

Ácido ursodesoxicólico para colangite biliar primária

Julho/ 2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Ácido ursodesoxicólico para colangite biliar primária

Brasília – DF
2018



2018 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Artur Felipe Siqueira de Brito - DIRETOR DO DGITS/SCTIE/MS

Design gráfico

Normalização

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS	23
Figura 2 - PROBABILIDADE CUMULATIVA DE SOBREVIDA EM PACIENTES COM PBC DE ACORDO COM O TRATAMENTO COM AUDC. FLOREANI ET AL., (2011) (22).	26
Figura 3 - META-ANÁLISE DE SOBREVIDA LIVRE DE TRANSPLANTES OBSERVADA – ANO 5.	28
Figura 4 - META-ANÁLISE DE SOBREVIDA LIVRE DE TRANSPLANTES OBSERVADA – ANO 8.	29
Figura 5 - META-ANÁLISE DE SOBREVIDA LIVRE DE TRANSPLANTES OBSERVADA – ANO 10.	29
Figura 6 - SOBREVIDA LIVRE DE MORTE OU TRANSPLANTE DE FÍGADO DE PACIENTES COM CBP TRATADOS COM AUDC, A SOBREVIDA DA POPULAÇÃO ESPANHOLA PADRONIZADA, E A SOBREVIDA PREVISTA PELO MODELO MAYO.	30
Figura 7 - SOBREVIDA LIVRE DE TRANSPLANTE RELACIONADA AO DESENVOLVIMENTO DE COMPLICAÇÕES HEPÁTICAS. VISUALIZAÇÃO DA SOBREVIDA LIVRE DE TRANSPLANTE DE ACORDO COM A OCORRÊNCIA DE PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES HEPÁTICAS, USANDO UMA ABORDAGEM DE REPOSIÇÃO DO RELÓGIO	32
Figura 8 - ESTRUTURA ESQUEMÁTICA DO MODELO DE MARKOV APRESENTADO PELO DEMANDANTE ..	36
Figura 9 - DIAGRAMA DE TORNADO - DESFECHO: ANO DE VIDA SALVOS	37
Figura 10 - DIAGRAMA DE TORNADO – DESFECHOS: ANOS LIVRES DE TRANSPLANTE	37
Figura 11 - GRÁFICO DE DISTRIBUIÇÃO DE QUADRANTES - DESFECHO: ANOS DE VIDA SALVOS	38
Figura 12 - Gráfico de distribuição de quadrantes - desfecho: Anos livre de transplante	38
Figura 13 - FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE ESTUDOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA DO DEMANDANTE	48

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA.	17
QUADRO 2 - AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE	21
QUADRO 3 - CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE	34
QUADRO 4 - MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA PBC.....	42
QUADRO 5 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - ESTADIAMENTO DAS LESÕES HISTOLÓGICAS DA CBP.	9
Tabela 2 - AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO COM AUDC EM PACIENTES COM CBP. EASL, 2017.	11
Tabela 3 - PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO).	19
Tabela 4 - PROBABILIDADE CUMULATIVA DE SOBREVIDA POR EXTRAÇÃO DO GRÁFICO. FLOREANI et AL. (2011) (22).	26
Tabela 5 - SOBREVIDA LIVRE DE TRANSPLANTE OU MORTE.	28
Tabela 6 - RESULTADOS DE CUSTO-EFETIVIDADE DO AUDC VERSUS PALCEBO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE	36
Tabela 7 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL DA INCORPORAÇÃO DO AUDC.....	40
Tabela 8 - BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA DO DEMANDANTE	48
Tabela 9 - BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA DA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC.....	49

SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	3
2.	APRESENTAÇÃO.....	5
3.	RESUMO EXECUTIVO	6
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	8
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	8
4.2	Tratamento recomendado	10
5.	A TECNOLOGIA	14
5.1	Descrição.....	14
5.2	Ficha técnica.....	14
5.3	Preço proposto para incorporação	17
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	19
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante.....	19
6.2	Avaliação crítica da demanda.....	20
6.3	Evidência Clínica.....	24
6.4	Avaliação Econômica.....	34
6.5	Análise de Impacto Orçamentário	39
6.6	Avaliação por outras agências de ATS	41
6.7	Monitoramento do horizonte tecnológico.....	41
6.8	Implementação	42
6.9	Considerações gerais	43
	REFERÊNCIAS.....	45
	ANEXO 1	48
	ANEXO 2	52

1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – 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 e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC,

bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 28 de fevereiro de 2018, pela empresa Zambon Laboratórios Farmacêuticos Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Ácido ursodesoxicólico (Ursacol®), para colangite biliar primária, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ácido Ursodesoxicólico (Ursacol®)

Indicação: Colangite biliar primária

Demandante: Zambon Laboratórios Farmacêuticos Ltda

Introdução: A colangite biliar primária (CBP) é uma doença hepática autoimune colestática rara, caracterizada por inflamação e destruição progressiva dos ductos interlobulares de pequeno e médio calibre, colestase que provoca fadiga e prurido debilitantes, podendo evoluir para fibrose, cirrose, doença hepática terminal e morte. Estudos epidemiológicos de base populacional de diversos países mostrou taxas de incidência que variam de 0,33 a 5,8 por 100 mil habitantes por ano e taxas de prevalência 1,91 a 40,2 por 100 mil habitantes por ano. Atualmente, o SUS oferece apenas alternativas para o tratamento dos sintomas da doença hepática terminal (cirrose), e não possui nenhuma alternativa terapêutica com indicação para CBP.

Pergunta: O uso de ácido ursodesoxicólico (AUDC) é eficaz e seguro em pacientes com colangite biliar primária quando comparado às opções disponíveis atualmente no SUS?

Evidências científicas: Com base nos critérios de inclusão, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foram incluídos 13 estudos, 10 já incluídos pelo demandante e três pela Secretaria-Executiva da CONITEC. Mortalidade foi avaliada por seis estudos, três observaram que não houve diferença estatisticamente significativa entre AUDC e placebo, em outros três estudos os resultados foram variados. A sobrevida global foi avaliada por três estudos que concluíram que a sobrevida observada foi significativamente ($P < 0.001$) maior no grupo tratado com AUDC quando comparado ao previsto pelo modelo de Mayo ou grupo não tratado. Os resultados de sobrevida livre de transplante (SLT) de quatro estudos puderam ser meta-analisados, e o tratamento com AUDC apresentou aumento do tempo de SLT no acompanhamento de longo prazo a partir do quinto ano de tratamento, com resultados estatisticamente significantes para os anos 5, 8 e 10 ($p < 0,01$). Não houve diferença estatisticamente significantes nas meta-análises para proporção de eventos adversos graves quando se comparou AUDC com placebo/não tratamento.

Avaliação econômica: O demandante delineou em sua proposta um estudo de custo-efetividade do AUDC como opção de tratamento em pacientes com CBP sintomáticos. O estudo demonstrou uma RCEI de R\$ 9,32 mil por ano livre de transplante salvo e R\$ 13,26 mil por ano de vida salvo, quando comparado ao placebo. O modelo possui limitações na fonte de dados de eficácia, no



levantamento dos custos e no horizonte temporal usado no modelo que limitam a interpretação do resultado.

Avaliação de impacto orçamentário: A partir das premissas adotadas pelo demandante, o impacto orçamentário incremental com a incorporação do AUCD seria de R\$11,77 milhões no primeiro ano e de R\$98,52 milhões no acumulado de 5 anos. Entretanto, análise possui limitações quanto à estimativa da população e a previsão de custos.

Experiência internacional: As agências SMC/Inglaterra e PBAC/Austrália recomendam AUCD para tratamento da CBP. As agências CADTH/Canadá e NICE/Reino Unido ainda não avaliaram AUCD para CBP.

Monitoramento do horizonte tecnológico: As buscas apontaram haver quatro potenciais medicamentos nas fases 3 ou 4 de desenvolvimento clínico para a indicação terapêutica considerada. Destes, o ácido obeticólico e selaldelpar lisina parecem estar num horizonte mais próximo, dado que obtiveram registro sanitário no FDA e/ou EMA nos últimos dois anos.

Recomendação preliminar da CONITEC: Os membros do Plenário presentes em sua 68ª reunião ordinária, no dia 05 de julho de 2018, indicaram que o tema seja submetido à Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do ácido ursodesoxicólico para colangite biliar primária.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A CBP é uma doença hepática autoimune colestática rara, mais frequente entre a quinta e sexta décadas de vida e apresenta um rácio mulher/homem de 10:1. É caracterizada por inflamação e destruição progressiva dos ductos biliares interlobulares de pequeno e médio calibre, colestase que provoca fadiga e prurido debilitantes, podendo evoluir para cirrose, doença hepática terminal e morte (1,2).

O transplante hepático é o último recurso de cura para a CBP, com taxas de sobrevivência de 5 e 10 anos em torno de 80% e 70%, respectivamente. No entanto, a recorrência da doença tornou-se um desfecho importante após o transplante hepático. As taxas de prevalência de recorrência de CBP variam entre 1% e 35%, e parecem aumentar com maior acompanhamento.

Há evidência crescente de que na etiologia da CBP possam estar envolvidos múltiplos fatores (“multiple hit hypothesis”), como fatores imunológicos, genéticos, epigenéticos e ambientais (2).

O termo “Colangite Biliar Primária” é muito recente e veio substituir a denominada “Cirrose Biliar Primária”. Essa mudança da nomenclatura deveu-se ao fato da designação anterior não refletir a história natural da doença na maioria dos doentes. No passado, quase todos os pacientes eram diagnosticados com CBP em um estágio avançado da doença, com sinais e sintomas clássicos da doença (prurido, icterícia e xantomatose), evidência clínica e histológica de cirrose (3).

Atualmente, a doença é diagnosticada mais precocemente, em pacientes assintomáticos com estágios histológicos iniciais, quer por parâmetros bioquímicos ou pelo avanço das técnicas imunológicas. No entanto, os dados são principalmente de países desenvolvidos (4).

As lesões histológicas da CBP classicamente dividem-se em quatro estágios. A doença não acomete o fígado de modo uniforme, sendo possível observar todos os estágios simultaneamente. A tabela abaixo mostra o sistema mais utilizado: Scheuer (1967) e Ludwig (1978)(1).



TABELA 1 - ESTADIAMENTO DAS LESÕES HISTOLÓGICAS DA CBP.

Estadiamento	Scheuer	Ludwig
I (Portal)	Inflamação portal com lesão do ducto biliar, contendo ou não lesão ductal florida	Inflamação portal com lesão do ducto biliar, contendo ou não lesão ductal florida
II (Periportal)	Reação ductular (fibrose periportal presente)	Inflamação periportal (fibrose periportal presente)
III (Septal)	Fibrose em ponte (ductopenia normalmente presente)	Fibrose em ponte (ductopenia normalmente presente)
IV (Cirrose)	Cirrose biliar	Cirrose biliar

O quadro histológico caracteriza-se por uma colangite não supurativa com destruição do epitélio biliar e infiltração portal de células inflamatórias (1). Os níveis elevados de fosfatase alcalina (FA) e γ -Glutamil Transferase (GGT) constituem os marcadores bioquímicos precoces da CBP, enquanto os níveis de bilirrubina elevados se observam em fases mais avançadas. A elevação da FA e da bilirrubina correlaciona-se com a progressão da doença, enquanto valores mais baixos são preditores de maior sobrevida e de menor necessidade de transplante hepático (5).

A positividade para títulos séricos elevados de anticorpos antimitocôndria (AMA) é altamente sugestiva de CBP, sendo detetada em cerca de 95% dos doentes. Além disso, indivíduos assintomáticos AMA-positivos podem eventualmente desenvolver a doença. Os anticorpos antinucleares (ANA) específicos da CBP, com padrões característicos, são encontrados em 25%-40% dos doentes (2).

Apesar de cerca de 50% dos pacientes se apresentarem assintomáticos no diagnóstico, os sintomas mais comuns incluem fadiga, prurido, sonolência diurna, perda de peso, xantasma palpebral, icterícia, hiperpigmentação cutânea, desconforto abdominal superior, hepatoesplenomegalia, osteodistrofia, osteoporose, colelitíase, síndrome de má absorção e manifestações extra-hepáticas de natureza autoimune (6).

O diagnóstico é feito após a exclusão de outras causas de colestase e baseia-se numa combinação de evidências clínicas, bioquímicas, imunológicas e, eventualmente, histológicas. Deve cumprir, pelo menos, 2 de 3 dos seguintes critérios(1, 6):

1. Características clínicas e/ou biológicas de colestase (elevação de enzimas colestáticas sem explicação só é critério se presente em 2 ocasiões com, pelo menos, 6 meses de intervalo)
2. Presença de AMA com títulos $\geq 1:40$



3. Biópsia hepática com achados histológicos consistentes com CBP (especificamente, colangite não supurativa e lesão ductal biliar interlobular).

Ainda não existem estudos que descrevem dados epidemiológicos para a CBP na população brasileira. Uma revisão sistemática (RS) que selecionou estudos epidemiológicos de base populacional de diversos países mostrou taxas de incidência que variam de 0,33 a 5,8 por 100 mil habitantes por ano e taxas de prevalência 1,91 a 40,2 por 100 mil habitantes por ano. Esse estudo concluiu também que apesar das taxas de incidência e prevalência de CBP possuírem ampla variação, os dados indicam um aumento destas taxas ao longo do tempo, que pode ser explicado pelo aperfeiçoamento das ferramentas diagnósticas, o maior conhecimento da doença, o acesso às modalidades terapêuticas e as estratégias mais exaustivas de localização de casos (7).

A CBP é responsável por grande morbimortalidade hepática nos países ocidentais e apesar de se apresentar de forma assintomática na maioria dos doentes e ser detetada por análises de rotina, quase 90% desenvolvem sintomas num período médio de 17.8 anos após o diagnóstico. No diagnóstico, aproximadamente 20% dos doentes exibem sintomas não específicos, como fadiga e prurido, e 10% cirrose e má absorção (8).

Os sintomas sistêmicos acarretam um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes. O maior estudo de coorte prospectiva de pacientes com CBP existente (UK-PBC patient cohort), concluiu que a maioria dos pacientes não sente que sua qualidade de vida está prejudicada, embora o comprometimento seja relatado por uma minoria considerável. A idade de apresentação da doença está associada ao impacto na percepção da qualidade de vida e aos sintomas que a prejudicam, sendo os pacientes mais jovens mais afetados. Constituem preditores de má qualidade de vida, por ordem decrescente, o isolamento social, a fadiga, a ansiedade e a depressão. A menor capacidade funcional imposta pela fadiga e as implicações sociais do prurido limitam a vida social dos doentes (10).

As complicações associadas podem chegar a atingir 55% dos pacientes com CBP, principalmente as mulheres, sendo a Síndrome de Sjogren a doença mais frequente associada (7-34%), seguida de Tireoide de Hashimoto's (11-13%) e Síndrome de Raynaud's (9-13%).

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento baseia-se na tríade:



- Reverter ou evitar a progressão das lesões hepáticas,
- Tratamento das complicações,
- Eventualmente, transplante hepático.

O AUCD é recomendado pelas sociedades de hepatologia americana (AASLD), europeia (EASL) e pela brasileira (SBH) como tratamento inicial para pacientes com diagnóstico de CBP e elevação de enzimas canaliculares (principalmente a FA), independentemente do estágio histológico da doença (1, 12, 13).

Recomenda-se de 13 mg a 15 mg/kg/dia de AUCD, administrado em dose única ou em dose dividida em até quatro vezes, continuamente, para tratamento da CBP. Efeitos colaterais são mínimos e infrequentes, havendo relatos de pequeno ganho de peso no primeiro ano de tratamento e efeitos gastrointestinais (13).

A resposta terapêutica ao AUCD deve ser avaliada principalmente por meio da monitoração das enzimas canaliculares. Cerca de 60% dos pacientes apresenta resposta completa. A resposta típica caracteriza-se por queda inicial rápida da FA, seguida por queda adicional mais lenta e progressiva. Vários critérios para avaliação de resposta ao AUCD têm sido propostos e validados em diferentes populações (Tabela 1) (13).

Tabela 2 - AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO COM AUCD EM PACIENTES COM CBP. EASL, 2017.

Definições binárias qualitativas	Tempo (meses)	Falha ao tratamento
Rochester	6	ALP \geq 2 x LSN ou score Mayo \geq 4,5
Barcelona	12	Redução \geq 40% na ALP e ALP \geq 1 x LSN
Paris I	12	ALP \geq 3 x LSN ou AST \geq 2 x LSN ou bilirrubina $>$1mg/dl
Roterdã	12	Bilirrubina \geq1 x LSN e/ou albumina $<$1 x LSN
Toronto	24	ALP $>$1,67 x LSN
Paris II	12	ALP \geq1,5 x LSN ou AST \geq1,5 x LSN ou bilirrubina $>$ 1mg/dl
Ehime	6	Redução na GGT \leq70% e GGT \geq1 x SLN
Sistema de escores contínuos	Tempo (mese)	Parâmetros de pontuação
UK-CBP	12	Bilirrubina, ALP e AST (ou ALT) em 12 meses. Albumina e contagem de plaquetas no baseline



GLOBE	12	Bilirrubina, ALP, albumina, contagem de plaquetas em 12 meses. Idade no baseline.
--------------	-----------	--

GGT: γ -glutamyltransferase; ALP: fosfatase alcalina; AST: aspartato aminotransferase; LSN: limite superior do normal

Ainda não existe consenso quanto ao tratamento dos pacientes com resposta incompleta ao AUCD. O recomendado é avaliar a aderência ao tratamento e considerar a possibilidade de diagnósticos alternativos. Como alternativa terapêutica pode-se considerar o uso de budesonida em pacientes com CBP estágio histológico I-II e resposta incompleta ao AUCD (13).

O tratamento com associação de budesonida (6 mg/dia), um agonista do receptor de corticosteróides/receptor do pregnano X, AUCD (13-15 mg/kg/dia) e micofenolato de mofetil (1,5 g/dia) pode proporcionar uma vantagem em pacientes com CBP não-cirrótica com características de doença grave sem resposta bioquímica para o AUCD. A terapia combinada foi capaz de melhorar o índice bioquímico de função hepática e a histologia hepática, particularmente em pacientes com CBP com fibrose hepática (grau I-III), enquanto a eficácia do tratamento de AUCD sozinho foi principalmente em laboratoriais (14).

O agente imunossupressor metotrexato (MTX) tem uma longa história no tratamento de CBP, porém pouco se sabe sobre seus mecanismos de ação e papéis, se houver. O MTX foi avaliado para o tratamento com PBC, que atualmente é recomendado apenas em pacientes nos quais o PBC não respondeu adequadamente a síndromes de sobreposição de AUCD e hepatopatia grave imunomediada (AIH)/PBC (14).

O FXR é o receptor farnesoide X para ácidos biliares primários, expresso em tecidos entero-hepáticos, onde regula a absorção, o metabolismo e o descarte de ácidos biliares, e tem sido considerado um alvo significativo para a terapia da doença colestática intra-hepática.

O ácido obeticólico (OCA) é um análogo semi-sintético do ácido biliar para o ácido 6 α -etil-quenodesoxicólico que é quase 100 vezes mais potente que o ácido quenodeoxicólico (CDCA) e é um potente agonista FXR alternativo de primeira classe derivado do ácido biliar humano primário CDCA, o agonista natural do FXR endógeno. Existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do ácido obeticólico em combinação com o ácido ursodesoxicólico (AUCD) em adultos que não respondem adequadamente ao AUCD ou como monoterapia em adultos intolerantes ao AUCD (1).

Os fibratos, incluindo bezafibrato e fenofibrato, tem sido utilizados no tratamento de pacientes assintomáticos com CBP. Uma pesquisa retrospectiva nacional no Japão demonstrou



que a normalização das concentrações séricas de ALT com terapia acessória de bezafibrato reduziu de maneira observável a ocorrência de sinais clínicos associados à doença hepática em pacientes sem sintomas, com PBC respondendo de forma incompleta ao AUDC. A terapia a longo prazo com fenofibrato como droga auxiliar de segunda linha em pacientes com CBP sem resposta apropriada ao ACDD foi considerada segura e eficiente na melhora da FA, mas não diminuiu acentuadamente a possibilidade avaliada de morte hepática ou demanda por transplante hepático (14).

Segundo a SBH ainda não há evidências suficientes para recomendar o uso rotineiro de fibratos ou agonistas natural do receptor nuclear farnesoide X (OCA) em pacientes com resposta incompleta ao AUDC (13).

Atualmente, o SUS não oferece tratamento para a CBP, estando disponível apenas alternativas para o tratamento dos sintomas e da doença hepática terminal (cirrose), como colestiramina, rifampicina, vitamina D3 e vitamina K.



5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

O AUDC é um ácido biliar hidrofílico de ocorrência natural, epímero 7 β do ácido quenodesoxicólico, que aparenta ter menos propriedades hepatotóxicas comparativamente aos ácidos biliares hidrofóbicos endógenos. Desta forma, a sua principal ação terapêutica passa pela substituição desses ácidos por inibição competitiva a nível do íleo terminal (15). Ao inibir a absorção intestinal dos ácidos biliares, este fármaco aumenta a sua secreção e a eliminação de substâncias tóxicas dos hepatócitos. Além disso, atua como anti-inflamatório, estimula a secreção de um fluido rico em bicarbonato pelos colangiócitos, o que diminui a colestase e aumenta a formação de micelas, diminuindo o efeito tóxico dos ácidos biliares nas membranas celulares. Por fim, exerce efeitos imunomoduladores e, ao atuar como agonista dos recetores dos glucocorticoides, apresenta propriedades antiapoptóticas de grande interesse (15-17).

O AUDC está sendo apresentado como comprimido para uso oral em embalagem com 20 ou 30 unidade contendo 50 mg, 150 mg ou 300 mg de ácido ursodesoxicólico em cada comprimido.

5.2 Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: ácido ursodesoxicólico

Nome comercial: Ursacol[®]

Apresentação: Comprimidos 50 mg: Embalagem com 20 ou 30 unidades. Comprimidos 150 mg: Embalagem com 20 ou 30 unidades. Comprimidos 300 mg: Embalagem com 20 ou 30 unidades.

Detentor do registro: ZAMBON LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS LTDA

Fabricante: ZAMBON LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS LTDA

Indicação aprovada na Anvisa: Este medicamento é indicado para doenças hepato-biliares (doenças do fígado e vias biliares) e colestáticas crônicas nas seguintes situações:

- Dissolução dos cálculos biliares formados por colesterol em pacientes que apresentam colelitíase ou coledocolitíase sem colangite ou colecistite por cálculos não radiopacos com diâmetro inferior a 1,5 cm, que recusaram a intervenção cirúrgica ou apresentam



contraindicações para a mesma, ou que apresentam supersaturação biliar de colesterol na análise da bile colhida por cateterismo duodenal;

- Tratamento da forma sintomática da cirrose biliar primária; - Litíase residual do colédoco (pedra residual no canal da vesícula biliar) ou síndrome pós-colecistectomia (formação de novas pedras após cirurgia das vias biliares);

- Dispepsia (sintomas como dor abdominal, azia e sensação de estômago cheio) na vigência de colelitíase ou pós-colecistectomia (doenças da vesícula biliar, com ou sem cálculos e, pós-operatório de cirurgia da vesícula biliar);

- Discinesias (alterações do funcionamento) de conduto cístico ou da vesícula biliar e síndromes associadas;

- Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (alterações lipêmicas por aumento do colesterol e/ou triglicérides);

- Terapêutica coadjuvante da litotripsia extracorpórea (dissolução de cálculos biliares por ondas de choque) para a dissolução dos cálculos biliares formados por colesterol em pacientes que apresentam colelitíase;

- Alterações qualitativas e quantitativas da bile (colestases).

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento de pacientes com CBP..

Posologia e Forma de Administração: A disponibilidade de apresentações de 50, 150 e 300 mg permite que se adote diferentes esquemas posológicos de acordo com cada indicação clínica específica. Todos estes esquemas posológicos ficam facilitados ajustando as administrações de comprimidos de 50, 150 e 300 mg de acordo com a dose diária total.

Para uso prolongado, com o intuito de se reduzir as características litogênicas da bile, a posologia média é de 5 a 10 mg/kg/dia. Na maior parte desses casos, a posologia média fica entre 300 e 600 mg (após e durante as refeições e à noite). Para se manter as condições ideais para dissolução de cálculos já existentes, a duração do tratamento deve ser de pelo menos 4 a 6 meses, podendo chegar a 12 meses ou mais, ininterruptamente e deve ser prosseguido por 3 a 4 meses após o desaparecimento comprovado radiologicamente ou ecograficamente dos mesmos cálculos. O tratamento não deve, entretanto, superar dois anos. Nas síndromes dispépticas e na terapia de manutenção, geralmente são suficientes doses de 300 mg por dia, divididas em 2 a 3 administrações. Estas doses podem ser modificadas a critério médico, particularmente considerando-se a ótima tolerabilidade do produto, que permite de acordo com cada caso adotar doses sensivelmente maiores. Em pacientes em tratamento para dissolução de cálculos biliares é



importante verificar a eficácia do medicamento mediante exames colecistográficos a cada 6 meses.

Na terapêutica coadjuvante da litotripsia extracorpórea, o tratamento prévio com ácido ursodesoxicólico aumenta os resultados da terapêutica litolítica. As doses de ácido ursodesoxicólico devem ser ajustadas a critério médico, sendo em média de 600 mg ao dia.

Na CBP as doses podem variar de 10 a 16 mg/kg/dia, de acordo com os estágios da doença (I, II, III e IV) ou a critério médico.

É recomendado realizar acompanhamento dos pacientes através de testes de função hepática e dosagem de bilirrubinas.

A dose diária deve ser administrada em 2 ou 3 vezes, dependendo da apresentação utilizada, após as refeições. Poderá ser administrada a metade da dose diária após o jantar. Ingerir os comprimidos com um copo de água ou leite. Quando o paciente esquecer-se de tomar o medicamento no horário de costume, deverá administrá-lo imediatamente caso não esteja muito próximo da dose subsequente.

Patente: O produto não possui patente nacional.

Contraindicações: Ursacol® não deve ser utilizado em casos de:

- Alergia a ácido ursodesoxicólico e/ou a qualquer um dos componentes da formulação;
- Úlcera péptica (gástrica ou duodenal) em fase ativa;
- Doença intestinal inflamatória e outras condições do intestino delgado, cólon e fígado, que possam interferir com a circulação entero-hepática dos sais biliares (ressecção ileal e estoma, colestase intra e extra hepática, doença hepática severa);
- Cólicas biliares frequentes;
- Inflamação aguda da vesícula biliar ou trato biliar;
- Oclusão do trato biliar (oclusão do ducto biliar comum ou um ducto cístico);
- Contratilidade comprometida da vesícula biliar;
- Cálculos biliares calcificados radiopacos.

Precauções: Durante os primeiros 3 meses de tratamento, os parâmetros de função hepática AST (TGO), ALT (TGP) e gama GT devem ser monitorados pelo médico a cada 4 semanas e depois a cada 3 meses. Este monitoramento, além de identificar os pacientes respondedores e não respondedores que estão em tratamento, também permitirá a detecção precoce de uma



potencial deterioração hepática, particularmente em pacientes com estágio avançado de cirrose biliar primária.

Pacientes femininas fazendo uso de Ursacol® para dissolução de cálculos devem utilizar métodos contraceptivos não hormonais efetivos, visto que métodos contraceptivos hormonais podem aumentar a litíase biliar.

No tratamento de CBP em estágio avançado casos muito raros de descompensação de cirrose hepática regrediram parcialmente após a descontinuidade do tratamento.

Em pacientes com cirrose biliar primária, em raros casos os sintomas clínicos podem piorar no início do tratamento, por exemplo, a coceira pode aumentar. Neste caso a dose de Ursacol® deve ser reduzida e gradualmente elevada novamente.

A dose deve ser reduzida em caso de diarreia e se persistir a terapia deve ser descontinuada.

Pacientes com raros problemas hereditários de intolerância a galactose, deficiência de Lapp lactase, ou má absorção de glicose galactose, não devem tomar este medicamento.

Eventos adversos: As reações adversas mais frequentes foram diarreia e fezes pastosas.

5.3 Preço proposto para incorporação

QUADRO 1- APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA.

*Preço apresentado pelo demandante.

APRESENTAÇÃO	Custo unitário	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 18%) **	Preço praticado em compras públicas***
20 Comprimidos - 150 mg	R\$1,80	R\$ 36,00	R\$44,82	R\$54,60
30 Comprimidos - 150 mg	R\$1,80	R\$ 54,01	R\$67,24	R\$81,90
20 Comprimidos - 300 mg	R\$3.56	R\$ 71,17	R\$88,20	R\$99,40
30 Comprimidos - 300 mg	R\$3.56	R\$ 106,75	R\$132,91	R\$149,10
20 Comprimidos - 50 mg	-	-	R\$18,08	R\$22,40
30 Comprimidos - 50 mg	-	-	R\$27,15	R\$33,6

* Preço apresentado pelo demandante – PMVG 18%.

**LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, [Lista atualizada em 15/05/2018].



*** Média de preços de compras realizadas pelo Ministério da Saúde. Fonte: <http://paineldeprescos.planejamento.gov.br/analise-materiais>, acesso em [15/05/2018].



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Zambon Laboratórios Farmacêuticos Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do ácido ursodesoxicólico (Ursacol®), para Colangite Biliar Primária, visando avaliar a sua incorporação no SUS.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 3.

TABELA 3 - PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO).

População	Pacientes com colangite biliar primária.
Intervenção (tecnologia)	Ursacol® (ácido ursodesoxicólico).
Comparação	Placebo ou nenhuma intervenção.
Desfechos (Outcomes)	Sem restrição.
Tipo de estudo	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas.

Pergunta: O uso do ácido ursodesoxicólico é eficaz e seguro em pacientes com colangite biliar primária quando comparado às opções disponíveis atualmente no SUS?

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foram construídas pelo demandante estratégias de busca nas bases de dados MEDLINE (Pubmed), Cochrane Libray, Literatura Latino-america e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre de Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Também foram conduzidas buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online, além de buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas. A estratégia de busca e o fluxograma de seleção de estudos do demandante se encontra no Anexo 1.

O demandante selecionou 17 publicações, e como critérios de elegibilidade foram incluídos artigos completos com meta-análises, RS's, ensaios clínicos, estudos observacionais,



avaliações econômicas, envolvendo pacientes com CBP e que faziam comparação direta ou indireta do AUDC com placebo ou “nenhuma intervenção”, sem restrição de desfechos. Foram excluídos estudos que incluíssem outras intervenções, revisões narrativas, pôsters, relatos ou séries de casos, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos com número de pacientes menor que 50 e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

Como critérios de qualidade, o demandante adotou os questionários adaptados para o português técnico-científico que constam nas Diretrizes Metodológicas: Diretrizes de Elaboração de Parecer Técnico-Científico recomendados para cada tipo de estudos.

Além dos resultados do estudos incluídos, o demandante apresentou meta-análises dos desfechos: sobrevida livre de transplante ou morte e sobrevida global.

6.2 Avaliação crítica da demanda

A Secretaria-Executiva da CONITEC realizou a avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante e considerou adequadas a pergunta PICO, a estratégia de busca, os critérios de elegibilidade, os estudos incluídos, as bases de dados consultadas e a avaliação do risco de viés. Entretanto, considerou relevante explorar apenas desfechos relevantes como mortalidade, sobrevida global (SG), sobrevida livre de transplante ou morte (SLT), efeitos adversos (EA) e incidência de complicações hepáticas. Deste modo, buscou-se estudos que reportassem esses desfechos.



QUADRO 2 - AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE

ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE	AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	
	INCLUÍDOS	EXCLUÍDOS - MOTIVOS
Saffioti et al. 2017 (18)	X	
Rudic et al. 2012 (19)	X	
Goulis et al. 1999 (20)		Versão mais atualizada incluída.
Shi et al. 2006 (21)		Versão mais atualizada incluída.
Hempfling et al. 2003 (22)		Versão mais atualizada incluída.
Floreani et al. 2011 (23)	X	
Jones et al. 2010 (24)	X	
Kuiper et al. 2009 (25)	X	
Ter Borg et al. 2006 (26)	X	
Parés et al. 2006 (27)	X	
Chan et al. 2005 (28)	X	
Poupon et al. 2003 (29)		Estudo de análise histopatológica.
Poupon et al. 1999 (30)	X	
Poupon et al. 1997 (31)		Versão mais atualizada incluída.
Jorgensen et al. 2002 (32)	X	
Papatheodoridis et al. 2002 (33)		Estudo incluído nas RS.
Degott et al. 1999 (34)		Estudo de análise histopatológica.

Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO do demandante (Anexo 1).

Com base nos critérios de inclusão, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foram incluídos os seguintes estudos, além dos selecionados pelo demandante: Zhu et al. 2015 (35), Harms et al. 2017 (36) e Combes et al. 2004 (37) (Figura 1).

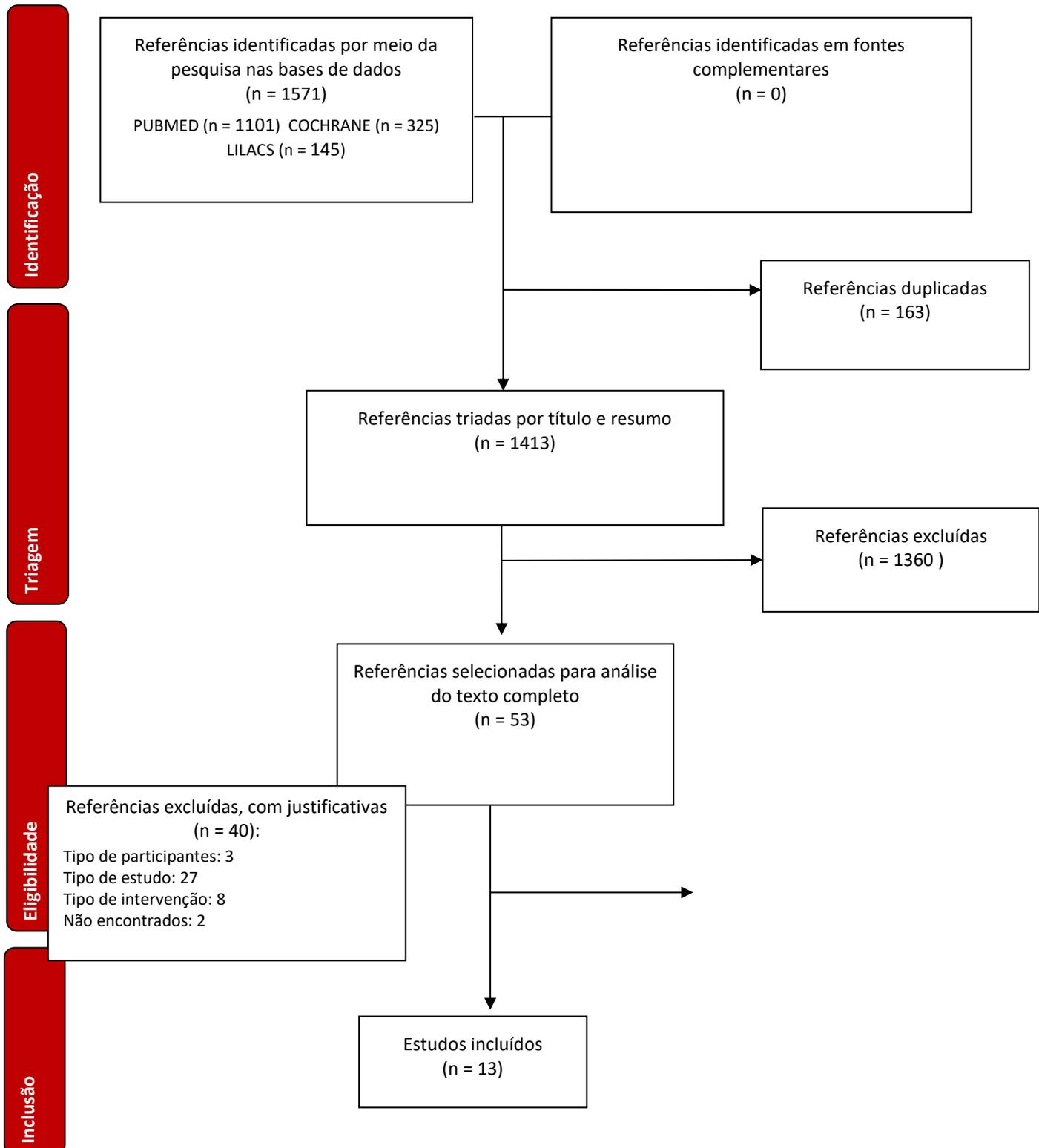
As meta-análises apresentadas pelo demandante foram desconsideradas devido a falta de informações sobre os dados utilizados na análise. Foram construídas novas meta-análises (38) considerando os estudos incluídos neste relatório, os dados utilizados foram extraídos a partir da análise dos gráficos apresentados nos estudos utilizando a ferramenta WebPlotDigitizer. Para o desfecho de SLT considerou os tempos de acompanhamento 1, 3, 5, 8 e 10 anos. O desfecho sobrevida global não pode ser meta-analisado pois não houve dados suficientes. Foram excluídos da análise os estudos que usaram comparadores teóricos (onde a SLT é inferida com base no modelo Mayo ou de outras populações).



O demandante também apresentou dois estudos econômicos internacionais que não foram incluídos neste relatório pois não refletem a perspectiva do SUS e o cenário brasileiro.



FIGURA 1 - FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS





6.3 Evidência Clínica

6.3.1 Características e qualidade metodológica dos estudos

Foram avaliados neste relatório 13 estudos, 10 que foram apresentados pelo demandante e três selecionados pela Secretaria-Executiva da CONITEC, sendo três RS e 10 estudos de coorte. As principais características dos estudos incluídos na presente revisão de literatura estão esquematizados no Anexo 2.

A qualidade metodológica dos estudos de RS selecionados foi realizada utilizando-se a ferramenta AMSTAR (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews) para as RS, Rudic et al. 2012 (19) obteve uma pontuação 10/11 pela ferramenta, Saffioti et al. 2017 (18) obteve 11/11 e Zhu et al. 2015 obteve 10/11 o que demonstra uma alta qualidade metodológica dos estudos (39).

As coortes incluídas neste relatório foram avaliadas pela ferramenta NewcastleOttawa e também apresentaram uma alta qualidade metodológica, sendo que sete estudos obtiveram 7/9 estrelas e três estudos 6/9 estrelas na escala referida (40).

Os principais resultados foram agrupados por desfechos e são descritos abaixo.

6.3.1.1 Mortalidade

A mortalidade é reconhecida como uma medida de referência dos desfechos de saúde, porque avalia os riscos e benefícios dos tratamentos ou medidas preventivas. O óbito pode ocorrer como uma falha na realização total dos efeitos intencionais benéficos, um efeito adverso não intencional ou como um resultado do não tratamento.

Saffioti et al. (2017)(18) em seu estudo de RS com objetivo de avaliar os benefícios e danos comparativos de diferentes intervenções farmacológicas no tratamento da CBP incluíram na meta-análise tratamento AUDC versus nenhuma intervenção 6 estudos (734 participantes) e observaram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os comparadores no desfecho **mortalidade** (OR =0,99; IC95% 0,60 a 1,64).

Rudic et al. (2012)(19) em seu estudo de RS incluíram apenas ECR que avaliaram os efeitos benéficos e prejudiciais do AUDC versus placebo ou 'nenhuma intervenção' em pacientes com CBP. Quatorze estudos forneceram informações sobre **mortalidade** por todas as causas e relataram um total de 45 (6,4%) mortes de 699 pacientes do grupo AUDC versus 46 (6,6%) de 692 pacientes no grupo controle, a meta-análise mostrou que não houve diferença



estatisticamente significativa entre os grupos (RR 0,97; IC 95% 0,67 a 1,42; $I^2 = 0\%$). Na meta-análise sobre **mortalidade total ou transplante hepático** foram incluídos 15 estudos, no grupo AUDC, 86 (12,0%) dos 713 pacientes morreram ou foram transplantados versus 89 (12,6%) de 706 pacientes no grupo controle, a meta-análise mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa entre as intervenções (RR 0,96; IC 95% 0,74 a 1,25; $I^2 = 15\%$).

Zhu et al. (2015)(35) analisaram em seu estudo de RS o desfecho **mortalidade ou tranplante hepático** na comparação grupo tratado com AUDC versus observação através de meta-análise (n=1370), 13 estudos foram incluídos e não observaram diferenças estatisticamente significantes entre as intervenções (RR 0,93; IC 95% 0,65 a 1,31).

Chan et al. (2005)(28) em seu estudo de coorte que acompanhou 209 participantes (69 grupo AUDC e 140 grupo observação) observaram 19 (9%) mortes sem transplante (12 no grupo não tratado e sete no grupo AUDC), morte relacionada ao fígado ocorreu em 14 participantes (6,7%)(oito observação e seis do grupo AUDC). Transplante hepático ocorreu em 40 participantes (19%) (32 não tratados e oito no grupo de tratamento). Na análise multivariada, a concentração inicial de bilirrubina ($P = 0,002$) e a presença de ascite ($P = 0,009$) foram considerados como preditores significativos de transplante hepático ou morte.

Pares et al. (2006)(27) em seu estudo de coorte avaliaram o curso e a sobrevida de 192 pacientes com CBP tratados com AUDC (15mg / kg por dia) por 1,5 a 14 anos comparados com a sobrevida prevista pelo modelo de Mayo e a estimativa de sobrevida de uma população espanhola padronizada correspondente. Durante o período do estudo, 17 pacientes (8,9%) morreram ou preencheram os critérios para o transplante hepático e foram considerados como falha de tratamento. Nove pacientes morreram após 3,5–9,14 anos de tratamento, 4 como consequência de carcinoma hepatocelular, 2 por insuficiência hepática e 3 por doença não hepática (linfoma não-Hodgkin, carcinoma gástrico e hemorragia). Oito pacientes tiveram transplantes após 2,93 - 9,14 anos de tratamento.

Floreani et al. (2011)(23), realizaram um estudo de coorte prospectiva com seguimento de 35 anos com o objetivo de avaliar a sobrevida em longo prazo de pacientes com CBP e a **mortalidade** em relação às características no *baseline* e o tratamento com AUDC. Foram acompanhados 327 pacientes (idade média de $52,8 \pm 11,6$) com diagnóstico de CBP entre 1973 e 2007. A partir de 1987 os pacientes puderam ser tratados com AUDC (dose de 15 mg/kg/dia). Ao todo, 80 (24,4%) pacientes morreram, 74 deles por insuficiência hepática (12



pacientes desenvolveram carcinoma hepatocelular), nove pacientes foram submetidos transplante de fígado.

6.3.1.2 Sobrevida

A análise de sobrevida consiste, entre outras coisas, em analisar os tempos de vida dos indivíduos desde o seu momento de entrada no estudo, até ao momento em que ocorre o evento de interesse, evento esse que é definido à partida. Este evento é geralmente definido como uma falha, que poder ser morte, recaída de uma doença ou até mesmo quando um tratamento começa a fazer efeito no paciente.

No estudo Floreani et al. (2011) (23) os pacientes tratados com AUDC (n=288) tiveram maior sobrevida (p= 0,029) do que aqueles não tratados (n= 39) (Figura 2, Tabela 3).

FIGURA 2 - PROBABILIDADE CUMULATIVA DE SOBREVIDA EM PACIENTES COM PBC DE ACORDO COM O TRATAMENTO COM AUDC. FLOREANI ET AL., (2011) (22).

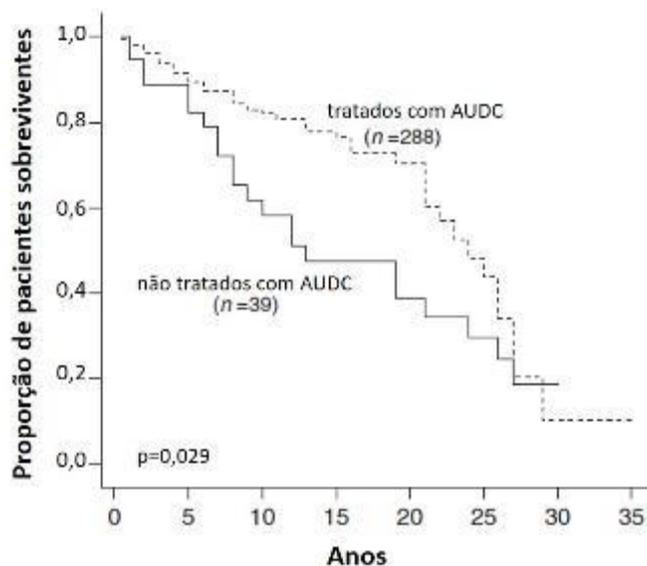


TABELA 4 - PROBABILIDADE CUMULATIVA DE SOBREVIDA POR EXTRAÇÃO DO GRÁFICO. FLOREANI ET AL. (2011) (22).

Ano de acompanhamento	Grupo AUDC	Grupo Não-tratados
ANO 5	92%	90%
ANO 8	88%	74%



ANO 10	83%	64%
ANO 15	79%	51%
ANO 20	72%	42%
Ano 25	51%	33%
Ano 30	15%	23%

Kuiper et al. (2009)(25) realizaram um estudo multicêntrico prospectivo com 375 pacientes com CBP tratados com AUCD. O acompanhamento teve uma mediana de 9,7(1,0 a 17,3) anos. A sobrevida global foi significativamente menor em comparação com a sobrevida de uma amostra da população holandesa padronizada ($P < 0.001$). Contudo, a sobrevida para os pacientes com PBC precoce (bilirrubina normal e albumina níveis basais) foi comparável com a sobrevida da população geral ($P < 0.254$). Para pacientes com doença (moderadamente) avançada, a sobrevida foi significativamente menor em comparação com a sobrevida da população geral ($P < 0.001$) e adequadamente previsto pelo escore de risco de Mayo ($P < 0.90$ e $P < 0.23$) (Figura 1).

Ter borg et al. (2006)(26) objetivaram avaliar em seu estudo a sobrevida a longo prazo em uma coorte prospectiva de 297 pacientes tratados com AUCD em comparação com o previsto pelo modelo Mayo e uma coorte controle correspondente da população holandesa. A SG observada foi de 99,7% após 1 ano, 95% após 3 anos, 91% após 5 anos, 85% após 7 anos e 78% após 10 anos. Os autores concluíram que o achado de que a sobrevida observada foi significativamente melhor do que o previsto pelo modelo de Mayo pode sugerir que este achado indica um importante efeito terapêutico do tratamento a longo prazo com AUCD para PBC, particularmente em pacientes com doença não-cirrótica, não-avançada.



6.3.1.3 Sobrevida livre de transplante ou morte

Os resultados de SLT de quatro estudos puderam ser meta-analisados, a baixo estão descritos as meta-análises e os resultados dos demais estudos individuais que avaliaram esse desfecho.

Na meta-análise, extraímos os dados gráficos dos resultados dos estudos. A SLT foi avaliada por meio do número de eventos (morte ou transplante) ocorridos nos anos de acompanhamento 1, 3, 5 e 8 anos. O tratamento com AUCD apresentou aumento do tempo de SLT no acompanhamento de longo prazo a partir do quinto ano de tratamento, com resultados estatisticamente significantes para os anos 5, 8 e 10 ($p < 0,01$) (Figuras 3 , Figura 4, Figura 5 e Tabela 4)

TABELA 5 - SOBREVIDA LIVRE DE TRANSPLANTE OU MORTE.

Ano de acompanhamento	OR	IC 95%	P-valor
ANO 1	0,56	0,27-1,16	P=0,12
ANO 3	0,68	0,44-1,07	P=0,09
ANO 5	0,61	0,42-0,89	P=0,01
ANO 8	0,53	0,35-0,80	P=0,002
ANO 10	0,52	0,35-0,78	P=0,001

FIGURA 3 - META-ANÁLISE DE SOBREVIDA LIVRE DE TRANSPLANTES OBSERVADA – ANO 5.

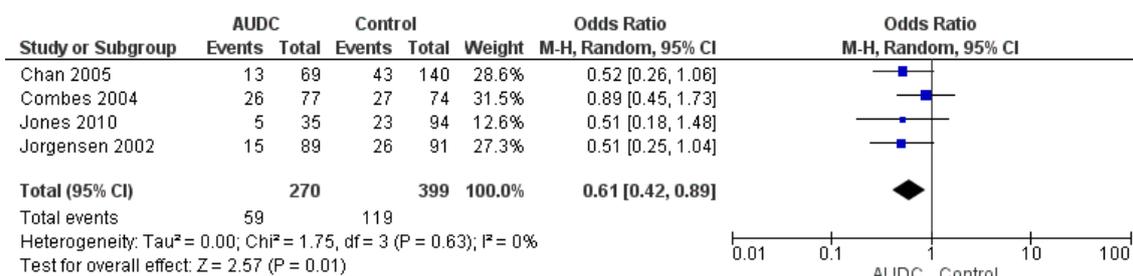




FIGURA 4 - META-ANÁLISE DE SOBREVIDA LIVRE DE TRANSPLANTES OBSERVADA – ANO 8.

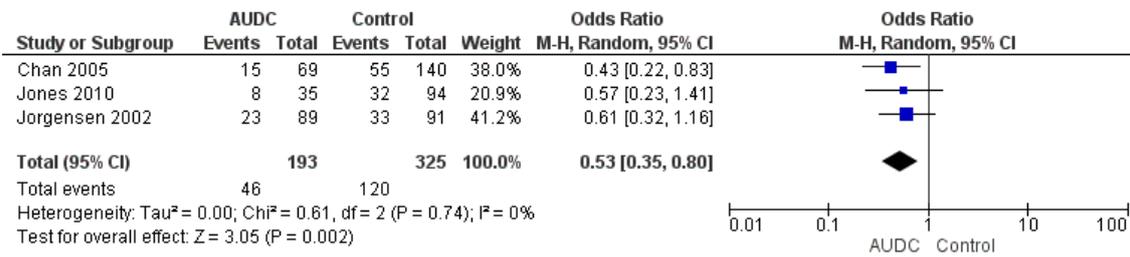
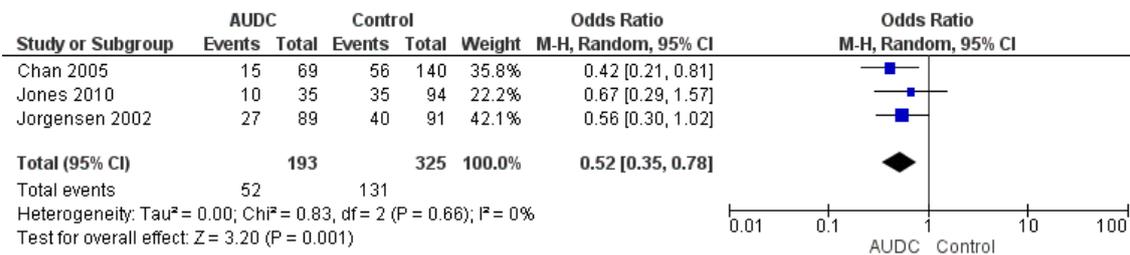


FIGURA 5 - META-ANÁLISE DE SOBREVIDA LIVRE DE TRANSPLANTES OBSERVADA – ANO 10.



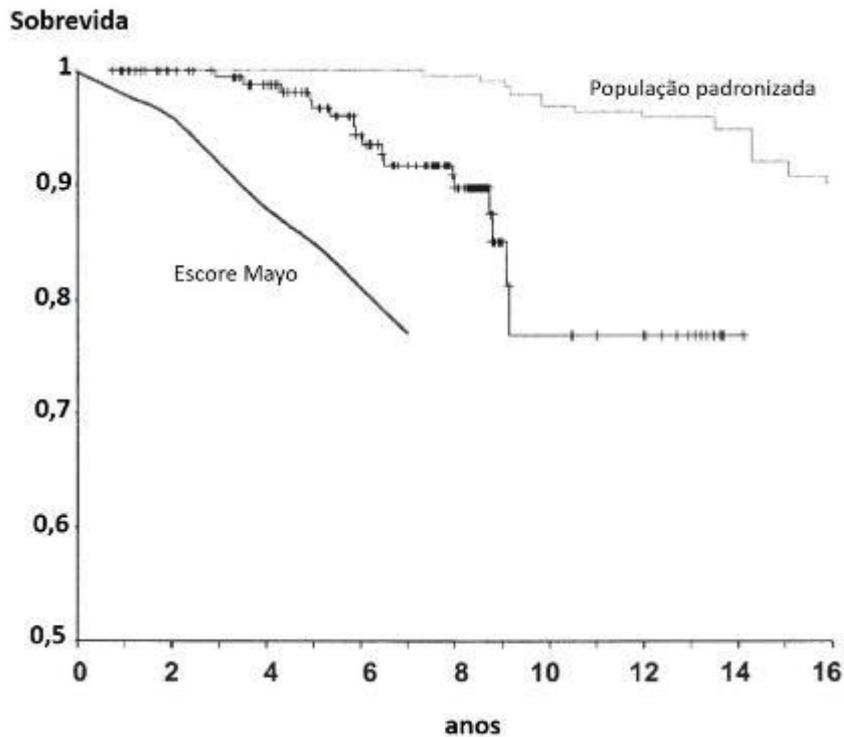
Harms et al. (2017) (36) realizaram um estudo combinando coortes de pacientes (n=3224) tratados com AUCD de 16 centros hepáticos europeus e norte-americanos para investigar e descrever a incidência de complicações associadas a cirrose em pacientes com CBP e avaliar fatores de risco e impacto na sobrevida. O acompanhamento foi de 8,1 anos em média. Os resultados avaliaram a SLT em 1 ano em 99,7%, aos 3 anos 97,3%, aos 5 anos 94,5%, e aos 10 anos 85,8%. Para pacientes que permanecem livres de complicações 3, 5 e 10 anos de sobrevida livre de transplante foram 97,1%, 94,2% e 85,3%, respectivamente. Em contraste, após a ocorrência de complicação hepática, essas taxas de sobrevida caíram para 34,7%, 19,2% e 10,4%, respectivamente.

Kuiper et al. (2009)(25) observaram que a SLT foi de 100% após 1 ano, 90% após 5 anos, 78% após 10 anos e 67% após 15 anos de acompanhamento. O estudo também avaliou a **sobrevida livre de morte relacionada ao fígado ou transplante** e os resultados foram 99,7% após 1 ano, 93% após 5 anos, 88% após 10 anos e 84% após 15 anos. O estudo conclui que a sobrevivência daqueles com PBC avançado com resposta bioquímica ao AUCD é significativamente melhor do que para os não-respondedores e que o AUCD pode ser benéfico independentemente do estágio da doença.



A **sobrevida livre de morte ou transplante de fígado** observada no estudo de Pares et al. (2006)(27) foi maior do que o previsto pelo modelo Mayo e menor que a população espanhola padronizada correspondente ($P < 0,001$)(Figura 6).

FIGURA 6 - SOBREVIDA LIVRE DE MORTE OU TRANSPLANTE DE FÍGADO DE PACIENTES COM CBP TRATADOS COM AUDC, A SOBREVIDA DA POPULAÇÃO ESPANHOLA PADRONIZADA, E A SOBREVIDA PREVISTA PELO MODELO MAYO.



Os resultados do estudo Ter Borg et al. (2006)(26) demonstraram que a SLT (99,7% após 1 ano, 94% após 3 anos, 87% após 5 anos e 71% após 10 anos) foi significativamente maior do que previsto pelo modelo de Mayo ($p = 0,01$). Entretanto, para pacientes com bilirrubina sérica e/ou concentrações de albumina elevadas na entrada, a **SLT** observada e prevista não diferiram significativamente. Comparado com a **SLT** em uma coorte padronizada da população holandesa, a **SLT** observada foi significativamente diminuída ($p = 0,0003$); para pacientes não cirróticos e pacientes com concentrações normais de bilirrubina e albumina, a **SLT** foi comparável. As concentrações séricas de bilirrubina e albumina foram os fatores prognósticos mais consistentemente associados à sobrevida. O estudo avaliou a **sobrevida livre de morte relacionada ao fígado ou transplante** e os resultados foram 99,7% após 1 ano, 96% após 3 anos, 90% após 5 anos, 86% após 7 anos e 82% após 10 anos. A **sobrevida após o transplante ortotópico de fígado** ($n=16$) foi de 81% após 1 e 3 anos e 71% após 5 anos. Os autores concluíram



que os resultados indicam um efeito terapêutico importante do tratamento a longo prazo com AUCD no PBC, particularmente em pacientes com doença não-cirrótica e estágio não-avançado.

No estudo Chan et al. (2005)(28) a **SLT** estimada de 5 anos foi de 78,3% no grupo não tratado e 77,1% no grupo AUCD. Antes do ajuste para as características da linha de base, a **SLT** foi maior no grupo AUCD vs. grupo não tratado ($P= 0,028$ teste log-rank), devido as características basais mais pobres do grupo não tratado na coorte, a diferença desapareceu após o ajuste para as covariáveis da linha de base usando modelagem de regressão de Cox ($P= 0,267$).

Poupon et al. (1999)(30) em seu estudo de coorte investigaram o efeito do tratamento com AUCD (13-15 mg/kg/dia) na sobrevida de 225 pacientes com PBC acompanhados durante 10 anos. Os resultados foram comparados a sobrevida prevista pelo modelo de Mayo (primeiros 7 anos), e comparou a sobrevida de 10 anos com uma estimativa de sobrevivência de uma coorte padronizada de controle da população francesa. A **SLT** observada nos pacientes (97% após 1 ano, 88% após 3 anos, 83% após 5 anos, 71% após 8 e 10 anos) e foi significativamente maior ($P< 0,04$) do que a sobrevida prevista pelo modelo de Mayo e significativamente menor ($P< 0,01$) do que a sobrevida prevista da população francesa.

6.3.1.4 Efeitos adversos

Em seu estudo de RS, Rudic et al. (2012)(19) dividiram os relatos de eventos adversos em dois tipos: **EA graves** e **EA não graves**. Não houve diferença estatisticamente significante na meta-análise para proporção de **EA graves** quando se compara AUCD com placebo ou 'sem intervenção' (RR 0,87; IC 95% 0,68 a 1,12; $I^2 = 23\%$; 1382 pacientes, 14 estudos). No grupo AUCD, 94 **EA sérios** foram relatados versus 107 eventos adversos sérios no grupo controle. Também não houve diferença estatisticamente significantes na meta-análise para incidência de **EA não graves** ao comparar AUCD com placebo ou 'sem intervenção' (RR 1,46; IC 95% 0,83 a 2,56; $I^2 = 0\%$; 1 277 doentes, 12 estudos). No grupo AUCD 27 **EA não graves** foram relatados versus 18 no grupo controle dos ensaios incluídos. Os desfechos incidência de prurido e fadiga também foram analisados e demonstrou que o AUCD não influenciou significativamente no número de pacientes com prurido (RR 0,96; IC 95% 0,84 a 1,09; $I^2 = 0\%$; 630 pacientes, 6 estudos) e na melhora de fadiga (RR 0,90; IC 95% 0,81 a 1,00; $I^2 = 62\%$; 506 pacientes, 4 estudos).

No estudo de Zhu et al. (2015)(35) definiram evento **EA grave** como qualquer ocorrência médica desagradável que pode ter resultado em morte, persistente ou que levou a uma incapacidade significativa e **EA não-grave** como qualquer ocorrência médica não necessariamente uma relação causal com o tratamento administrado. Os resultados das meta-



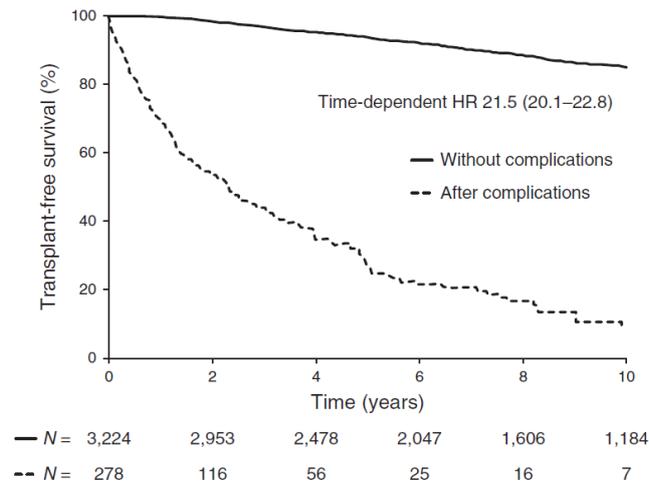
análises não demonstraram nenhuma diferença estatisticamente significantes para nenhum dos grupo na comparação AUC versus Observação (RR 0,96; IC 95% 0.64, 1.44; $I^2 = 35,8\%$; 13 estudos). Além disso o estudo concluiu que a administração do AUC foi consistentemente associado com EA, incluindo distúrbios gastrointestinais leves, como diarreia, náuseas e vômitos.

6.3.1.5 Incidência de complicações hepáticas

Harms et al. (2017)(36) observaram durante o seguimento do estudo complicações hepáticas em 278 pacientes. A taxa de incidência cumulativa de todas as primeiras complicações foi de 9,7 casos por 1.000 pacientes-ano. Aos 3, 5, 10 e 15 anos de seguimento, as taxas de complicações na população estudada foram de 1,9%, 3,7%, 9,1%, e 14,8%, respectivamente. Em 63% dos pacientes (n = 175 pacientes), a primeira complicação observada foi ascite, seguido por sangramento de varizes em 23% (n = 65 pacientes) e encefalopatia em 8% (n = 22 pacientes). Em 6% (n = 16 pacientes) mais de um tipo de complicação foi observado ao mesmo tempo. Quando a incidência cumulativa foi estratificada de acordo com o período de tempo de inclusão no estudo, descobriram que a incidência cumulativa diminuiu ao longo do tempo, com uma taxa acumulada de 10 anos de complicações de 13,5% para pacientes incluídos até 1990, 9,3% para pacientes incluídos entre 1990 e 2000, e 5,8% para pacientes incluídos após o ano 2000 (P <0,01 para todos). Esse estudo de longo prazo conclui que a incidência cumulativa de complicações diminuiu ao longo das décadas passadas. Além disso, em pacientes que respondem bem ao tratamento com AUC após 12 meses de tratamento, o risco de complicação aos 10 anos foi reduzido para apenas 3%, em contraste com um risco aos 10 anos de 37% para pacientes sem resposta bioquímica a AUC (Figura 7).

Na figura a linha sólida representa a sobrevida de todos os pacientes incluídos (N = 3241). A linha pontilhada representa sobrevivência após a ocorrência de uma complicação hepática (N = 278).

FIGURA 7 - SOBREVIDA LIVRE DE TRANSPLANTE RELACIONADA AO DESENVOLVIMENTO DE COMPLICAÇÕES HEPÁTICAS. VISUALIZAÇÃO DA SOBREVIDA LIVRE DE TRANSPLANTE DE ACORDO COM A OCORRÊNCIA DE PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES HEPÁTICAS, USANDO UMA ABORDAGEM DE REPOSIÇÃO DO RELÓGIO (36).



No estudo de Chan et al. (2005)(28) não foram observadas diferenças nas proporções de pacientes nos dois grupos (AUDC vs. não tratados) que desenvolveram complicações hepáticas. A análise do tempo-a-evento não mostrou diferenças estatisticamente significantes entre grupo AUDC e grupo não tratados, usando teste log-rank ($p > 0,05$) ou após ajuste usando modelagem de riscos proporcional de Cox ($p > 0,05$), usando a linha de base variáveis associadas significativas.

Ascite (10,3%) foi a complicação mais frequente no estudo Floreani et al. (2010)(23), seguida de hemorragia esofágica (4,3%) e carcinoma hepatocelular (3,7%). Encefalopatia porto-sistêmica desenvolveu-se em 3,4% dos participantes e peritonite bacteriana espontânea em 0,3%. Nove pacientes (2,7%) fizeram transplante de fígado. Usando o método de Kaplan-Meier, a incidência cumulativa de ascite, sangramento de varizes, encefalopatia e carcinoma hepatocelular foi de, respectivamente, 9,8; 3,8; 5,4 e 2,4% aos 10 anos; 20,4; 6,1; 6,3 e 6,6% aos 20anos; e 27,8; 12,8; 6,3 e 17,8% aos 30 anos.



6.4 Avaliação Econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade avaliando-se o modelo de Markov, elaborado para a estimativa de custos médicos diretos e desfechos de saúde envolvidos no tratamento de pacientes com CBP sintomática, que consistiu em cinco estados de transição: “CBP I-II”, “CBP- III-IV”, “Transplante”, “Pós-transplante e “Morte”. O horizonte temporal considerado na análise foi *lifetime*, sendo considerado um tempo de acompanhamento de 45 anos, com idade inicial de 53 anos. Nenhum comparador ativo foi adotado na análise partindo do pressuposto que o SUS não oferece tratamento para a CBP.

Um resumo crítico, avaliado com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde encontra-se no Quadro 3 abaixo.

QUADRO 3 - CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo –efetividade	Adequado:
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	AUDC X placebo	Adequado: Não existem alternativas terapêuticas disponíveis no SUS para PBC.
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes adultos com CBP sintomática	Adequado: A indicação de bula registrada na ANVISA corresponde a população da análise.
4. Desfecho(s) de saúde utilizados	SLT e SG	
5. Horizonte temporal	Lifetime, sendo considerado um tempo de acompanhamento de 45 anos.	Inadequado: Doença de alta morbimortalidade, onde os pacientes passam a ter uma expectativa de vida não correspondente e acima da expectativa de vida da população brasileira em geral.
6. Taxa de desconto	5% para custos e desfechos.	Adequado: Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
7. Perspectiva da análise	Foi adotada perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde.	Adequado: Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.



8. Medidas da efetividade	Anos livres de transplantes e anos de vida salvos.	Adequado.
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não realizado.	Não se aplica: Não se trata de uma avaliação de custo-utilidade.
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados ao acompanhamento e tratamento dos pacientes, transplantes de fígado, acompanhamento após o transplante e a morte no cenário do SUS.	Adequado: Foram considerados todos os custos médicos diretos envolvidos, exceto os custos de incorporação do teste diagnóstico AMA, eventos adversos e complicações.
11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real	Adequado.
12. Método de modelagem	Modelo de Markov com cinco ciclos anuais para a estimativa dos custos e desfechos dos tratamentos.	Adequado: Consistente com o caráter de progressão da doença.
13. Pressupostos do modelo	Os pacientes iniciam no modelo com CBP separados de acordo com o estágio da doença, podendo progredir para um estado de maior gravidade, transplante de fígado, morte ou permanecer estável.	Adequado.
14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Foram adotadas análises de sensibilidade univariada e probabilística	Adequado. A maioria dos parâmetros do modelo foi avaliada.

Como resultado da avaliação econômica, o demandante estimou no estudo um incremento de 2,36 e 3,35 anos, representando um aumento de 19,66% e 41,09% de anos de vida salvos e anos livre de transplante, respectivamente, em relação ao placebo. O maior benefício clínico do AUCD apresentou uma RCEI de R\$ 9,32 mil por ano livre de transplante salvo e R\$ 13,26 mil por ano de vida salvo, quando comparado ao placebo (Tabela 6).



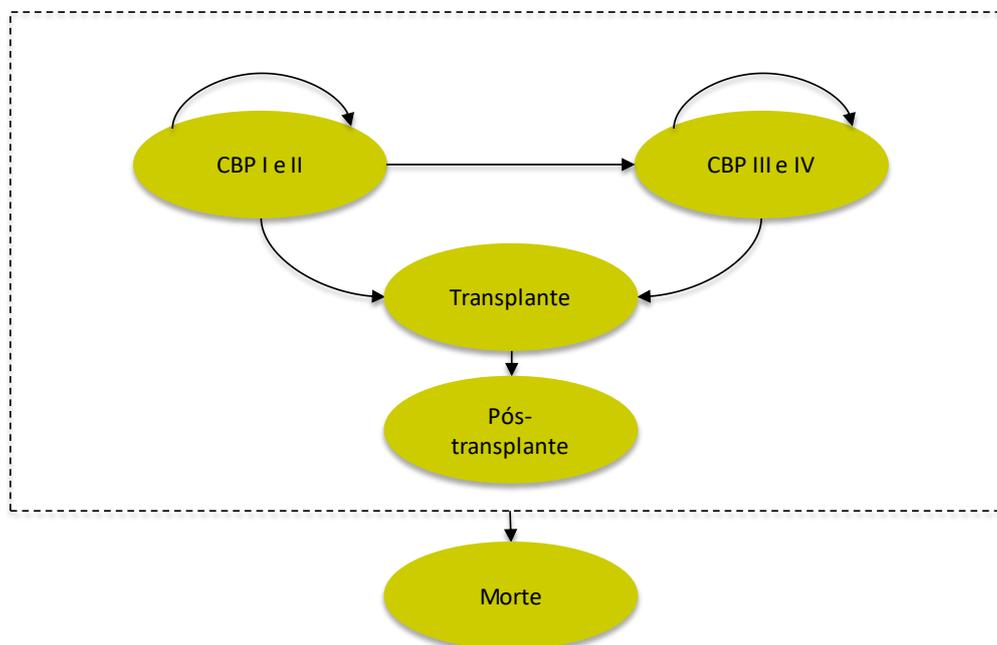
TABELA 6 - RESULTADOS DE CUSTO-EFETIVIDADE DO AUDC VERSUS PALCEBO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

Desfechos	AUDC	Placebo	Incremental
Custo Total	R\$166.709,57	R\$135.458,27	R\$31.251,30
Anos de vida	14,3451	11,9885	2,3566
Anos de vida livres de transplante	11,5102	8,1580	3,3521
RCEI (R\$/Anos de vida)	-	-	R\$13.261,18
RCEI (R\$/Anos de vida livres de transplante)	-	-	R\$9.322,76

RCEI: Razão de Custo-Efetividade Incremental.

O demandante construiu o modelo de custo-efetividade principalmente com os resultados de eficácia dos estudos Poupon et al. (2003) (29) e Lindor et al. (1996) (41) e contruíram os estados de saúde baseados em ciclos anuais de transição na evolução natural da doença.

FIGURA 8 - ESTRUTURA ESQUEMÁTICA DO MODELO DE MARKOV APRESENTADO PELO DEMANDANTE



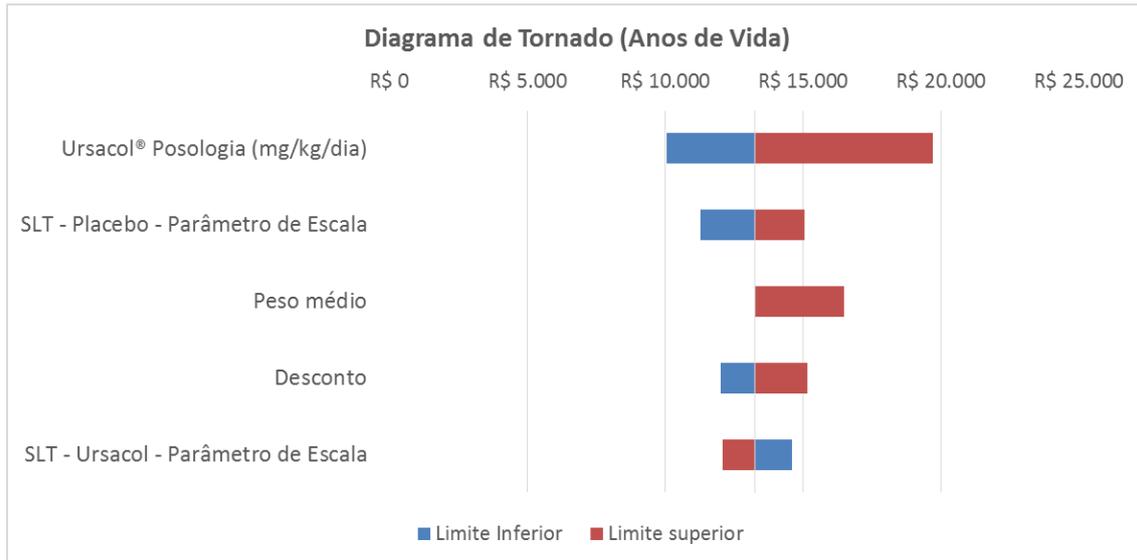
Fonte: Dossiê do demandante.

O demandante também realizou análise de sensibilidade univariada e probabilística. Na univariada, sendo os parâmetros relacionados a posologia AUDC (mg/kg/dia), SLT-Placebo-Parâmetro de escala, peso médio da população, desconto e SLT-AUDC-Parâmetro de escala os



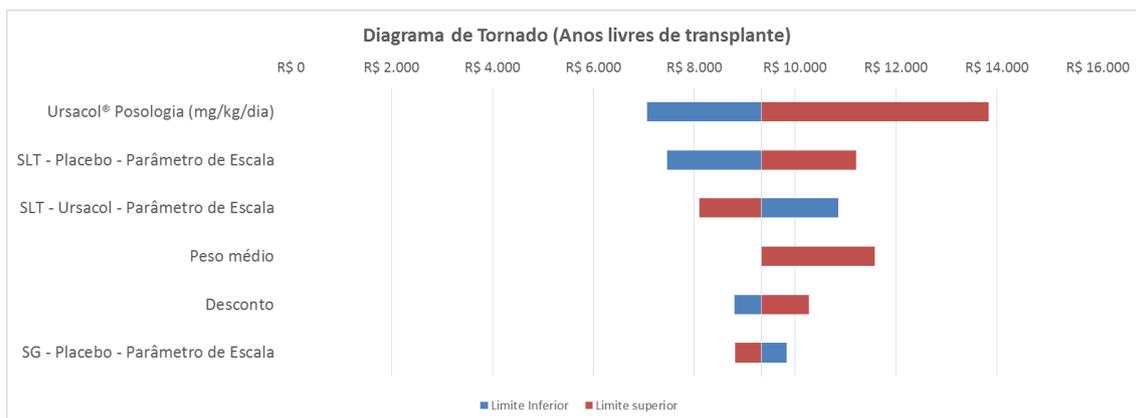
que mais impactaram nos RCEI considerando os dois desfechos e na probabilística os resultados da análise apresentaram diferença estatisticamente significativa para o AUCD nos desfechos anos de vida salvos e anos de vida livres de transplante, onde 100% dos pacientes apresentaram ganhos de efetividade.

FIGURA 9 - DIAGRAMA DE TORNADO - DESFECHO: ANO DE VIDA SALVOS



Fonte: Dossiê do demandante.

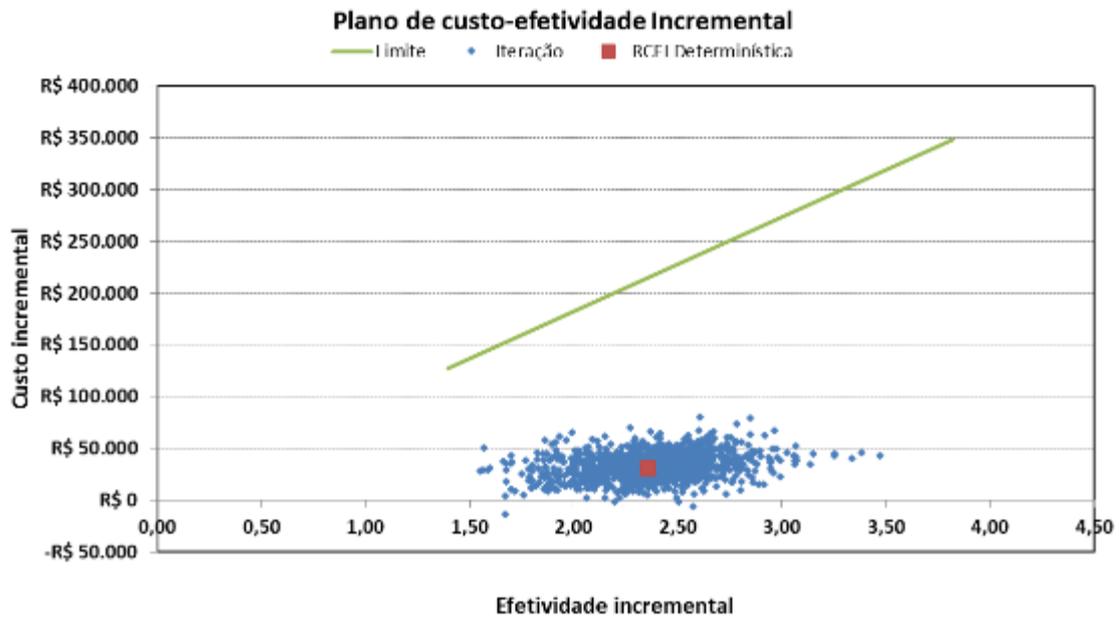
FIGURA 10 - DIAGRAMA DE TORNADO – DESFECHOS: ANOS LIVRES DE TRANSPLANTE



Fonte: Dossiê do demandante.

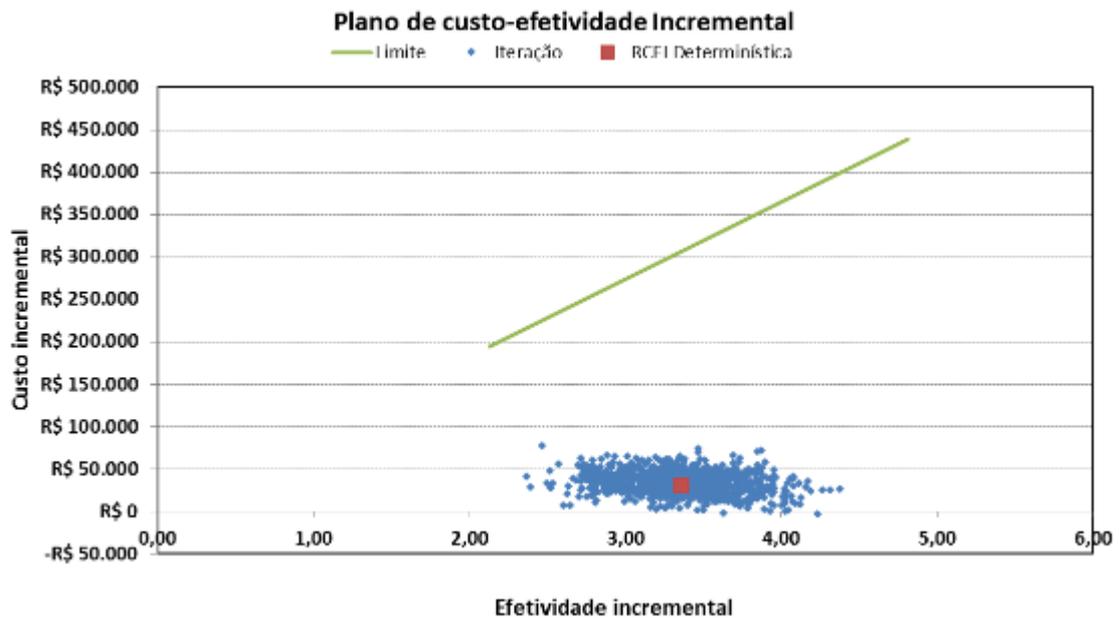


FIGURA 11 - GRÁFICO DE DISTRIBUIÇÃO DE QUADRANTES - DESFECHO: ANOS DE VIDA SALVOS



Fonte: Dossiê do demandante.

FIGURA 12 - GRÁFICO DE DISTRIBUIÇÃO DE QUADRANTES - DESFECHO: ANOS LIVRE DE TRANSPLANTE



Fonte: Dossiê do demandante.

Limitações:

Primeiramente, a fonte dos dados de distribuição inicial dos pacientes pelos estágios da CBP (I-II e III-IV) acompanhou o que foi observado no estudo Poupon et al. (2003)(23) que



objetivou avaliar o efeito do AUDC na progressão histológica usando um conjunto de dados combinados de quatro ECR. Não foi discutido ou considerado qual seria a distribuição dos pacientes em um cenário de vida real, sobretudo, no SUS. Na possibilidade de uma maior parcela de pacientes com estágios histológicos mais avançados, por exemplo, é possível que os benefícios adicionais sejam ainda menos expressivos.

As taxas de SG e SLT extraídas das curvas apresentadas no artigo Lindor et al. (1996) (41) podem ter sido subestimadas nos ajustes para o modelo devido ao curto tempo de acompanhamento mediano dos pacientes, sendo 4,6 anos e 2,3 anos para o AUDC e placebo, respectivamente, devido a baixa mortalidade observada no acompanhamento durante esse curto período.

O horizonte temporal (HT) de 45 anos é uma limitação importante, tendo em vista que a doença tem alta morbimortalidade e a idade média inicial no modelo foi de 53 anos, um HT de 45 considera uma expectativa de vida para os pacientes de 98 anos, bem acima da expectativa de vida dos brasileiros em geral. Um estudo estimou que a sobrevida média de pacientes assintomáticos era de 9,6 anos após o diagnóstico e de 8 anos para os sintomáticos (42).

Os custos do teste AMA (anticorpo antimitocôndria) para confirmação dos casos diagnosticados de CBP, não foram considerados no modelo apesar do procedimento já estar disponível na tabela unificada SIGTAP.

O demandante também não incluiu no modelo os custos de eventos adversos e complicações decorrentes da CBP.

6.5 Análise de Impacto Orçamentário

O demandante apresentou cálculo do impacto orçamentário, modelo determinístico para inclusão do AUDC para tratamento de CBP sintomática no SUS. Foram considerados apenas os custos de tratamento com AUDC em uma perspectiva de 5 anos, sem taxa de desconto.

A população elegível foi obtida por meio de um fluxograma de pacientes baseados em dados epidemiológicos. Adotou-se a média das prevalências dos estudos incluídos no estudo de Boonstra et al. (2012) (7) (14,27 casos por 100.000 habitantes) para mensurar a população elegível em 2018 e para os anos de 2019 a 2022 adotou-se a média das incidências (1,79 casos por 100.000 habitantes).

Uma estimativa de *market-share* foi adotada assumindo um cenário atual como referência onde 100% dos pacientes estariam sem tratamento ativo (placebo) e para o cenário



projetado, assumiu-se que o AUDC iniciaria o primeiro ano do impacto com 10% de market-share, aumentando esta participação em 10% cada ano, chegando a 50% no quinto ano após a incorporação.

A partir das premissas adotadas pelo demandante, o impacto orçamentário incremental com a incorporação do AUDC seria de R\$11,77 milhões no primeiro ano e de R\$98,52 milhões no acumulado de 5 anos.

TABELA 7 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL DA INCORPORAÇÃO DO AUDC (EM MILHÕES)

Cenários	2018	2019	2020	2021	2022
Cenário referência	R\$ 0				
AUDC	R\$ 0				
Placebo	R\$ 0				
Cenário projetado	R\$ 11,77	R\$ 14,49	R\$ 18,38	R\$ 23,63	R\$ 30,25
AUDC	R\$ 11,77	R\$ 14,49	R\$ 18,38	R\$ 23,63	R\$ 30,25
Placebo	R\$ 0				
Impacto orçamentário	R\$ 11,77	R\$ 14,49	R\$ 18,38	R\$ 23,63	R\$ 30,25

Limitações:

Existe uma incerteza nos dados de estimativa da amostra já que não existem estudos de prevalência ou incidência de CBP no Brasil, o demandante levou em considerações estudos epidemiológicos internacionais.

O demandando estimou a população com um market-share inicial de 10% apenas, o que pode ter subestimado a população elegível tendo em vista que atualmente não é ofertada nenhuma tecnologia para tratamento da CBP no SUS. Não foi considerado ou discutido qual seria o crescimento real da adesão à nova tecnologia. Portanto o resultado da análise de impacto orçamentário também pode estar subestimado.

Os custos incluídos no impacto orçamentário foram os diretos com o AUDC, não incluindo os custos de acompanhamento (consultas, exames de sangue e de imagem, procedimentos, outros medicamentos e internação) e com eventos adversos.



Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo demandante, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja subestimado.

6.6 Avaliação por outras agências de ATS

Não foi encontrada avaliação do AUDC para o tratamento de CBP nos seguintes órgãos: CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Canadá), NICE (National Institute for Clinical Excellence and Health – Reino Unido).

O PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Austrália) recomenda o AUDC para o tratamento de CBP desde junho de 2000, na dosagem de 250 mg (comprimido) e em março de 2017 incluiu na lista a dosagem de 500 mg (comprimido).

O SMC (Scottish Medicines Consortium) recomenda AUDC 500 mg (comprimidos revestidos) para dissolução de cálculos biliares de colesterol na vesícula biliar e para o tratamento de CBP, desde que não haja descompensação cirrótica hepática.

6.7 Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e CortellisTM, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da colangite biliar primária. Utilizaram-se os termos “primary biliary cholangitis”; “primary biliary cirrhosis” e “cholangitis”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados ensaios clínicos que estão testando o ácido ursodesoxicólico.

As buscas apontaram haver dois medicamentos potenciais nessas fases de desenvolvimento clínico para o tratamento em monoterapia da colangite biliar primária: o abatacepte e o ácido tauroursodeoxicólico. Ambas tecnologias não possuem registro para a indicação na Anvisa, assim como na EMA ou FDA (Quadro 4).



QUADRO 4 - MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA PBC

Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos/ indicação	Aprovado para colangite biliar primária
Abatacepte	Modulação de linfócitos T	Subcutânea	• Fase 3 ^a	<u>Anvisa, EMA e FDA</u> Sem registro
Ácido tauroursodeoxicólico	-	Oral	• Fase 3 ^b	<u>Anvisa, EMA e FDA</u> Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov. **Atualizado em: 18/06/2017.**

Legenda: EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

^a O estudo está ativo, mas não está recrutando pacientes;

^b O estudo está concluído.

Além do abatacepte e do ácido tauroursodeoxicólico, estão sendo estudados medicamentos para uso em combinação com o ácido ursodesoxicólico em pacientes com resposta inadequada à monoterapia com tal medicamento. Podem-se citar o ácido obeticólico (fase 4), o bezafibrato (fase 3) e o seladelpar lisina (fase 2/3). O ácido obeticólico foi registrado no FDA para a indicação no ano de 2016. Por sua vez, o seladelpar lisina foi designado droga órfã para a doença em 2016 pelo FDA e em 2017 pela EMA. É importante salientar que nenhum deles foi registrado na Anvisa para o tratamento da colangite biliar primária.

6.8 Implementação

Além do custo de incorporação do AUDC, o demandante também considerou que seria necessária a incorporação do teste AMA (anticorpo antimitocôndria) para confirmação dos casos diagnosticados de CBP. Mas esse procedimento já encontra-se inserido na tabela SIGTAP.

Com base para o valor de reembolso do teste foi considerado o valor da tabela CBHPM de 2015, com honorários atualizados para 2016. O valor unitário por teste AMA contido nesta tabela de referência do demandante é de R\$28,05. O demandante ressalta que esta estimativa é conservadora, uma vez que os valores reembolsados pelo SUS são geralmente inferiores aqueles reembolsados pela saúde suplementar, para a qual a CBHPM serve como referência.



Assim, viabilizando a realização do teste AMA para todos os pacientes diagnosticados com CBP, estimou-se um custo adicional associado ao teste de R\$837,00 mil no primeiro ano, quando se considerou que todos os pacientes prevalentes seriam testados, e de pouco mais de R\$100,00 mil por ano subsequente, totalizando R\$1,26 milhões em cinco anos.

6.9 Considerações gerais

Entre as doenças hepáticas autoimunes, a colangite biliar primária, anteriormente chamada de cirrose biliar primária é uma condição crônica, de etiologia desconhecida, que atinge principalmente as mulheres e mais frequente entre a quinta e sexta décadas de vida. Caracteriza-se por inflamação e destruição progressiva dos ductos biliares interlobulares de pequeno e médio calibre, colestase que provoca fadiga e prurido debilitantes, podendo evoluir para cirrose, doença hepática terminal e morte.

Atualmente, o SUS não oferece tratamento para a CBP, estando disponível apenas alternativas para o tratamento dos sintomas e da doença hepática terminal (cirrose).

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do AUCD para tratamento CBP é baseada em revisões sistemáticas com ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte com nível de evidência baixo a moderado e grau de recomendação fraco.

Os estudos evidenciam que não houve diferença estatisticamente significantes na proporção de eventos adversos graves e mortalidade de pacientes quando comparado AUCD versus placebo/não tratamento, a sobrevida global observada foi significativamente ($P < 0.001$) maior no grupo tratado com AUCD quando comparado ao previsto pelo modelo de Mayo ou grupo não tratado e menor quando comparado a população sem a doença. A sobrevida livre de transplante no acompanhamento a longo prazo foi maior no grupo de pacientes tratados com AUCD em comparação aos tratados com placebo a partir do quinto ano de tratamento, com resultados estatisticamente significantes para os anos 5, 8 e 10 ($p < 0,01$). Não houve diferença estatisticamente significantes nas meta-análises para proporção de eventos adversos graves quando se comparou AUCD com placebo/não tratamento.

A partir da análise de custo-efetividade conduzida, o demandante estimou no estudo um incremento de 2,36 e 3,35, representando um aumento anos de vida salvos e anos livre de transplante, respectivamente, em relação ao placebo. O maior benefício clínico do AUCD apresentou uma RCEI de R\$ 9,32 mil por ano livre de transplante salvo e R\$ 13,26 mil por ano de vida salvo, quando comparado ao placebo. O modelo possui grandes limitações em sua interpretação devido a distribuição inicial dos pacientes pelos estágios da CBP devido a



possibilidade de não refletir a distribuição dos pacientes em um cenário de vida real, sobretudo, no SUS e levantamento dos custos não incluindo os custos de acompanhamento (consultas, exames de sangue e de imagem, procedimentos, outros medicamentos e internação) e com eventos adversos.

De acordo com a análise de impacto orçamentário submetida, a inclusão do AUDC no SUS proporcionará um valor incremental de R\$11,77 milhões no primeiro ano e de R\$98,52 milhões no acumulado de 5 anos. O modelo possui limitações quando à estimativa da população e a previsão de custos, que pode estar subestimada.

7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

A recomendação inicial da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, na 68ª reunião ordinária no dia 05 de julho de 2018, foi por unanimidade, não incorporar o Ácido Ursodesoxicólico, entendendo que, faltam evidências robustas de eficácia e segurança no tratamento de pacientes com colangite biliar primária.



REFERÊNCIAS

1. HIRSCHFELD, Gideon M. et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. **Journal of hepatology**, v. 67, n. 1, p. 145-172, 2017.
2. LIBERAL, Rodrigo; GRANT, Charlotte R. Cirrhosis and autoimmune liver disease: Current understanding. **World journal of hepatology**, v. 8, n. 28, p. 1157, 2016.
3. HARINCK, Femme et al. Primary biliary cholangitis, let's try to keep the new nomenclature correct!. **Nail haemorrhage after high altitude; what is your diagnosis?**, p. 229, 2016.
4. BEUERS, Ulrich et al. Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis'. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 13, n. 11, p. 1867-1869, 2015.
5. NEVENS, Frederik et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 7, p. 631-643, 2016.
6. HUANG, Ying-Qiu. Recent advances in the diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis. **World journal of hepatology**, v. 8, n. 33, p. 1419, 2016.
7. BOONSTRA, Kirsten; BEUERS, Ulrich; PONSIOEN, Cyriel Y. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. **Journal of hepatology**, v. 56, n. 5, p. 1181-1188, 2012.
8. OZASLAN, Ersan; EFE, Cumali; OZASLAN, Nihal Gokbulut. The diagnosis of antimitochondrial antibody-negative primary biliary cholangitis. **Clinics and research in hepatology and gastroenterology**, v. 40, n. 5, p. 553-561, 2016.
9. CAREY, Elizabeth J.; ALI, Ahmad H.; LINDOR, Keith D. Primary biliary cirrhosis. **The Lancet**, v. 386, n. 10003, p. 1565-1575, 2015.
10. DYSON, J. K. et al. The inter-relationship of symptom severity and quality of life in 2055 patients with primary biliary cholangitis. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 44, n. 10, p. 1039-1050, 2016.
11. LINDOR, Keith D. et al. Primary biliary cirrhosis. **Hepatology**, v. 50, n. 1, p. 291-308, 2009.
12. HEATHCOTE, E. Jenny. AASLD Practice Guidelines Management of Primary Biliary Cirrhosis. 2000.
13. Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH). Recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia: Para Diagnostico e Tratamento das Doenças Colestáticas e Hepatite Autoimune Parte II. **Atha Comunicação e Editora**; p. 1-22.
14. HUANG, Ying-Qiu. Recent advances in the diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis. **World journal of hepatology**, v. 8, n. 33, p. 1419, 2016.
15. CAREY, Elizabeth J.; ALI, Ahmad H.; LINDOR, Keith D. Primary biliary cirrhosis. **The Lancet**, v. 386, n. 10003, p. 1565-1575, 2015.
16. MONTEIRO, Sara Alexandra Pinheiro. Colangite Biliar Primária: novos conceitos, novas estratégias terapêuticas. 2017.
17. CZUL, Frank; PEYTON, Adam; LEVY, Cynthia. Primary biliary cirrhosis: therapeutic advances. **Clinics in liver disease**, v. 17, n. 2, p. 229-242, 2013.
18. SAFFIOTI, Francesca et al. Pharmacological interventions for primary biliary cholangitis: an attempted network meta-analysis. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 3, 2017.
19. RUDIC, Jelena S. et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. **The Cochrane Library**, 2012.



20. GOULIS, John; LEANDRO, Gioacchino; BURROUGHS, Andrew K. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. **The Lancet**, v. 354, n. 9184, p. 1053-1060, 1999.
21. SHI, Jian et al. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. **The American journal of gastroenterology**, v. 101, n. 7, p. 1529, 2006.
22. HEMPFLING, W.; DILGER, K.; BEUERS, U. Ursodeoxycholic acid—adverse effects and drug interactions. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 18, n. 10, p. 963-972, 2003.
23. FLOREANI, Annarosa et al. A 35-year follow-up of a large cohort of patients with primary biliary cirrhosis seen at a single centre. **Liver International**, v. 31, n. 3, p. 361-368, 2011.
24. JONES, David E. et al. The independent effects of fatigue and AUDC therapy on mortality in primary biliary cirrhosis: results of a 9 year follow-up. **Journal of hepatology**, v. 53, n. 5, p. 911-917, 2010.
25. KUIPER, Edith MM et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. **Gastroenterology**, v. 136, n. 4, p. 1281-1287, 2009.
26. TER BORG, Pieter CJ et al. Prognosis of ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. **The American journal of gastroenterology**, v. 101, n. 9, p. 2044, 2006.
27. PARÉS, Albert; CABALLERÍA, Llorenç; RODÉS, Juan. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. **Gastroenterology**, v. 130, n. 3, p. 715-720, 2006.
28. CHAN, C. W. et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy for primary biliary cirrhosis: a follow-up to 12 years. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 21, n. 3, p. 217-226, 2005.
29. POUPON, Renée Eugénie et al. Combined analysis of the effect of treatment with ursodeoxycholic acid on histologic progression in primary biliary cirrhosis. **Journal of hepatology**, v. 39, n. 1, p. 12-16, 2003.
30. POUPON, Renée Eugénie et al. Ten-year survival in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. **Hepatology**, v. 29, n. 6, p. 1668-1671, 1999.
31. POUPON, RENÉE E. et al. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. **Gastroenterology**, v. 113, n. 3, p. 884-890, 1997.
32. JORGENSEN, Roberta et al. Results of long-term ursodiol treatment for patients with primary biliary cirrhosis. **The American journal of gastroenterology**, v. 97, n. 10, p. 2647, 2002.
33. PAPTAEODORIDIS, George V. et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: final results of a 12-year, prospective, randomized, controlled trial. **The American journal of gastroenterology**, v. 97, n. 8, p. 2063-2070, 2002.
34. DEGOTT, Claude et al. Histopathological study of primary biliary cirrhosis and the effect of ursodeoxycholic acid treatment on histology progression. **Hepatology**, v. 29, n. 4, p. 1007-1012, 1999.
35. ZHU, Gui-Qi et al. Network meta-analysis of randomized controlled trials: efficacy and safety of AUDC-based therapies in primary biliary cirrhosis. **Medicine**, v. 94, n. 11, 2015.
36. HARMS, Maren H. et al. Major Hepatic Complications in Ursodeoxycholic Acid-Treated Patients With Primary Biliary Cholangitis: Risk Factors and Time Trends in Incidence and Outcome. **The American journal of gastroenterology**, v. 113, n. 2, p. 254, 2018.
37. COMBES, Burton et al. Prolonged follow-up of patients in the US multicenter trial of ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. **The American journal of gastroenterology**, v. 99, n. 2, p. 264, 2004.



38. HIGGINS J. P. T.; GREEN S. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.2 [updated June 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017. Disponível em: <http://training.cochrane.org/handbook>. Acesso em: 24 de maio de 2018.
39. SHEA, B.J. et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **Journal of clinical epidemiology**, v. 62, n. 10, p. 1013–1020, out. 2009.
40. WELLS et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Acesso em: 24 de maio de 2018.
41. LINDOR, KEITH D. et al. Effects of ursodeoxycholic acid on survival in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, v. 110, n. 5, p. 1515-1518, 1996.
42. PRINCE, M. I. et al. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut*, v. 53, n. 6, p. 865-870, 2004.



ANEXO 1

FIGURA 13 - FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE ESTUDOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA DO DEMANDANTE

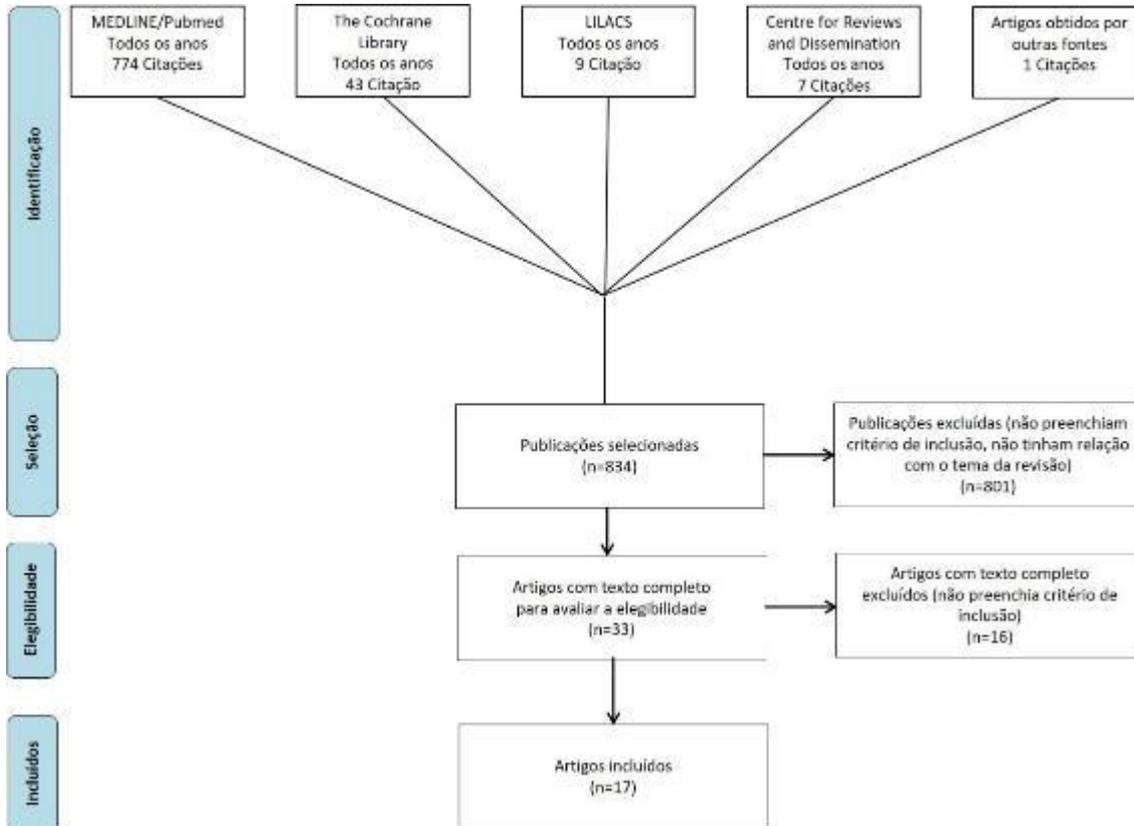


Tabela 8 - BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA DO DEMANDANTE

PUBMED

▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SENSIBILIZADA (RS + ECR)

("Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh] OR "Liver Cirrheses, Biliary" OR "Biliary Cirrhosis" OR "Cirrhosis, Biliary" OR "Biliary Cirrhosis, Secondary" OR "Cirrhosis, Secondary Biliary" OR "Liver Cirrhosis, Obstructive" OR "Obstructive Liver Cirrhosis" OR "Secondary Biliary Cirrhosis" OR "Biliary Cirrhosis, Primary" OR "Biliary Cirrhosis, Primary, 1" OR "Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive" OR "Primary Biliary Cirrhosis") AND ("Ursodeoxycholic Acid"[Mesh] "Acid, Ursodeoxycholic" OR "Ursacholic Acid" OR "Acid, Ursacholic" OR "3 alpha,7 beta-Dihydroxy-5 beta-cholan-24-oic Acid" OR "3 alpha,7 beta Dihydroxy 5 beta cholan 24 oic Acid" OR "Ursodiol" OR "Deoxyursocholic Acid" OR "Acid, Deoxyursocholic" OR "Ursolvan" OR "Sanofi Synthelabo Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Delursan" OR "Aventis Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Destolit" OR "Norgine Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Sodium Ursodeoxycholate" OR "Ursodeoxycholate, Sodium" OR "Urdox" OR "CP Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Urso" OR "Axcan Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Urso Heumann" OR "Heumann Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Ursobilane" OR "Estedi Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Ursochol" OR "Zambon Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Ursolfalk" OR "Tramedico Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Orphan Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Provalis Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Antigen Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Farmasa Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Ursogal" OR "Galen Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Ursolite" OR "Vita Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR



“Cholit-Ursan” OR “Niddapharm Brand of Ursodeoxycholic Acid” OR “Cholofalk” OR “Falk Brand of Ursodeoxycholic Acid”) AND ((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt] OR (controlled clinical trial[pt]) OR (“Randomized Controlled Trials as Topic”[Mesh]) OR (“random allocation”[Mesh]) OR (“double-blind method”[Mesh]) OR (“single-blind method”[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR (“clinical trials as topic”[Mesh]) OR (“Controlled Clinical Trials as Topic”[Mesh]) OR (“clinical trial”[tw] OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw])) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((“placebos”[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR (“research design”[mh:noexp] OR (“comparative study”[pt] OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR “evaluation studies”[pt] OR (“Drug Evaluation”[Mesh]) OR (“follow-up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies”[Mesh]) OR (“multicenter study” [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (“animals”[Mesh]) NOT (“humans”[Mesh]))

Resultado: 774 títulos

▪ **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA**

("Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh] OR "Liver Cirrheses, Biliary" OR "Biliary Cirrhosis" OR "Cirrhosis, Biliary" OR "Biliary Cirrhosis, Secondary" OR "Cirrhosis, Secondary Biliary" OR "Liver Cirrhosis, Obstructive" OR "Obstructive Liver Cirrhosis" OR "Secondary Biliary Cirrhosis" OR "Biliary Cirrhosis, Primary" OR "Biliary Cirrhosis, Primary, 1" OR "Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive" OR "Primary Biliary Cirrhosis") AND ("Ursodeoxycholic Acid"[Mesh] "Acid, Ursodeoxycholic" OR "Ursacholic Acid" OR "Acid, Ursacholic" OR "3 alpha,7 beta-Dihydroxy-5 beta-cholan-24-oic Acid" OR "3 alpha,7 beta Dihydroxy 5 beta cholan 24 oic Acid" OR "Ursodiol" OR "Deoxyursocholic Acid" OR "Acid, Deoxyursocholic" OR "Ursolvan" OR "Sanofi Synthelabo Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Delursan" OR "Aventis Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Destolit" OR "Norgine Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Sodium Ursodeoxycholate" OR "Ursodeoxycholate, Sodium" OR "Urdox" OR "CP Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Urso" OR "Axcan Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Urso Heumann" OR "Heumann Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Ursobilane" OR "Estedi Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Ursochol" OR "Zambon Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Ursolfalk" OR "Tramedico Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Orphan Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Provalis Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Antigen Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Farmasa Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Ursogal" OR "Galen Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Ursolite" OR "Vita Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Cholit-Ursan" OR "Niddapharm Brand of Ursodeoxycholic Acid" OR "Cholofalk" OR "Falk Brand of Ursodeoxycholic Acid") AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.))

Resultado: 8 títulos

LILACS

• **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

("Liver Cirrhosis, Biliary" OR "Cirrosis Hepática Biliar" OR "Cirrose Hepática Biliar") AND ("Ácido Ursodesoxicólico" OR "Ursodeoxycholic Acid" OR "Ácido Desoxiursocólico")

Resultado: 9 títulos

• **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA**



("Liver Cirrhosis, Biliary " OR "Cirrosis Hepática Biliar" OR "Cirrose Hepática Biliar") AND ("Ácido Ursodesoxicólico" OR "Ursodeoxycholic Acid" OR "Ácido Desoxiursocólico") AND (mh:economía OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

Resultados: 0 títulos

CRD

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

(Liver Cirrhosis, Biliary) AND (Ursodeoxycholic Acid)

Resultados: 7 títulos

COCHRANE

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

(Liver Cirrhosis, Biliary) AND (Ursodeoxycholic Acid)

Resultados: 43 títulos



Cochrane Libray #1 MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees #2 Biliary Cirrhosis (Word variations have been searched) #3 Liver Cirrhoses, Biliary (Word variations have been searched) #4 Cirrhosis, Biliary (Word variations have been searched) #5 Biliary Cirrhosis, Secondary (Word variations have been searched) #6 Cirrhosis, Secondary Biliary (Word variations have been searched) #7 Liver Cirrhosis, Obstructive (Word variations have been searched) #8 Obstructive Liver Cirrhosis (Word variations have been searched) #9 Secondary Biliary Cirrhosis (Word variations have been searched) #10 Biliary Cirrhosis, Primary (Word variations have been searched) #11 Biliary Cirrhosis, Primary, 1 (Word variations have been searched) #12 Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive (Word variations have been searched) #13 Primary Biliary Cirrhosis (Word variations have been searched) #14 {or #1-#13} #15 MeSH descriptor: [Ursodeoxycholic Acid] explode all trees #16 Acid, Ursodeoxycholic (Word variations have been searched) #17 {or #15-#16} #18#14 and #17

ANEXO 2

QUADRO 5 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Estudo/ Desenho do estudo / Origem	População / Duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
Saffioti et al. 2017 (17) RS de 74 ECR com metanálise de rede Londres	Pacientes com colangite biliar primária (n = 5902) Duração: 1 - 96 meses	AUDC versus Nenhuma intervenção	Mortalidade	OR =0.99 (IC95%: 0.60 a 1.64) n=734 6 estudos
Limitações: A qualidade geral da evidência foi muito baixa e todos os estudos apresentaram alto risco de viés.				
Rudic et al. 2012 (18)	Pacientes com colangite	AUDC versus Nenhuma	Mortalidade	RR =0.97 (IC95%: 0.67 a 1.42) n= 1391



RS de 16 ECR com metanálise Sérvia	biliar primária (n = 1476) Duração: 3 – 92 meses	intervenção ou placebo Dose : 7.7 a 15.0 mg/kg/day	Mortalidade por todas as causas ou transplante de fígado Eventos adversos graves Eventos adversos não graves	14 estudos RR= 0.96 (IC95%: 0.74 to 1.25) n= 1419 15 estudos RR= 0.87 (IC95%: 0.68 to 1.12) n= 1382 14 estudos RR =1.46 (IC95%: 0.83 to 2.56) n= 1277 12 estudos
Limitações: . A maioria dos estudos incluídos apresentam um tamanho amostral relativamente pequeno. A duração mediana do tempo de estudo (24 meses) não foi suficientemente longa.				
Zhu et al. 2015 (34) RS de 16 ECR com metanálise China	Pacientes com colangite biliar primária (n = 2360) Duração: 3 meses a 10 anos	AUDC versus Nenhuma intervenção (n=1370)	Mortalidade por todas as causas ou transplante de fígado Eventos adversos	RR = 0.93 (IC95%: 0.65, 1.31) 13 estudos RR= 0.96 (IC95%: 0.64, 1.44) 13 estudos
Limitações: Número relativamente pequeno de pacientes nos estudos.				
Jones et al. 2010 (23) Estudo prospectivo longitudinal de coorte Centro único Reino Unido	Pacientes com colangite biliar primária (n=136)	AUDC (10-12 mg/kg/dia) versus controles correspondentes.	Sobrevida livre de transplante ou morte (SLT)	SLT foi significativamente menor no pacientes com CBP do que nos controles 88/136 (65%) versus 114/136 (84%)(p <0,001 pelo teste log-rank). A sobrevida foi menor em pacientes tratados com AUDC que apresentaram fadiga no inicio do estudo, mas não nos que não apresentaram fadiga (p<0,0001) versus controles.



Limitações: Estudo não randomizado, sem cegamento.				
Kuiper et al. 2009 (24) Estudo prospectivo de coorte Multicentrico Holanda	Pacientes com colangite biliar primária versus controle (n=375) Duração: 9.7 (intervalo: 1.0 - 17.3) anos	AUCD (dose 13 - 15 mg/kg/dia) versus controles correspondentes	SLT	1 ano - 100% 5 anos - 90% 10 anos - 78% 15 anos – 67% A SG diminuiu significativamente em comparação com a sobrevida de uma amostra de a população holandesa padronizada (P<001). Após o tratamento com o AUCD durante um ano, a SLT para os respondedores (n=236) e não respondedores (n=75) após cinco anos foi de 95% e 70%, após 10 anos foi de 81% e 56% e após 15 anos foi de 69% e 47% respectivamente.
Limitações: Nenhuma limitação importante foi observada.				
Ter Borg et al. 2006 (37) Estudo multicêntrico prospectivo de coorte Holanda	Pacientes com colangite biliar primária (n=297) Duração mediana: 68 (3 – 126) meses	AUCD (dose média ± DP 13.3 ±1.3 mg/kg/dia) versus controles correspondentes	SLT ou morte relacionada do fígado SLT ortotópico de fígado Sobrevida após o transplante ortotópico de fígado Análise de prognóstico	1 ano - 99.7% 3 anos - 96% 5 anos - 90% 7 anos - 86% 10 anos - 82% 1 ano - 99.7% 3 anos - 94% 5 anos - 87% 7 anos - 81% 10 anos - 71% 1 e 3 anos – 81% 5 anos – 71% (n=16) Bilirrubina sérica e As concentrações de albumina foram os fatores prognósticos mais consistentemente associados à sobrevida.



Limitações: Existe a possibilidade do modelo Mayo não prever com precisão o prognóstico em pacientes europeus e superestimar o risco de morte.				
Parés et al. 2006 (26) Estudo de extensão Espanha	Pacientes com colangite biliar primária (n= 192) Duração média: 6.8 ± 0.2 anos (1,5-14,3 anos)	AUDC (15 mg/kg/dia) versus controles correspondentes	SLT Mortalidade ou alcance dos níveis para transplante	A SLT observada nos pacientes tratados com AUDC foi significativamente maior do que o previsto pelo modelo Mayo e significativamente menor do que na população controle (p<0,001). Durante o período de estudo ocorreram 17 eventos (8.9%).
Limitações: Nenhuma limitação importante foi observada.				
Chan et al. 2005 (27) Estudo prospectivo de coorte Reino Unido	Pacientes com colangite biliar primária (n=209) Duração média: 6.8 ± 0.2 anos	AUDC (dose média 14mg/kg/dia) (n=69) versus não tratados (n=140)	Mortalidade ou transplante de fígado SLT	Antes do ajuste para as características do baseline, a sobrevida foi mais longa para o grupo tratado com AUDC versus o grupo não tratado (p=0,028 teste log-rank). No entanto, devido às piores características no baseline da coorte não tratada, a diferença desapareceu após o ajuste para as covariáveis do baseline utilizando o modelo de regressão de Cox (p=0,267). 5 anos - 78.3% grupo não tratado e 77.1% no grupo tratado com AUDC.
Limitações: A escolha do tratamento com AUDC ou não foi determinada pelo médico do paciente.				
Poupon et al. 1999 (29) Estudo de extensão França	Pacientes com colangite biliar primária (n=225)	AUDC (dose 13 - 15 mg/kg/dia) versus controles correspondentes	Sobrevida e SLT	Durante o período de seguimento, ocorreram 16 transplantes e 18 mortes (34 eventos). A SLT cumulativa dos pacientes tratados com AUDC foi significativamente menor em comparação com a população controle, 85,3% versus 88,8% respectivamente (P< 0,01). A



	A mediana de seguimento foi de 6 anos.			sobrevida observada dos pacientes com CBP tratados foi significativamente menor do que a da população controle ($p < 0,01$).
Limitações: Durante o acompanhamento 12 pacientes receberam colchicina em associação com AUDC por dois anos. Dez pacientes receberam prednisona por curtos períodos variando de três meses a ano.				
Jorgensen et al. 2002 (31) Estudo de extensão Estados Unidos	Pacientes com colangite biliar primária (n=180) Duração: 12 anos	AUDC (dose 13 - 15 mg/kg/dia) versus placebo	SLT	Ocorreram 28 eventos (morte ou transplante) no grupo tratado com AUDC (n=89) e 42 eventos no grupo placebo (n=91). A SLT cumulativa observada foi de 69% no grupo tratado com AUDC e 54% no grupo placebo. 76 dos 110 pacientes restantes retomaram acompanhamento regular; com um adicional de mais 25 pacientes, e nove pacientes perderam o acompanhamento. Os pacientes que apresentaram testes hepáticos normais não diferiram no estágio histológico ou bilirrubina total daqueles com testes anormais.
Limitações: Nenhuma limitação importante foi observada.				
Harms et al. 2017 (35) Análise de coortes combinadas	Pacientes com colangite biliar primária (n=3224) Duração média: 8.1 anos	AUDC (dose 13 - 15 mg/kg/dia)	SLT Complicações hepáticas	SLT global: 1 ano – 99.7% 3 anos – 97.3% 5 anos – 94.5% 10 anos – 85.8% Para pacientes que permanecem livres de complicações nos períodos 3, 5 e 10 anos a SLT foram 97,1%, 94,2% e 85,3%, respectivamente. Após a ocorrência de complicação hepática, essas taxas de SLT caíram para 34,7%, 19,2% e 10,4%, respectivamente. 278 dos 3.224 pacientes desenvolveram ascite, sangramento de varizes e/ou encefalopatia (taxa de incidência de 9,7 casos/1.000 pacientes-ano).



<p>Limitações: A sobrevida pode estar superestimada devido as limitações da coleta de dados. Nem todas as informações relevantes para este estudo, estavam uniformemente disponíveis nos conjuntos de dados.</p>				
<p>Combes et al. 2004 (36) Estudo de extensão</p>	<p>Pacientes com colangite biliar primária (n=151) Duração: 2 (placebo controlado) + 2 anos (ensaio aberto)</p>	<p>AUDC (dose 10 - 12 mg/kg/dia) versus placebo</p>	<p>SLT</p>	<p>Não foram observadas diferenças significativas na SLT entre os dois grupos do estudo, tanto durante os 2 primeiros, durante os 2 anos seguintes ou para o combinado de 4 anos do estudo. Ocorreram 21 eventos (morte ou transplante) no grupo tratado com AUDC (n=77) e 20 eventos no grupo placebo (n=74).</p>
<p>Limitações: Dose de AUDC menor que a recomendada.</p>				
<p>Floreani et al. 2011 (22) Estudo de coorte prospectivo Itália</p>	<p>Pacientes com colangite biliar primária (n=327) Duração média: 9,1 ± 7,7 anos de seguimento</p>	<p>AUDC (dose média 15mg/kg/dia) (n=288) versus não tratados (n=39)</p>	<p>Mortalidade</p> <p>Sobrevida</p>	<p>80 pacientes (24,4%) morreram, 74 deles por insuficiência hepática (12 pacientes desenvolveram carcinoma hepatocelular); nove pacientes foram submetidos transplante de fígado. Os pacientes tratados com AUDC apresentaram sobrevida significativamente maior (p=0,029) em comparação com os que não foram tratados (n=39). A mortalidade foi significativamente reduzida em pacientes tratados com AUDC (P = 0,012), e independentemente associado com varizes esofágicas (P = 0,015). A probabilidade de sobrevivência em 20 anos foi de 82% para pacientes com estadios histológicos I – II na entrada, 64% para aqueles com estágio III e 42% para aqueles com estágio IV (P = 0,0007).</p>
<p>Limitações: Estudo não randomizado, sem cegamento.</p>				