SS, Byrne JA, Pawlikowska L, Cebecauerová D, Rayner A, Dutton L, et al. Severe bile salt export pump deficiency: 82 different ABCB11 mutations in 109 families. *Gastroenterology*. 2008 Apr;134(4):1203-14.
8. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations: pathophysiology and clinical aspects. *SeminLiverDis*. 2010 May;30(2):134-46.
9. Sambrotta M, Strautnieks S, Papouli E, Rushton P, Clark BE, Parry DA, et al. Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease. *Nat Genet*. 2014 Apr;46(4):326-8.
10. Gomez-Ospina N, Potter CJ, Xiao R, Manickam K, Kim MS, Kim KH, et al.

- Mutations in the nuclear bile acid receptor FXR cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Commun.* 2016 Feb 18; 7:10713.
11. Qiu YL, Gong JY, Feng JY, Wang RX, Han J, Liu T, et al. Defects in myosin VB are associated with a spectrum of previously undiagnosed low γ -glutamyltransferase cholestasis. *Hepatology.* 2017 May;65(5):1655-1669. Epub 2017 Mar 23. Erratum in: *Hepatology.* 2017 Nov;66(5):1708-1709.
 12. Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Clin Exp Hepatol.* 2014 Mar;4(1):25-36.
 13. Folvik G, Hilde O, Helge GO. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: review and long-term follow-up of five cases. *Scand J Gastroenterol.* 2012 Apr;47(4):482-8.
 14. Vallejo M, Briz O, Serrano MA, Monte MJ, Marin JJ. Potential role of trans-inhibition of the bile salt export pump by progesterone metabolites in the etiopathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol.* 2006 Jun;44(6):1150-7.
 15. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkala O, Aittomäki K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology.* 2006 Apr;43(4):723-8.
 16. Padda MS, Sanchez M, Akhtar AJ, Boyer JL. Drug-induced cholestasis. *Hepatology.* 2011 Apr;53(4):1377-87.
 17. Lucena MI, García-Cortés M, Cueto R, Lopez-Duran J, Andrade RJ. Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice. *Fundam Clin Pharmacol.* 2008 Apr;22(2):141-58.
 18. Rosmorduc O, Poupon R. Low phospholipid associated cholelithiasis: association with mutation in the MDR3/ABCB4 gene. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Jun 11;2:29.
 19. Vitale G, Gitto S, Vukotic R, Raimondi F, Andreone P. Familial intrahepatic cholestasis: New and wide perspectives. *Dig Liver Dis.* 2019 Jul;51(7):922-933.
 20. U. S. *Food and Drug Administration (FDA)* Disponível em https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview_process&varAppNo=215498 Acesso em maio de 2022.
 21. National Institute for Health and Care Excellence. Disponível em <https://www.nice.org.uk/search?q=Odevixibat+for+treating+progressive+fa>

- milial+intrahepatic+cholestasis> Acesso em maio de 2022.
22. Scottish Medicines Consortium. Disponível em
<<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/odevixibat-bylvay-ultra-orphan-smc2411/>> Acesso em maio de 2022.
23. Long Term Safety & Efficacy Study Evaluating The Effect of A4250 in Children With PFIC (PEDFIC2) - NCT03659916. Disponível em:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659916>
24. Efficacy and Safety of A4250 in Children With PFIC Types 1 or 2 (PEDFIC1) - NCT03566238. Disponível em:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03566238>
25. Baumann, Ulrich et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2021;45 (5).
26. Deeks ED. Odevixibat: First Approval. Drugs. 2021 Oct;81(15):1781-1786. doi: 10.1007/s40265-021-01594-y.
27. Site do fabricante. Disponível em <<https://bylvay.com/>> Acesso em Acesso em maio de 2022.
28. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bylvay#authorisation-details-section>

APÊNDICE 1 – Estratégias de busca nas bases de dados

Estratégia de busca na base de dados MEDLINE (via Pubmed)

Data: março/2022

N= 04 artigos

#1 "odevixibat" OR A4250 OR Bylvay [Supplementary Concept]

#2 "Cholestasis, progressive familial intrahepatic OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3" OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" OR "Bile acid synthesis defect, congenital OR "PFIC1 protein, rat" OR "ATP8B1 protein, human" OR "ABCB11 protein, human"

Estratégia Final: #1 AND #2

Estratégia de busca na base de dados EMBASE

Data: março/2022

N= 03 artigos

#1 'odevixibat'/exp OR odevixibat AND 'cholestasis, progressive familial intrahepatic' OR 'cholestasis,'/exp OR cholestasis AND progressive AND familial AND intrahepatic

#2 'clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'major clinical study'/de OR 'metaanalysis'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de

Estratégia Final: #1 AND #2

Estratégia de busca na base de dados Lilacs

Data: março/2022

N= 00 artigos

#1 "odevixibat" OR A4250 OR Bylvay [Supplementary Concept]

#2 "Cholestasis, progressive familial intrahepatic OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3" OR "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" OR "Bile acid synthesis defect, congenital OR "PFIC1 protein, rat" OR "ATP8B1 protein, human" OR "ABCB11 protein, human"

Estratégia Final: #1 AND #2

Estratégia de busca na base Clinicaltrials.gov

Data: março/2022

N= 05 estudos

Condition or disease: 'Progressive Familial Intra hepatic Cholestasis'

Other terms: Odevixibat OR A4250

APÊNDICE 2 – Resumos de trabalhos apresentados em congressos e publicados em anais

Autor / Publicação	Delineamento	População	Intervenção / Comparador	Principais resultados
<p>Grammatikopoulos, T et al (2021)</p> <p>J. Pediatr. Gastroentero. Nutr. - Volume 73, Edição 1, pp. S53-S54</p>	<p>Tolerância e segurança do odevixibat em crianças com PFIC durante a fase 3 dos estudos:</p> <p>PEDFIC1 (NCT0356638)</p> <p>PEDFIC2 (NCT03659916)</p>	<p>PEDFIC1: n=62 crianças com PFIC (PFIC1: 27%; PFIC2: 73%)</p> <p>Intervenção: por 24 semanas odevixibat 40 µg/kg/dia (n=23) odevixibat 120 µg/kg/dia (Odevix120; n=19)</p> <p>Comparador Placebo (n=20)</p> <p>PEDFIC2: n=69 (PFIC1: 26,1%; PFIC2: 65,2%; PFIC3: 7,2%; 1 paciente com variante MYO5B: 1,4%)</p>	<p>PEDFIC1 Intervenção Odevixibat Baixa dose = 40 µg/kg/dia (n=23) Odevixibat Alta dose = 120 µg/kg/dia (n=19)</p> <p>Comparador Placebo (n=20)</p> <p>PEDFIC2 Intervenção Odevixibat Alta dose = 120 µg/kg/day</p>	<p>No geral, a incidência de eventos gastrointestinais, e especificamente diarreia, foi baixa: a maioria desses eventos foram leves a moderados em gravidade e autolimitados (9,5% tratados e 5% placebo).</p> <p>Nenhuma morte ou EA grave relacionado ao medicamento foi relatado nos 2 estudos.</p> <p>Não houve alterações clinicamente significativas ou sinais de segurança observado em valores médios de bioquímica sérica, hematologia ou urinálise com base em exames laboratoriais, avaliações ou exame físico; nenhum evento de descompensação hepática; e nenhum novo evento de deficiência de vitaminas lipossolúveis refratária à suplementação vitamínica clinicamente recomendada.</p> <p>O perfil de segurança e tolerabilidade observado foi consistente em todos os estudos, grupos de tratamento e doses, e não houve achados de segurança</p>

Autor / Publicação	Delineamento	População	Intervenção / Comparador	Principais resultados
				novos ou importantes. Odevixibat foi geralmente bem tolerado, independentemente das características individuais do paciente.
<p>Dalgic B et al (2021)</p> <p>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 69 nov. 2021 73:1 SUPPL 1 (S49-S50)</p>	<p>Relação entre os níveis séricos de ácidos biliares, prurido e parâmetros do sono em pacientes com CIFP:</p> <p>PEDFIC1 (NCT03566238) PEDFIC2 (NCT03659916)</p>	<p>População total n=84</p> <p>PEDFIC1 n=22 (26%)</p> <p>PEDFIC2 n=56 (67%)</p> <p>Deficiência de MDR3 n=5 (6%)</p> <p>Deficiência de MYO5B n=1 (1%)</p>	<p>Intervenção: todos os pacientes recebem odevixibat 120 µg/kg/dia</p> <p>Na data de corte (4 de dezembro de 2020) a exposição mediana ao odevixibat foi de 53 semanas e quase um terço dos pacientes (31%) recebeu odevixibat por ≥76 semanas</p>	<p>A alteração percentual média nos ácidos biliares séricos desde o início até as semanas 49-72 foi significativamente correlacionada com a alteração média nos escores de prurido durante esse intervalo (r=0,58; P<0,001)</p> <p>Correlações moderadas também foram observadas entre a alteração percentual nos ácidos biliares séricos desde a linha de base até as semanas 49-72 e as alterações durante esse intervalo na porcentagem de dias relatada pelo cuidador em que os pacientes apresentavam sangramento associado a coçar, precisavam de calmante ou ajuda para adormecer e dormiam com cuidadores (todos r≥0,44; P<0,05).</p> <p>Enquanto 71 pacientes (85%) relataram evento adverso emergente do tratamento (TEAE), a maioria (90%) foi de gravidade leve</p>

Autor / Publicação	Delineamento	População	Intervenção / Comparador	Principais resultados
				ou moderada.
<p>Thompson RJ et al. (2021)</p> <p>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition May 2021 72:1-1313 SUPPL 1 (819-820)</p>	<p>Tolerância e segurança do odevixibat em crianças com CIFP durante a fase 3 dos estudos:</p> <p>PEDFIC1 (NCT03566238)</p> <p>PEDFIC2 (NCT03659916)</p>	<p>PEDFIC1 n=62</p> <p>PEDFIC2 n=69</p>	<p>PEDFIC1 Intervenção Odevixibat Baixa dose = 40 µg/kg/day (n=23) Odevixibat Alta dose = 120 µg/kg/day (n=19) Comparador Placebo (n=20)</p> <p>PEDFIC2 Intervenção Odevixibat Alta dose = 120 µg/kg/day Na data de corte (15 de julho de 2020) N=69 / 24 semanas de tratamento;</p>	<p>PEDFIC1 - 48 semanas de tratamento Resultado i= -43% vs -3% (Intervenção vs placebo) Resultado ii= -44% vs -8% (Intervenção vs placebo) Resultado iii= -42% vs -6%(Intervenção vs placebo)</p> <p>PEDFIC1 – 37 SEMANAS (INTERVALO 1-108) reduções adicionais nesses parâmetros (-12%, -10% e -5%, respectivamente).</p> <p>PEDFIC2 - 24 semanas de tratamento Redução de (-34%, -19% e -14%) respectivamente.</p>
<p>Stein, P. et al (2021)</p> <p>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2021 73:1 SUPPL 1 (S49-S50)</p>	<p>Estudo de interação medicamentosa (DDI) aberto em 2 partes</p>	<p>População total n=43 Parte A (n=22) Parte B (n=21)</p>	<p>Parte A: 7,2 mg de odevixibat/dose única/4 dias + 2 mg de midazolam</p> <p>Parte B: 7,2 mg de odevixibat/dose única/5 dias + 200 mg de itraconazol</p>	<p>Parte A: concentração plasmática média de midazolam diminuiu quando o midazolam foi coadministrado com odevixibat (13,7ng/mL - 9,8 ng/mL)</p> <p>Parte b: concentração plasmática média de odevixibat aumentou</p>

Autor / Publicação	Delineamento	População	Intervenção / Comparador	Principais resultados
				quando foi coadministrado com itraconazol (2,0 h-ng/mL - 3,4 h-ng/mL)
<p>Grammatikopoulos, T et al (2021)</p> <p>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition nov. 2021 73:1 SUPPL 1 (S53-S54)</p>	<p>Estudo de interação medicamentosa Odevixibat com UDCA (ácido ursodesoxicólico) e/ou rifampicina, durante a fase 3 dos estudos:</p> <p>PEDFIC1 (NCT03566238) PEDFIC2 (NCT03659916)</p>	<p>População n=77</p>	<p>Grupo A: n=67 - odevixibat + UDCA e/ou rifampicina Sendo: n=62 (UDCA) n=48 (rifampicina)</p> <p>Grupo B: n= 10 odevixibat</p>	<p>APPs: Grupo A (UDCA e/ou rifampicina) versus B (66% versus 69%); Grupo A (UDCA) versus B (65% vs 72%), Grupo A (rifampicina) versus B (56% e 81%)</p> <p>Resposta aos ácidos biliares séricos Grupo A (UDCA e/ou rifampicina) versus B (74% vs 40%); Grupo A (rifampicina) versus B (54% e 82%)</p> <p>Incidência de evento Adverso: Grupo A (UDCA e/ou rifampicina) versus B (78% versus 90%); Grupo A (UDCA) versus B (77% vs 87%), Grupo A (rifampicina) versus B (75% e 86%)</p> <p>Conclusão: Nos estudos PEDFIC 1 e PEDFIC 2, as crianças com PFIC que receberam tratamento com odevixibat experimentaram</p>

Autor / Publicação	Delineamento	População	Intervenção / Comparador	Principais resultados
				reduções nos ácidos biliares séricos e melhorias no prurido com e sem uso concomitante de UDCA e/ou rifampicina.
<p>Kamat B. et al (2021)</p> <p>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2021 73:1 SUPPL 1 (S204-S206)</p>	<p>Segurança e eficácia do odevixibat em crianças inscritas nos estudos PEDFIC1 e PEDFIC2 e que fizeram cirurgia PEBD (derivação biliar externa parcial) antes da entrada nos estudos:</p> <p>PEDFIC1 (NCT03566238) PEDFIC2 (NCT03659916)</p>	<p>População: n=10</p> <p>Seleção: PEBD (derivação biliar externa parcial) sBAs elevados e prurido significativo</p>	<p>PEDFIC1 (n=8) Intervenção Odevixibat Baixa dose = 40 µg/kg/day Odevixibat Alta dose = 120 µg/kg/day</p> <p>PEDFIC2 (n=2) Intervenção Odevixibat Alta dose = 120 µg/kg/day</p>	<p>7 pacientes tiveram reduções no escore de prurido e 4 preencheram os critérios para resposta ao prurido (ou seja, queda ≥1 ponto no escore de prurido).</p> <p>5 pacientes tiveram reduções nos níveis de sBA; 1 paciente, que também preenchia os critérios de resposta ao prurido, preenchia os critérios para resposta sBA (ou seja, sBAs reduzidos em ≥70% ou níveis ≤70 µmol/L)</p> <p>Dos 9 pacientes com avaliações de QV pós-basais, 6 tiveram melhores pontuações totais do PedsQL relatadas pelo observador, incluindo todos os 4 respondedores de prurido e/ou sBA. Os 4 respondedores de prurido e/ou sBA também tiveram reduções da linha de base até a última avaliação na porcentagem de dias com sangramento associado a coçar, precisando de calmante ou ajuda para adormecer e dormindo com os</p>

Autor / Publicação	Delineamento	População	Intervenção / Comparador	Principais resultados
				<p>cuidadores.</p> <p>Eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) foram observados em 9 (90%) pacientes; todos os TEAEs foram de gravidade leve a moderada e nenhum paciente descontinuou devido a um TEAE</p>
<p>Loomes KM et al Hepatologia 2021 74:SUPPL 1 (1159A-1160A)</p>	<p>Análise exploratória agrupada coletada de alterações nos ácidos biliares séricos (sBAs) e prurido de pacientes dos estudos: PEDFIC1 (NCT03566238) PEDFIC2 (NCT03659916)</p>	<p>População: n=84 SBa N=30 SbA e prurido N=49</p>	<p>PEDFIC 1: 24 semanas Intervenção: odevixibat 40 ou 120 µg/kg/dia por 24 semanas Controle: placebo</p> <p>PEDFIC 2: 72 semanas recebem odevixibat 120 µg/kg/dia</p>	<p>sBA -2,2 e -0,9, de pacientes tratados e não tratados (Rs e NRs) (semanas 61-72) Eventos adversos emergentes = relatados em 87% e 86% dos sBA e 86% e 83% dos sBA e/ou prurido (com e sem odevixibat, respectivamente), porém com efeitos leves. Os escores médios de prurido e sBAs tenderam a atingir seus níveis mais baixos nas semanas 46-48, com melhorias sustentadas ao longo do tempo. sBA tratados tiveram maiores melhorias no prurido do que sBA não tratados;</p>
<p>Ozen, H et al (2021) Hepatologia 2021 74:SUPPL 1 (1160A-1161A)</p>	<p>Análise exploratória agrupada coletada de alterações nos ácidos biliares séricos (sBAs) e prurido de pacientes dos estudos:</p>	<p>População: n=84 SBa N=30 SbA e prurido N=49</p>	<p>PEDFIC 1: 24 semanas Intervenção: odevixibat 40 ou 120 µg/kg/dia por 24 semanas Controle: placebo</p>	<p>Redução de SBa = -230 and -117 µmol/L in sBA (com e sem odevixibat, respectivamente) [semana 70-72] Eventos adversos emergentes =</p>

Autor / Publicação	Delineamento	População	Intervenção / Comparador	Principais resultados
	<p>PEDFIC1 (NCT03566238) PEDFIC2 (NCT03659916)</p>		<p>PEDFIC 2: 72 semanas recebem odevixibat 120 µg/kg/dia</p>	<p>relatados em 87% e 86% dos sBA e 86% e 83% dos sBA e/ou prurido (com e sem odevixibat, respectivamente), porém com efeitos leves. Os escores médios de prurido e sBAs tenderam a atingir seus níveis mais baixos nas semanas 46-48, com melhorias sustentadas ao longo do tempo. sBA tratados tiveram maiores melhorias no prurido do que sBA não tratados; as melhorias no último grupo [semana 70-72] podem ser explicadas por efeitos contínuos do odevixibat. O tratamento com odevixibat foi geralmente bem tolerado em Rs e NRs.</p>
<p>McKiernan PJ (2021) Hepatologia 2021 74:SUPPL 1 (1164A)</p>	<p>Análise exploratória agrupada coletada de alterações nos ácidos biliares séricos (sBAs) e prurido de pacientes dos estudos: PEDFIC1 (NCT03566238) PEDFIC2 (NCT03659916)</p>	<p>População: n=84 SBa N=30 SbA e prurido N=49</p>	<p>PEDFIC 1: 24 semanas Intervenção: odevixibat 40 ou 120 µg/kg/dia por 24 semanas Controle: placebo PEDFIC 2: 72 semanas recebem odevixibat 120 µg/kg/dia</p>	<p>Rs (tratado) e NRs (não tratado) tinham características de sono semelhantes no início do estudo. Após 72 semanas de tratamento, sBA Rs tiveram grandes reduções na porcentagem relatada pelo cuidador de dias em que os pacientes tiveram arranhões associados a sangramento, precisavam de calmante e precisavam de ajuda para adormecer (-47%, -76%, -75%,</p>

Autor / Publicação	Delineamento	População	Intervenção / Comparador	Principais resultados
				respectivamente); aumentos ou alterações menores foram observados em sBA NRs (3%, -24%, -35%, respectivamente).
<p>RJ Thompson 2021 Value in Health jun. 2021 24 (S155) Supplement 1</p>	<p>Avaliação da qualidade de vida, referida por cuidadores de pacientes ≥ 2 anos de idade que preencheram o questionário Pediatric QoL Inventory (PedsQL), (score de funcionamento do paciente nos domínios físico, emocional, social e escolar) e uma pontuação total de impacto familiar (FI) (compreendendo o funcionamento físico, emocional, social e cognitivo, bem como os domínios de comunicação, preocupação, atividades diárias e relacionamento familiar).</p>	<p>População: n= 62</p>	<p>Intervenção: odevixibat 40 ou 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ por 24 semanas Controle: placebo</p>	<p>Os resultados foram agrupados para as duas doses (24 semana de tratamento) e os scores totais médios do PedsQL melhoraram com odevixibat versus placebo (7,8 vs 0,5, respectivamente). Entre os domínios do PedsQL com placebo, 3 de 4 domínios apresentaram piora: físico: 7,8 vs -5,9; emocional: 14,1 vs 13,5; social: 3,6 vs -1,0, funcionamento escolar: 2,3 vs -5,3)</p>