Nota Técnica 353735

Data de conclusão: 26/05/2025 16:54:45

Paciente

Idade: 6 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 353735

CID: Q44.7 - Outras malformações congênitas do fígado

Diagnóstico: outras malformações congênitas do fígado.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Produto

Registro na ANVISA? Não

Descrição: maralixibat.

O produto está inserido no SUS? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: maralixibat.

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: antihistamínicos e tratamento de suporte.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: maralixibat.

Custo da tecnologia: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: maralixibat.

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O maralixibat é um inibidor do transporte ileal de ácidos biliares que atua no transportador apical de ácidos biliares dependente de sódio (1).
O estudo pivotal deste medicamento para tratamento de pacientes com síndrome de Alagille foi publicado em 2021 (estudo ICONIC) (3). Trata-se de um ensaio clínico de fase 2b, randomizado, controlado por placebo, com período de retirada (RWD), com extensão aberta em crianças (de 1 a 18 anos) com síndrome de Alagille. Os participantes elegíveis apresentavam níveis mais de três vezes superiores aos níveis normais de ácido biliar sérico (sBA) e prurido intratável. Após 18 semanas de maralixibat 380 ?g/kg uma vez por dia, os participantes foram designados aleatoriamente (1:1) para continuar maralixibat ou receber placebo por 4 semanas. Posteriormente, todos os participantes receberam maralixibat em regime aberto até à semana 48. Durante a extensão a longo prazo (204 semanas notificadas), as doses foram aumentadas até 380 ?g/kg duas vezes por dia. O desfecho primário foi a alteração média do sBA durante o RWD em participantes com redução de pelo menos 50% do sBA até a semana 18. O prurido colestático foi avaliado usando escalas de 0 a 4 avaliadas pelo observador, pelo paciente e pelo médico. Trinta e um pacientes (idade média de 5,4 anos [DP 4,25]) foram inscritos e 28 analisados na semana 48. No período randomizado de retirada do medicamento, os participantes que mudaram para placebo tiveram aumentos significativos em sBA (94 ?mol/L, IC95% 23 a 164) e prurido (1,7 pontos, IC95% 1,2 a 2,2), enquanto os participantes que continuaram maralixibat mantiveram o efeito do tratamento. Desde o início até a semana 48, a sBA (-96 ?mol/L, -162 a -31) e o prurido (-1,6 pts, -2,1 a -1,1) melhoraram. Nos participantes que continuaram até à semana 204 (n=15) todas as melhorias foram mantidas. Maralixibat foi bem tolerado. Os eventos adversos mais frequentes foram relacionados ao trato gastrointestinal. A maioria dos eventos adversos foram de natureza autolimitada e de gravidade leve a moderada.
Uma segunda análise deste mesmo estudo, com objetivo de avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) foi publicado em 2023 (4). Esta análise utilizou dados do ensaio ICONIC e a resposta ao tratamento clinicamente significativa ao maralixibat foi definida a priori como uma redução ?1 ponto na pontuação Itch-Reported Outcome, desde o início até a semana 48. A QVRS foi avaliada usando o Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core, Family Impact, e escores da escala Multidimensional de Fadiga, coletados por meio do cuidador. A diferença mínima clinicamente importante para a QVRS variou de 4 a 5 pontos,

dependendo da escala. Vinte dos 27 pacientes (74%) incluídos nesta análise alcançaram uma resposta ao tratamento com resultados relatados por prurido na semana 48. A alteração média (DP) no escore de fadiga multidimensional foi de +25,8 (23,0) para respondedores vs - 3,1 (19,8) para não respondedores (P=0,03). Mudanças médias menores e não estatisticamente significativas foram observadas para os escores Genéricos e de Impacto Familiar do Pediatric Quality of Life Inventory. Controlando a pontuação inicial do Impacto Familiar, as pontuações do Impacto Familiar dos respondentes aumentaram em média 16,9 pontos ao longo de 48 semanas em comparação com os não respondedores (P=0,05). Estimativas pontuais menores e não estatisticamente significativas foram observadas para os escores Núcleo Genérico e Fadiga Multidimensional do Pediatric Quality of Life Inventory.
Em uma segunda publicação, foi descrita a combinação de resultados de dois ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, com fases de extensão subsequentes que investigaram o impacto do maralixibat em crianças com colestase grave secundária à Síndrome de Alagille (n=57) (4). Os desfechos primários foram medidas de prurido (ItchRO[Obs]) e escala clínica de arranhões (CSS), e qualidade de vida (QV) (Parent PedsQL e módulo Multidimensional Fatigue Scale [MFS] em escala 0 -100 com aumento da QV) na semana 48 da fase de extensão em relação à linha de base dos ensaios controlados por placebo (semana 13). Na semana 48, foram observadas melhorias médias de mínimos quadrados (IC95%) estatisticamente e clinicamente significativas no prurido e na qualidade de vida (ItchRO[Obs] -1,59 [-1,81 a -1,36], CSS -1,36 [-1,67 a -1,05], PedsQL +10,17 [4,48 a 15,86] e fadiga multidimensional [MFS] +13,97 [7,85 a 20,08]). Na semana 48, os ácidos biliares séricos, a contagem de plaquetas e o colesterol diminuíram, enquanto a alanina aminotransferase aumentou e a bilirrubina total e a albumina permaneceram estáveis. As alterações foram duradouras na semana 72 e no final do tratamento. Não houve mortes; dois participantes foram submetidos a transplante de fígado. O medicamento do estudo foi descontinuado em nove participantes após eventos adversos.
Não encontramos estudos avaliando o uso do maralixibat em comparação com outras terapias disponíveis.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Marilixibat	Livmarli 9,5mg/ml -6 Frasco com 30ml		R$ 223.335,12	R$ 1.340.010,72

Uma vez que o medicamento não está registrado na ANVISA, não há comercialização do mesmo no Brasil. Por isso, apresentamos na tabela acima o orçamento com menor custo anexado ao processo. Cabe ressaltar que, uma vez que trata-se de importação, este custo pode variar de acordo com o câmbio em relação à moeda estrangeira do orçamento.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), da Inglaterra, tem avaliação em curso ainda sem resultados publicados e com perspectiva de publicação em junho de 2024 (6).
O Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH), do Canadá, tem uma recomendação incial de que o maralixibat não seja reembolsado por prurido colestático em pacientes com síndrome de Alagille. O comitê reconheceu que o prurido pode ser um sintoma grave da síndrome e que as opções de tratamento atuais geralmente não são eficazes. Contudo, com base nas evidências revisadas, o comitê identificou diversas limitações nas evidências que não permitiram conclusões sobre se o maralixibat proporcionará benefícios aos pacientes no mundo real (7).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução no prurido e nos níveis de bilirrubinas séricas em relação ao placebo, com algum impacto em qualidade de vida. Benefício incerto em relação a outras terapias disponíveis.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: maralixibat.

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há escassa evidência sugerindo que o maralixibat leve a redução dos níveis de bilirrubinas séricas e do prurido em pacientes com síndrome de Alagille. No entanto, trata-se de somente um ensaio clínico randomizado, financiado pelo fabricante, em comparação com placebo. Não há estudos avaliando o efeito do maralixibat em comparação com outras terapias disponíveis.
Ainda, não fica claro que o caso em tela esgotou outras opções terapêuticas, tendo em vista que não foram descritos tratamentos utilizados para o controle do prurido.
Cabe também salientar também que se trata de medicamento que na?o esta? aprovado pela ANVISA, de maneira que seus potenciais riscos na?o foram avaliados pelo nosso o?rga?o regulador.
Por fim, trata-se de um tratameno de alto custo com alto impacto orçamentário e mesmo uma decisão isolada como a que se aprecia, pode impacatar na destinação adequada de recursos públicos com prejuízos à toda população assistida pelo SUS. Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração dessas questões, não só na definição de política de saúde pública mas também em decisões individuais, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que, mesmo em países ricos, são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode acarretar prejuízos à toda população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Kohut TJ. Loomes KM. Alagille Syndrome. 2023. UpToDate [Internet]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/alagille-syndrome

2. Kohut TJ, Gilbert MA, Loomes KM. Alagille Syndrome: A Focused Review on Clinical Features, Genetics, and Treatment. Semin Liver Dis. 2021;41(4):525-537. doi:10.1055/s-0041-1730951

3. Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, Baker A, Hierro L, Gliwicz D, Lacaille F, Lachaux A, Sturm E, Setchell KDR, Kennedy C, Dorenbaum A, Steinmetz J, Desai NK, Wardle AJ, Garner W, Vig P, Jaecklin T, Sokal EM, Jacquemin E. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus

(ICONIC): a randomised phase 2 study. Lancet. 2021 Oct 30;398(10311):1581-1592.

4. Kamath BM, Goldstein A, Howard R, Garner W, Vig P, Marden JR, Billmyer E, Anderson A, Kirson N, Jacquemin E, Gonzales E. Maralixibat Treatment Response in Alagille Syndrome is Associated with Improved Health-Related Quality of Life. J Pediatr. 2023 Jan;252:68-75.e5.

5. Shneider BL, Spino CA, Kamath BM, Magee JC, Ignacio RV, Huang S, Horslen SP, Molleston JP, Miethke AG, Kohli R, Leung DH, Jensen MK, Loomes KM, Karpen SJ, Mack C, Rosenthal P, Squires RH, Baker A, Rajwal S, Kelly D, Sokol RJ, Thompson RJ, for ChiLDReN and UK IMAGO/IMAGINE Investigators. Impact of long-term administration of maralixibat on children with cholestasis secondary to Alagille syndrome. Hepatol Commun. 2022;6(8):1922.

6. National Institute for Health and Care Excellence. Maralixibat for treating cholestatic pruritus in Alagille Syndrome. ID3941. In development [GID-TA10832]. Expected publication date: 24 June 2024. Disponível em https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10832

7. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health. Maralixibat. Disponível em https://www.cadth.ca/maralixibat

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente portador de síndrome de Alagille, com diagnóstico realizado por meio de teste genético (Evento 1, OUT9), com clínica compatível. Consta que paciente tem bom funcionamento hepático, não sendo indicado neste momento transplante hepático. Apresenta colestase e prurido persistente e de difícil controle; não estão descritas medidas terapêuticas em uso para controle do prurido. Neste contexto, pleiteia maralixibat para controle do prurido.
A síndrome de Alagille é uma doença genética, autossômica dominante, que consiste em variantes patogênicas do gene JAG1. Clinicamente, a síndrome pode se manifestar desde uma forma subclínica até insuficiência hepática e doença cardíaca ameaçadora à vida. A manifestação clínica mais comum é colestase, se apresentando como hiperbilirrubinemia no período neonatal. Em alguns pacientes, a colestase melhora espontaneamente durante a infância; em outros, há progressão de doença hepática. Nestes casos, os pacientes costumam manifestar prurido (que com frequência é debilitante), deficiência de vitaminas lipossolúveis, desnutrição e retardo do crescimento. Ainda, pacientes com a síndrome podem apresentar anomalia cardíaca congênita, sendo a mais comum hipoplasia de artéria pulmonar. Outras manifestações extra-hepáticas da doença incluem displasia renal, anormalidades musculoesqueléticas e oftalmológicas, e déficit cognitivo (1,2).
O diagnóstico da síndrome é realizado por teste genético. O tratamento da condição envolve controle do prurido, que costuma ocorrer em 80% dos pacientes. Medicamentos utilizados no controle do prurido incluem ácido ursodesoxicólico, antihistamínicos, rifampicina, naltrexona,

sertralina, colestiramina e maralixibat. Além disso, o tratamejto da condição exige controle nutricional e transplante hepático em casos refratários (1).