

# Ácido quenodesoxicólico

---

Indicação: xantomatose cerebrotendinosa

NATS UNIFESP-DIADEMA

São Paulo, julho de 2020

## **PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

Título: Ácido quenodesoxicólico para xantomatose cerebrotendinosa.

Local e data: São Paulo, julho de 2020

Nome do NATS elaborador do PTC: NATS UNIFESP-D (Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp, Campus Diadema)

Potenciais conflitos de interesse: Os autores e os colaboradores do NATS UNIFESP-Diadema relatam não ter nenhum conflito de interesse para elaboração desse Parecer Técnico-Científico (PTC).

## RESUMO EXECUTIVO

**Título/pergunta:** O Ácido quenodesoxicólico é eficaz e seguro para a xantomatose cerebrotendinosa (XCT)?

**Contextualização sobre a doença:** A xantomatose cerebrotendinosa (XCT) é uma doença autossômica recessiva rara causada por anomalias no gene CYP27A1 que codifica a enzima hepática esterol 27-hidrolase, essencial para a regulação da síntese endógena de colesterol e a produção de ácidos biliares. Na ausência da 27-hidrolase, como ocorre na xantomatose cerebrotendinosa, os ácidos biliares não são formados e a síntese de colesterol deixa de ser inibida, resultando no aumento da produção do colesterol e dos seus metabólitos, levando assim a um acúmulo excessivo destes nos tendões, olhos e no sistema nervoso central dos pacientes com XTC, causando sintomas neurológicos e não neurológicos que envolvem múltiplos órgãos. Dentro os sintomas mais comuns estão o desenvolvimento de catarata, aterosclerose, xantomas nos tendões, e o comprometimento neurológico que inclui dificuldades de aprendizagem, perda de memória, disfunção cognitiva, convulsões, demência e disfunção cerebelar e extrapiramidal.

### **Caracterização da tecnologia:**

O ácido quenodesoxicólico é um análogo do ácido quenodesoxicólico endógeno, indicado para o tratamento da XCT. Ele tem a função de substituir o ácido endógeno ausente, restaurando assim o sistema de *feedback* de inibição da produção de colesterol, através da inibição da CYP7A1 e da HMG-CoA redutase. Até a data de conclusão deste PTC, o ácido quenodesoxicólico não possuía registro na Anvisa. O medicamento só teve seu registro aprovado na Europa (EMA) para a indicação XCT; nos Estados Unidos (FDA), até o momento, só consta a aprovação para outra indicação.

**Comparadores:** Não existe tratamento específico para XCT com registro no Brasil, portanto foram considerados quaisquer opções terapêuticas disponíveis no SUS para redução de níveis séricos de colesterol ou placebo.

**Avaliações prévias da tecnologia:** Até o momento não existem relatórios da Conitec avaliando o uso do ácido quenodesoxicólico, nem protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas norteando o processo de cuidado da xantomatose cerebrotendinosa no SUS. Também não foram identificadas avaliações prévias dessa tecnologia por outras agências de ATS.

Neste Parecer Técnico-Científico (PTC), são apresentadas informações quanto ao uso do ácido quenodesoxicólico especificamente em casos de XCT, devendo-se alertar que a avaliação do ácido quenodesoxicólico para outras indicações extrapola o escopo (pergunta PICO) e a busca de evidências deste PTC.

**Busca e análise de evidências científicas:** Foram identificados estudos nas bases *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), MEDLINE (via PubMed), Embase e Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org>). Também foi realizada busca no *Opengrey* e busca manual. Para identificar estudos clínicos em andamento, foi realizada consulta ao *ClinicalTrials.gov* (<https://clinicaltrials.gov>) e a *International Clinical Trials Register Platform* (ICTRP). Para inclusão foram considerados estudos observacionais que avaliaram a eficácia/efetividade e/ou a segurança do ácido quenodesoxicólico no tratamento da XTC. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada por ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo.

**Estudos incluídos:** Este PTC identificou uma coorte retrospectiva (Stelten et al, 2019), com 56 participantes que receberam ácido quenodesoxicólico 750mg/dia ou 5 a 15 mg/kg/d e um estudo descritivo que fez a análise de duas coortes retrospectivas (Verrips et al, 2020), avaliando 63 pacientes (coorte 1, n=28; coorte 2, n=35) que receberam regimes de ácido quenodesoxicólico que variaram de 741mg/dia a 15 mg/kg/dia – os pacientes da coorte 2 eram participantes do estudo de Stelten et al, 2019. Embora os resultados mostrem que o medicamento tenha diminuído os níveis plasmáticos de colestanol em todos os pacientes e estabilizado e/ou melhorado a progressão de danos neurológicos em uma parcela desses, esses são desfechos substitutos e ainda não é possível determinar sua relevância clínica. Os dois estudos apresentam alto risco de viés devido a

limitações no planejamento, na condução e no relato, sobretudo pela falta de comparador, mascaramento e randomização ou mesmo clareza na seleção dos participantes. Assim, a certeza no conjunto final das evidências identificadas foi muito baixa.

**Breve justificativa para a recomendação:** A limitação tanto em relação a disponibilidade de estudos quanto ao número de pacientes avaliados e o risco de viés observado para os estudos incluídos no PTC leva a conclusão de que é grande a incerteza sobre a eficácia e segurança do ácido quenodesoxicólico no tratamento de xantomatose cerebrotendinosa.

**Conclusão:** A evidência é insuficiente para embasar qualquer conclusão, sendo a recomendação INCERTA.

**Observação:** A equipe técnica do Projeto fará o monitoramento de novas tecnologias para a mesma situação analisada neste PTC, que será atualizado caso haja evidências científicas que o justifiquem.

## Sumário

RESUMO EXECUTIVO.....	3
Sumário.....	6
Lista de Abreviaturas e Siglas.....	8
Contexto.....	9
Pergunta estruturada.....	10
INTRODUÇÃO.....	11
Descrição da condição.....	11
<i>Definição</i> .....	11
<i>Aspectos epidemiológicos</i> .....	12
<i>Aspectos diagnósticos</i> .....	12
<i>Aspectos prognósticos</i> .....	13
<i>Tratamento</i> .....	13
Descrição da tecnologia.....	14
<i>Aspectos regulatórios</i> .....	14
<i>Informações econômicas</i> .....	14
<i>Disponibilidade no SUS</i> .....	14
<i>Disponibilidade na Saúde Suplementar</i> .....	15
Descrição de tecnologias alternativas (comparadores).....	15
METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS.....	15
Critérios de inclusão de estudos.....	15
Busca por estudos.....	16
Seleção dos estudos.....	17
Avaliação crítica dos estudos incluídos.....	17
Apresentação dos resultados.....	18
Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas.....	18
RESULTADOS.....	18
Resultados da busca.....	18
Caracterização e resultados dos estudos incluídos.....	19
Avaliação da qualidade metodológica dos estudos publicados.....	26
Avaliação da qualidade metodológica dos estudos encontrados.....	26
Considerações gerais relacionadas à eficácia/efetividade.....	27
Considerações gerais relacionadas à segurança.....	28
Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo.....	29

CONCLUSÕES .....	29
REFERÊNCIAS.....	30
ANEXO A .....	34
ANEXO B .....	36
ANEXO C .....	37

## Lista de Abreviaturas e Siglas

ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AQDC: Ácido quenodesoxicólico

COMET: *Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials*

Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

DAE: Descontinuação devido a Evento Adverso

EAM: Evento Adverso a Medicamento

EDSS: *Expanded Disability Status Scale*

EMA: *European Medicine Agency*

FDA: *Food and Drug Administration*

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

ROBINS- I: *Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions*

RS: *Rankin Scale*

XCT: Xantomatose cerebrotendinosa



## Contexto

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode assim resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real<sup>1</sup>. Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde<sup>2</sup>. Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a efetividade e a segurança do ácido quenodesoxicólico em xantomatose cerebrotendinosa. Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) do ácido quenodesoxicólico quando comparado a qualquer uma das opções terapêuticas disponíveis ou placebo. Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia, efetividade e segurança do Ácido quenodesoxicólico especificamente em casos de XCT, devendo considerar-se que a avaliação do ácido quenodesoxicólico para outras doenças extrapola o escopo (pergunta PICO) deste PTC.

Este PTC foi desenvolvido de acordo com as recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde<sup>3</sup>.

### **Pergunta estruturada**

O ácido quenodesoxicólico é eficaz e seguro para o tratamento da xantomatose cerebrotendinosa?

Tal pergunta pode ser mais bem compreendida quando estruturada no formato PICO (acrônimo para População ou Problema, Intervenção, Controle e “*Outcomes*” ou desfechos), de acordo com o exposto abaixo:

P – Pacientes com xantomatose cerebrotendinosa (XCT)

I – Ácido quenodesoxicólico (AQDC)

C– Qualquer uma das opções terapêuticas disponíveis (ênfase nos medicamentos incorporados no SUS) ou placebo

O – Eficácia/efetividade e segurança

## INTRODUÇÃO

### Descrição da condição

#### Definição

A xantomatose cerebrotendinosa (XCT) é uma doença autossômica recessiva rara causada por anomalias no gene CYP27A1 que codifica a enzima hepática esterol 27-hidrolase, essencial para a regulação da síntese endógena de colesterol e a produção de ácidos biliares<sup>4,5</sup>. O colesterol em excesso é degradado em colestanol e álcoois biliares. A enzima esterol 27-hidrolase é responsável pela conversão dos álcoois biliares em ácidos biliares primários (ácido cólico e ácido quenodesoxicólico) que, por sua vez, inibem a síntese do colesterol. Na ausência da 27-hidrolase, como ocorre na XTC, os ácidos biliares não são formados e a síntese de colesterol deixa de ser inibida, resultando no aumento da produção do colesterol e dos seus metabólitos colestanol e álcoois biliares<sup>5</sup>, conforme ilustrado na figura 1.

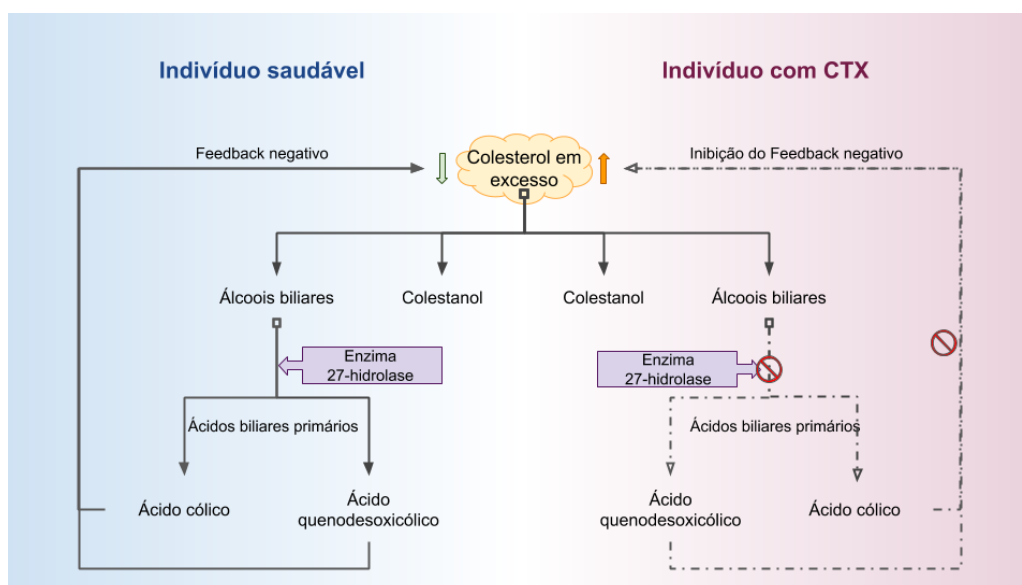


Figura 1 – Biossíntese de colesterol em indivíduos saudáveis e em indivíduos com XTC

O colestanol e colesterol em excesso acumulam-se nos tendões, olhos e no sistema nervoso central dos pacientes com XTC, causando sintomas neurológicos e não neurológicos que envolvem múltiplos órgãos<sup>4,6</sup>. Os primeiros sintomas começam na infância com diarreia crônica, dificuldade de aprendizagem e deficiência cognitiva. No início da adolescência surgem cataratas bilaterais e, posteriormente, na segunda e

terceira década de vida há o desenvolvimento de xantomas nos tendões, na maioria dos pacientes, e o comprometimento neurológico que inclui dificuldades de aprendizagem, perda de memória, disfunção cognitiva, convulsões, demência e disfunção cerebelar e extrapiramidal<sup>6</sup>. Os pacientes com XCT também apresentam aterosclerose e doenças cardiovasculares prematuros devido aos altos níveis de colesterol sérico<sup>4</sup>.

Os sintomas da doença possuem alta variação entre os pacientes, dificultando o diagnóstico em seu estágio inicial<sup>6</sup>. A média de idade no início dos sintomas nos pacientes com XCT é de 19 anos, mas a idade média no momento do diagnóstico é de 35 anos (faixa de 23-44), representando assim um atraso diagnóstico de 16 anos (faixa de 2-34) - quando os pacientes já apresentam disfunção cognitiva, catarata, xantomas nos tendões e danos neurológicos<sup>4,6</sup>. O diagnóstico precoce de XCT é crucial para o início do tratamento com ácidos biliares antes da ocorrência de danos neurológicos irreversíveis e evitar ou retardar a progressão da doença<sup>4</sup>.

#### *Aspectos epidemiológicos*

Não há dados consensuais sobre a prevalência de XCT. A taxa estimada de prevalência é de 5/100.000 em todo o mundo<sup>4</sup>. A prevalência e incidência desta doença varia de acordo com o país e grupo étnico – a prevalência de XCT é de aproximadamente 1/50.000 em caucasianos e em judeus marroquinos a incidência é de 1:108<sup>4,7</sup>.

#### *Aspectos diagnósticos*

O diagnóstico de XCT é estabelecido com base nos achados clínicos (diarreia crônica, catarata precoce, xantomas nos tendões, alterações cognitivas e neurológicas), exames laboratoriais bioquímicos e genéticos<sup>8</sup>.

Os exames bioquímicos consistem na dosagem sérica de colestanol e colesterol, dosagem de álcoois biliares e seus conjugados na bile, urina e plasma e de colestanol e apolipoproteína B no líquido cefalorraquidiano (LCR). Pacientes com XCT costumam apresentar aumento sérico de colestanol (5 a 10x maior que o valor normal -  $330 \pm 30$  µg/dL) e dos álcoois biliares (500 a 1000x acima do valor normal -  $8.48 \pm 3.67$  nmol/L), níveis

normais ou baixos de colesterol sérico e presença de ácidos biliares na urina e colestanol no LCR. O teste genético busca identificar anomalias no gene CYP27A1 que causam a doença, sendo o padrão ouro para o diagnóstico<sup>4,8</sup>.

### *Aspectos prognósticos*

A XCT possui um prognóstico ruim quando identificada tardiamente após a ocorrência dos danos neurológicos, como acontece na maior parte dos casos. Trata-se de uma doença crônica cujo tratamento visa aliviar os sintomas. Na ausência de tratamento há a piora dos sintomas neurológicos e cardiovasculares, levando o paciente a óbito entre a quinta e sexta década de vida<sup>4,6</sup>.

### *Tratamento*

Não há protocolo clínico e diretriz terapêutica (PCDT) no SUS para tratamento de XCT, e o tratamento inclui as opções disponíveis para redução dos níveis séricos de colesterol e/ou tratamento das complicações (paliativo). Na saúde suplementar, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) também não se posicionou sobre o tratamento de XCT, tampouco sobre a indicação do uso de ácido quenodesoxicólico para esta condição.

O objetivo do tratamento seria a redução dos níveis de colastenol antes da progressão da doença, mas o desafio está em fazer o diagnóstico precoce<sup>6</sup>. Em geral, os pacientes são diagnosticados quando já existe dano neurológico e a redução do colastenol perderia relevância clínica - estes danos são de caráter irreversível, ou seja, não haveria ou seria improvável a possibilidade de reversão de sequela<sup>6</sup>.

O ácido quenodesoxicólico (AQDC) é aprovado na União Europeia, como medicamento órfão, para o tratamento de XCT em infantes com mais de um mês de vida, crianças (5-15 mg/kg/dia), adolescentes e adultos (750 mg/dia)<sup>9</sup>. Os tratamentos alternativos adotados para o manejo de XCT incluem administração de ácidos biliares hidrofílicos (ácido ursodesoxicólico), ácido cólico, colestiramina, fibratos e estatinas (sozinha ou em combinação com o AQDC)<sup>10</sup>.

## Descrição da tecnologia

O AQDC tem como ação a restauração do *feedback* negativo (resposta inibitória) perdido devido à deficiência/ausência do ácido quenodesoxicólico endógeno. Na xantomatose cerebrotendinosa (XCT), um defeito no gene CYP27A1 leva a uma deficiência da enzima mitocondrial esterol 27-hidroxilase, levando a uma deficiência/bloqueio na síntese dos ácidos biliares primários pela via clássica (neutra) e a via alternativa (acídica). Nesta deficiência, porém, o ácido cólico ainda é formado através de uma via alternativa microssomal<sup>11</sup>. A substituição exógena com AQDC inibe CYP7A1 (via receptor nuclear, FXR) e a HMG-CoA redutase, restaurando assim a resposta de inibição<sup>11</sup>.

### *Aspectos regulatórios*

O ácido quenodesoxicólico (LEADIANT®) foi aprovado pela *EMA* em 2017. Não possui aprovação na *FDA* para essa indicação e não possui registro sanitário no Brasil.

### *Informações econômicas*

Não há informações sobre o custo da terapia com AQDC no Brasil, uma vez que não está disponível comercialmente no país. Também não foram identificadas informações de aquisição no Banco de Preços em Saúde. Segundo informações de uma ação judicial impetrada no Tribunal Regional Federal da 3ª região (TRF-3) em janeiro de 2019, o valor de uma caixa para tratamento mensal é de R\$ 77.929,15<sup>12</sup>.

### *Disponibilidade no SUS*

O ácido quenodesoxicólico (LEADIANT®) não faz parte do rol de medicamentos disponibilizados no SUS.

## *Disponibilidade na Saúde Suplementar*

O ácido quenodesoxicólico (LEADIANT®) não faz parte do rol de medicamentos da ANS.

## **Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)**

Não há comparadores com indicação aprovada em bula para o tratamento de XCT. Os tratamentos alternativos e *off-label* adotados para o manejo de XCT inclui administração de ácidos biliares hidrofílicos (ácido ursodesoxicólico), ácido cólico, colestiramina, fibratos e estatinas (sozinha ou em combinação com o AQDC).

## **METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS**

### **Critérios de inclusão de estudos**

#### (a) Tipos de participante

Pacientes com diagnóstico de XTC, em qualquer idade, que já tenham ou não recebido alguma forma de tratamento para a doença.

#### (b) Tipo de intervenção

Ácido quenodesoxicólico isolado ou em associação com outras intervenções, desde que tenha sido possível avaliar os efeitos isolados desta tecnologia.

#### (c) Tipos de estudos

Para inclusão dos estudos, foi seguida a hierarquia dos níveis de evidência. Uma vez existindo uma ou mais revisões sistemáticas recente e de boa qualidade que contemplassem o PICO do PTC, os resultados do PTC seriam embasados na revisão com maior qualidade metodológica de acordo com a ferramenta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews – 2 (AMSTAR-2)*<sup>13</sup>. Na ausência de revisões sistemáticas atualizadas que contemplassem o PICO, seriam considerados os seguintes desenhos de estudos primários, nesta sequência: ensaios clínicos

randomizados, ensaios clínicos quasi-randomizados, ensaios clínicos não-randomizados, estudos comparativos observacionais longitudinais (coorte prospectivo, coorte histórico e caso-controle). Considerando que poucos estudos comparativos possam existir, seriam incluídos ainda estudos sem grupo comparador direto; ainda que a incerteza sobre seus resultados e o risco de viés fosse muito alto.

Revisões narrativas e estudos secundários com comparações indiretas não seriam considerados devido ao alto grau de incerteza em torno de seus resultados.

#### (d) Desfechos

Foi realizada consulta a iniciativa *Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials* (COMET) mas não havia indicação de desfechos para XTC. Assim, foram selecionados os desfechos relatados nos estudos incluídos e considerados mais relevantes para avaliar a progressão da doença.

#### Eficácia/Efetividade

- Níveis de colestanol sérico
- *Expanded Disability Status Scale* (EDSS)
- *Rankin Scale* (RS)

#### Segurança

- Relato de eventos adversos ao medicamento (EAM)

## Busca por estudos

### *Bases de dados*

Foram identificados estudos nas bases *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), MEDLINE (via PubMed), Embase e Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org>). Também foi realizada busca no website *Opengrey* (<https://opengrey.eu>) e busca manual nas listas de referências dos estudos relevantes.



Para identificar estudos clínicos em andamento, foi realizada consulta ao *ClinicalTrials.gov* (<https://clinicaltrials.gov>) e a *International Clinical Trials Register Platform* (ICTRP), plataforma de registro de ensaios clínicos mantida pela Organização Mundial de Saúde.

### *Estratégias de Busca*

As estratégias de busca usadas para cada base de dados eletrônica, tal qual ela foi rodada, são apresentadas no **Anexo A**. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou status (resumo ou texto completo) da publicação.

### **Seleção dos estudos**

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI<sup>®14</sup>. As divergências, quando necessário, foram discutidas até atingir um consenso. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, também realizada por dois revisores independentes.

### **Avaliação crítica dos estudos incluídos.**

A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos no PTC foi realizada utilizando instrumento validado, conforme o desenho dos estudos, sendo empregado o AMSTAR-2 para revisões sistemáticas<sup>13</sup>; a Tabela de Risco de Viés da Cochrane para ensaios clínicos randomizados<sup>15</sup>; o ROBINS- I (*Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions*)<sup>16</sup> para ensaio clínico não randomizado ou quasi-randomizado e estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte); para estudos observacionais sem grupo comparador foi empregada também a Tabela de Risco de Viés da Cochrane para ensaios clínicos randomizados<sup>15</sup> uma vez que não há ferramentas validadas ou amplamente utilizadas, não havendo consenso sobre qual instrumento empregar.

## Apresentação dos resultados

Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados narrativamente. Os dados dos desfechos avaliados pelos estudos incluídos seriam relatados considerando as estimativas de tamanho de efeito (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas respectivas medidas de confiança e variância e (medidas de dispersão, intervalos de confiança e valores de p).

## Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

Para a avaliação do grau de certeza das evidências obtidas ao final do PTC seria utilizada a abordagem *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)<sup>18</sup>. No entanto, este PTC só incluiu dois estudos primários sem grupo comparador e optou-se por não aplicar o GRADE.

## RESULTADOS

### Resultados da busca

Foram identificados 454 registros inicialmente. Após a exclusão das duplicatas (n = 99) e triagem pela leitura de títulos e resumos, apenas 27 registros foram considerados potencialmente elegíveis - como pode ser observado no fluxograma, apresentado no **Anexo B**.

. Após a leitura do texto completo, foram incluídos nesse PTC:

(1) a publicação de Stelten et al., 2019<sup>19</sup>, que também relata resultados de uma coorte única sem comparador;

(2) a publicação de Verrips et al., 2020<sup>20</sup>, relatando os resultados de duas coortes sem comparador (CDCA-STUK-15-001 e CDCA-STRCH-CR-14-001);

(3) 3 protocolos de ensaios clínicos em andamento: NCT00004346, NCT00018694, NCT04270682.

A lista de estudos excluídos por apresentarem delineamento diferente daqueles elencados nos critérios de elegibilidade desse PTC está disponível no **Anexo C**.

### **Caracterização e resultados dos estudos incluídos**

Stelten et al, 2019<sup>19</sup> avaliou a efetividade do AQDC em 56 pacientes holandeses com diagnóstico confirmado de XCT. Os pacientes incluídos tinham média de idade de 25,6 anos e foram acompanhados por um período médio de 8 anos. O regime utilizado durante o período do estudo foi de 750mg/dia para adultos e 5 a 15 mg/kg/d para crianças com idade abaixo de 16 anos. Os principais desfechos de efetividade avaliados foram os níveis séricos de colestanol e a avaliação da função neurológica, apenas em pacientes com boa adesão ao tratamento, utilizando-se das escalas Rankin e EDSS, ambas modificadas para essa aplicação. O perfil de segurança não foi um desfecho avaliado oficialmente durante o estudo, entretanto, os autores observaram que os pacientes apresentaram boa tolerabilidade ao tratamento e que suas enzimas hepáticas mantiveram níveis normais.

Verrips et al, 2020<sup>20</sup> descrevem duas coortes retrospectivas, uma italiana e outra holandesa, que avaliaram a efetividade e segurança do AQDC em pacientes pediátricos e adultos com diagnóstico de XCT confirmado. A coorte italiana incluiu 28 pacientes com faixa etária média de 47,4 anos, acompanhados por um período médio de 6 anos, aproximadamente. A dose média do AQDC utilizada foi de 741mg/dia e os principais desfechos avaliados foram os níveis séricos de colestanol e progressão de dano neurológico, utilizando as escalas EDSS e Rankin. A coorte holandesa incluiu 35 pacientes (todos anteriormente incluídos no estudo publicado por Stelten et al, 2019<sup>19</sup>), com idade média de 36,6 anos e com um período de acompanhamento médio de 9 anos. A dose de AQDC utilizada foi de 750 mg/dia ou 15 mg/kg/dia e os principais desfechos foram os mesmos da coorte italiana. Ambas as coortes verificaram que na maioria dos pacientes os níveis séricos de colestanol diminuíram após o uso de AQDC e que a função neurológica, segundo as escalas EDSS e Rankin,

manteve-se estável ou melhorou ao longo do período de acompanhamento. Em relação à segurança, ambas as coortes mostraram que os pacientes apresentaram boa tolerância ao tratamento durante todo o período do estudo.

O **Quadro 1** apresenta as principais características e resultados das duas publicações incluídas nesse PTC e o **Quadro 2** apresenta as características dos protocolos de estudo clínicos em anadamento.

**Quadro 1.** Resultados descritos nas publicações, referentes aos estudos observacionais sobre ácido quenodesoxicólico para XCT incluídas nesse PTC.

Publicação	População	Resultados	Interpretação e Observações
<p><b>Stelten, 2019<sup>19</sup></b></p> <p><i>Coorte retrospectiva, de braço único, de acompanhamento.</i></p>	<p>Pacientes com XTC ((homens, n=28; mulheres, n=28), com idade média de 25,6 ± 14,6 anos na data do diagnóstico (faixa: 10 dias – 51 anos).</p> <p>Vinte e quatro pacientes (43%) foram diagnosticados antes dos 24 anos (idade 10 dias-21 anos, idade média 10,5 ± 5,4 anos) e 32 pacientes (57%) após completar 24 anos (idade 24-51 anos, idade média 36,9 ± 6,7 anos).</p> <p>Tempo de acompanhamento: 8 anos (6 meses – 31,5 anos).</p> <p>33 (59%) pacientes adultos também estavam em uso de estatinas. Também houve pacientes que interromperam o uso do medicamento por um tempo para participar de outros estudos ou por apresentar suspeita de reação adversa ao medicamento, tendo retomado o uso posteriormente.</p> <p><b>Regime de AQDC</b></p> <p><i>Terapia Inicial</i></p>	<p><b>Desfechos de efetividade:</b></p> <p><b>Colestanol sérico (n=56)</b>            Dados de base: 85,7 ± 59 (13,7–299)            Pós-tratamento: 12,1 ± 12,8 (2,3–67) µmol/L</p> <p><b>Escala EDSS modificada (EDSSm)</b>  <i>Aplicada apenas em pacientes com boa adesão ao tratamento</i></p> <p><b>Pacientes com idade &lt; 24 anos (n = 18)</b>            Estabilização/melhora 18 (100%)            Piora: 0</p> <p><b>Pacientes com idade ≥ 24 anos (n = 24)</b>            Estabilização/melhora: 12 (50%)            Piora: 12 (50%)</p> <p><b>Escala Rankin modificada (RSm)</b>  <i>Aplicada apenas em pacientes com boa adesão ao tratamento</i></p> <p><b>Pacientes com idade &lt; 24 anos (n = 18)</b>            Estabilização/melhora 18 (100%)            Piora: 0</p> <p><b>Pacientes com idade ≥ 24 anos (n = 24)</b>            Estabilização/melhora: 14 (58%)            Piora: 10 (42%)</p> <p><b>Desfechos de segurança:</b>            Não avaliado como desfecho, mas foi relatado que um paciente havia interrompido temporariamente o tratamento com o AQDC devido à suspeita de hepatite tóxica causada pelo medicamento</p>	<p>Os níveis de colestanol sérico apresentaram declínio no valor após o uso de AQDC quando comparado com os dados de base. No entanto, não foi encontrada correlação entre o nível de colestanol sérico no diagnóstico e a disfunção clínica.</p> <p>Houve uma melhora/estabilização mais significativa nas escalas EDSSm e RSm em pacientes diagnosticados e tratados antes dos 24 anos (100%), em comparação aos pacientes diagnosticados e tratados após 24 anos de idade (50% e 58%, respectivamente).</p> <p>O perfil de segurança não foi um desfecho analisado neste estudo mas de forma geral o medicamento aparenta ser bem tolerado, com apenas duas perdas de paciente relacionadas a evento adverso ao medicamento.</p>

<p>Crianças &lt; 16 anos: 5 a 15 mg/kg/dia Adultos: 750 mg/dia</p> <p><i>Ajuste de dose:</i></p> <p>Com base no peso corporal e nos resultados dos níveis de colestanol sérico e no aumento da excreção de álcool biliar na urina.</p>	<p>e o tratamento foi reiniciado após 3 meses a 5 mg/kg/d. Dois pacientes pararam completamente o tratamento depois de vários meses porque notaram um comportamento agressivo como um possível evento adverso ao AQDC.</p>	
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

<p><b>Verrips, 2020</b><sup>20</sup></p> <p><i>Descrição de 2 coortes de acompanhamento de braço único (sem comparador).</i></p>	<p>63 Pacientes diagnosticados com XTC com idades entre 2 e 75 anos e tratados por pelo menos 1 ano ou mais com AQDC, incluídos em duas coortes.</p> <p><b>Coorte 1 (Holandesa)</b> Total de 35 pacientes, onde 88% foram incluídos na análise de efetividade (n=31) e 100% (n=35) na análise de segurança.</p> <p>Idade: 36,6 (± 16,8)</p> <p><b>Regime de AQDC:</b> 750 mg/dia or 15 mg/kg/dia</p> <p>Tempo de acompanhamento: 9 anos (Faixa de 0,4–26,3)</p> <p><b>Coorte 2 (Italiana)</b> 28 pacientes incluídos, onde 25 concluíram o estudo.</p> <p>Idade: 47,4 (± 13,2) anos</p> <p><b>Regime de AQDC:</b> 741,1 ± 47,2 mg (faixa 500-750 mg)</p> <p>Tempo de acompanhamento: 5,75 anos (Faixa de 0-25 anos)</p>	<p><b>Desfechos de efetividade:</b></p> <p><b>Coorte 1 (Holandesa)</b></p> <p><b>Colestanol sérico</b> Dados de base: 76,5 (± 39,0) µmol/L Redução estatisticamente significativa (p &lt; 0,001), em todas as visitas de acompanhamento, tendo se mantido o nível sérico em taxas consideradas normais em todos os 31 pacientes acompanhados – dados mostrados como gráfico</p> <p><b>Escala EDSS (n=31):</b> Dado de base: 1,5 (0,0–7,5) Melhora: 6 (23%) Estabilização: 14 (54%) Piora: 6 (23%)</p> <p><b>Escada de Rankin (n=26)</b> Dados de base: 1,0 (0,0–4,0) Melhora: 4 (15%) Estabilização: 18 (69%) Piora: 4 (15%)</p> <p><b>Coorte 2 (Italiana)</b></p> <p><b>Colestanol sérico</b> Dados de base: 87,8 (± 39,2) µmol/L Redução estatisticamente significativa (p &lt; 0,001), em todas as visitas de acompanhamento, tendo se mantido o nível sérico em taxas consideradas normais em todos os 22 pacientes acompanhados – dados mostrados como gráfico</p> <p><b>Escala EDSS (n=26):</b> Dados de base: 3,5 (0,0–7,0) Melhora: 1 (3,8%) Estabilização: 12 (46%)</p>	<p><b>Coorte 1 (holandesa)</b></p> <p>Os níveis médios de colestanol sérico apresentaram uma diminuição significativa comparando-se os dados iniciais (p &lt; 0,001).</p> <p>As escalas Rankin e EDSS foram aplicadas em 26 pacientes. Dentre estes, a maioria dos pacientes apresentou estabilidade na avaliação quando comparado com os dados iniciais (69% vs 54% respectivamente), após uso do AQDC. Em relação a melhora, 15% dos pacientes apresentaram melhora na escala Rankin e aproximadamente 23% na escala EDSS. Já em relação a piora, 15% pioraram na avaliação de Rankin e 23% na EDSS. Não houve diferença significativa quando se analisou os dados por pacientes diagnosticados antes ou depois de 21 anos de idade.</p> <p><b>Coorte 2 (Italiana)</b></p> <p>Os níveis de colestanol sérico apresentaram uma diminuição significativa (p &lt; 0,001), quando comparado os dados iniciais com os dados em qualquer uma das visitas pós-tratamento.</p> <p>Em relação a avaliação de parâmetros neurológicos, não houve piora na pontuação da Escala de Rankin em 61,5% (n=16) de pacientes durante todo o período de acompanhamento, e não houve diferença na pontuação mediana</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>Piora: 13 (50%)</p> <p><b>Escada de Rankin (n=26)</b>  Dados de base: 2,0 (0,0–4,0)  Estabilização/ melhora: 16 (61%)</p> <p><b>Desfechos de segurança:</b></p> <p><b>Reação Adversa relacionada a medicamento (EAM)</b></p> <p>Coorte 1 (Holandesa)</p> <p>Um total de 76 AEs foram relatados em 26 (74,3%) pacientes, incluindo 9 graves em 7 pacientes (20,0%), nenhum dos quais foi fatal ou diretamente relacionados ao tratamento.</p> <p>Três pacientes apresentaram EAs relacionados com o tratamento (dois casos de constipação e uma de hepatite tóxica); nenhuma foi grave e/ou severa.</p> <p>Coorte 2 (Italiana)</p> <p>Um total de 16 AEs foram relatados em 9 pacientes (32,1%), incluindo 15 EAs sérios em 9 pacientes. Este último incluiu um caso fatal de câncer de cólon.</p> <p>Foram relatados EAs graves em 5 pacientes (17,9%), embora nenhum paciente tivesse EAs diretamente relacionados com o tratamento</p>	<p>da Escala de Rankin quando se comparou os dados iniciais com a última visita (0,0; intervalo: 0-2). Em relação a escala EDSS, 46,1% (n=12/26) pacientes permaneceram estáveis, 3,8% (n=1/26) melhoraram e 50% apresentaram piora (n=13/26) durante o estudo. Quando se comparou os dados iniciais com cada uma das visitas pós-tratamento, a mudança média na pontuação foi de 0,0 na V1 (intervalo: 0,0-2,5) e V2 (intervalo: -0,5-2,0), e 0,5 (intervalo: -0,5-4,0) na visita final.</p> <p>Em relação à segurança, as duas coortes apresentaram dados semelhantes no que tange a severidade e número de eventos adversos graves/severos. Entretanto, o tratamento no geral foi bem tolerado.</p>
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



**Quadro 2.** Características dos protocolos de estudo clínicos em andamento sobre ácido quenodesoxicólico para XCT

Estudo	Status	Início/Término	Desenho	População (n)	AQDC	Comparador	Desfechos	Financiamento
NCT00004346 <sup>21</sup>	Desconhecido	Jan96	-	5	Não informado	Lovastatin	-	National Center for Research Resources (NCRR)
NCT00018694 <sup>22</sup>	Retirado	Out99/Dec09	Não Randomizado, Aberto Braço único	-	Não informado	-	-	US Department of Veterans Affairs
NCT04270682 (Fase 3) <sup>23</sup>	Recrutando	Jan20/Mar21	Randomizado, Crossover, duplo-cego	12	- 250mg - Dose por peso corporal	Placebo	Presença de Álcoois biliares na urina	Retrophin, Inc.

## Avaliação da qualidade metodológica dos estudos publicados

O **Quadro 3** mostra o resultado da avaliação do risco de viés para os estudos observacionais incluídos nessa revisão.

**Quadro 3:** Avaliação de qualidade dos estudos observacionais incluídos nesse PTC, segundo a ferramenta de Risco de Viés da Cochrane<sup>15</sup>.

Domínio/Estudo	Stelten et al, 2019	Verrips et al, 2020
Geração da sequência de alocação	<b>Alto risco</b> Observação: estudo não randomizado e de braço único.	<b>Alto risco</b> Observação: estudo não randomizado e de braço único.
Sigilo de alocação	<b>Alto risco</b> Observação: estudo não randomizado e de braço único.	<b>Alto risco</b> Observação: estudo não randomizado e de braço único.
Mascaramento dos participantes e equipe	<b>Alto risco</b> Observação: estudo aberto	<b>Alto risco</b> Observação: estudo aberto
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos	<b>Alto risco</b> Observação: estudo aberto	<b>Alto risco</b> Observação: estudo aberto
Relato incompleto dos desfechos	<b>Alto risco</b> Observação: estudo aberto Comentário: alguns desfechos só tiveram resultados relatados para pacientes com “boa aderência” ao tratamento	<b>Alto risco</b> Observação: estudo aberto
Relato seletivo de desfechos	<b>Baixo risco</b> Comentário: Todos os desfechos preconizados foram relatados, embora não haja protocolo para comparação	<b>Baixo risco</b> Comentário: Todos os desfechos preconizados foram relatados, embora não haja protocolo para comparação
Outras fontes de viés	Não identificados	Não identificados

## Avaliação da qualidade metodológica dos estudos encontrados

Foram identificadas apenas duas publicações sobre coortes conduzidas sem comparador, portanto a qualidade da evidência já pode ser considerada muito baixa. Os estudos foram conduzido por Stelten et al., 2019<sup>19</sup> e Verrips et al., 2020<sup>20</sup> apresentaram alto risco de viés, devido à falta de comparador, por não apresentarem randomização nem mascaramento.

## Considerações gerais relacionadas à eficácia/efetividade

As publicações identificadas relatam resultados de duas coortes sem grupo comparador, mesmos resultados apresentados a EMA para solicitação do registro sanitário na Europa, em 2017<sup>24</sup>. Dos 3 protocolos de estudo identificados nas bases de registro de ECR, somente 1 deles continua ativo, ainda em fase de recrutamento, prevendo a inclusão de 12 participantes<sup>23</sup>. Portanto, a evidência é bastante incipiente, como esperado para uma doença rara com manifestação tardia e progressiva como a XTC.

Sobre a qualidade dos estudos, foram identificados aspectos críticos no planejamento, na condução e no relato dos estudos que avaliaram os efeitos do AQDC no tratamento de pacientes com XTC, sobretudo pela falta de comparador (são todos estudos abertos), mascaramento (o que impactaria sobretudo nos desfechos relacionados a avaliação neurológica) e randomização ou mesmo clareza na seleção dos participantes. Todos esses problemas impactam demais na certeza que temos no corpo final das evidências existentes até o momento, impossibilitando tirar conclusões a favor ou contrárias o uso do medicamento, uma vez que já foi demonstrado que são capazes de alterar a estimativa do efeito de uma intervenção<sup>17</sup>.

Os resultados disponíveis sugerem que o uso do AQDC leva a um declínio dos níveis séricos de colestanol em pacientes com XTC a níveis considerados normais, o que tem sido observado tanto nas coortes incluídas nesse PTC como em relatos e séries de casos compilados pelo fabricante e apresentados na solicitação de registro sanitário a EMA<sup>24</sup>. Na publicação de Stelten et al., 2019<sup>19</sup>, somente pacientes diagnosticados e tratados com mais de 24 anos mostraram deterioração durante o acompanhamento, o que sugere que a idade pode ser um fator que influencia nos resultados obtidos com o uso do medicamento. Dos pacientes diagnosticados e tratados após os 24 anos de idade, 61% mostraram deterioração de sintomas neurológicos mesmo tendo redução de colestanol a níveis normais – cabe a ressalva de que só foram considerados pacientes que apresentavam boa aderência ao uso do AQDC, o que reduziu ainda mais a amostra avaliada, fragilizando o achado.

Em relação a função neurológica mensurada por meio de escore em escalas adaptadas (EDSS e Rankin), os resultados sugerem que a maioria dos pacientes tenha ficado estável ou apresentado alguma melhora com o uso do medicamento, sobretudo quando diagnosticados antes dos 24 anos – dados da coorte holandesa. É importante ressaltar que não há escalas validadas para mensurar o grau de incapacidade neurológica e dependência em pacientes com XTC<sup>24</sup>. Por isso, os estudos tem utilizado a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS - *Expanded Disability Status Scale*) e a escala de Rankin modificada (mRS - *modified Rankin Scale*) para avaliar as condições clínicas neurológicas em pacientes com XTC<sup>24</sup>, como foi o caso dos estudos incluídos nesse PTC<sup>19,20</sup>.

A EDSS é usada para quantificar o grau de incapacidade em pacientes com esclerose múltipla. A classificação baseia-se na atribuição de pontos a partir da avaliação das funções piramidais, cerebelares, troco cerebral, sensitivas, vesicais, intestinais, visuais e mentais. A escala varia entre 0 (exame neurológico normal) e 10 (morte)<sup>25</sup>. Como a apresentação dos sintomas neurológicos na XTC assemelha-se à esclerose múltipla, o EDSS é considerado útil para avaliar a incapacidade neurológica e a incapacidade na XTC<sup>24</sup>. A escala de Rankin modificada foi desenvolvida para avaliar o estado funcional de pacientes pós acidente vascular cerebral (AVC) e varia de 0 (sem sintomas) a 6 (morte)<sup>26</sup>. Devido à capacidade da mRS em avaliar o grau de incapacidade funcional, a escala tem sido aplicada em outras condições clínicas que causam incapacidade neurológica como a XTC<sup>24</sup>.

### **Considerações gerais relacionadas à segurança**

A avaliação do perfil de segurança do AQDC possui muitas limitações. O número baixo de participantes nos estudos, inclusive com repetição de dados de 35 participantes da coorte holandesa nas duas publicações limita muito os achados. Apesar dessas limitações, os pacientes foram acompanhados por anos e o medicamento parece ter apresentado poucos eventos adversos, sem nenhum evento de maior gravidade.

## Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo

Na EMA, o AQDC teve seu pedido de registro aprovado apresentando os resultados das coortes italiana e holandesa, relatados nesse PTC. No Brasil, o AQDC não possui registro pela Anvisa, entretanto, não se sabe se a empresa detentora dos direitos do medicamento fez a solicitação de registro aqui no país, pois este processo é sigiloso e só vem a público após publicação de indeferimento ou deferimento pela Anvisa. O medicamento tem registro na FDA apenas para outra indicação.

No *website* da Orphanet (um consórcio europeu de 40 países, incluindo o Reino Unido, que reúne informações sobre doenças raras), a monografia para XCT afirma que o tratamento de primeira linha é o AQDC, que normaliza a síntese de ácido biliar e as concentrações de colestanol<sup>27</sup>.

Não consta avaliação sobre o uso do AQDC para XTC nos *websites* das agências de avaliação de tecnologias em saúde do Reino Unido (*The National Institute for Health and Care Excellence - NICE*) e do Canadá (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH*); porém identificamos um documento do NICE avaliando o medicamento e apontando as limitações da evidência mas sem conclusões/recomendações<sup>28</sup>.

## CONCLUSÕES

A evidência disponível sobre o AQDC é incipiente, proveniente de duas coortes (italiana e holandesa). As duas publicações disponíveis apresentam delineamento de estudo de baixa qualidade para avaliação de eficácia/efetividade e/ou segurança, com alto risco de viés principalmente por não ter grupo comparador, randomização ou mascaramento. Os desfechos avaliados são substitutos (nível plasmático de colestanol) ou modificados para avaliar progressão de dano neurológico. Uma vez que o diagnóstico não foi precoce em nenhuma das publicações, os pacientes já apresentavam complicações da doença, o que pode ter limitado os achados de efetividade, mas é impossível precisar se a redução de colestanol a longo

prazo efetivamente levaria a menor progressão de disfunção neurológica com os resultados disponíveis, o que impede conclusões sobre a relevância clínica dos achados. Considerando o fato de que o medicamento parece reduzir e manter estável o nível de colestanol, poderia ser útil para pacientes que fossem diagnosticados antes de desenvolver as complicações mais graves da doença, mas ainda assim não haveria garantias de que a doença não progredisse.

A evidência é insuficiente para embasar qualquer conclusão, sendo a recomendação INCERTA. A limitação tanto em relação a disponibilidade de estudos quanto ao número de pacientes avaliados e o alto risco de viés para os estudos incluídos no PTC leva a conclusão de que é grande a incerteza sobre a eficácia/efetividade e segurança do ácido quenodesoxicólico no tratamento da XTC.

## REFERÊNCIAS

1. Gartlehner G, Hansen R, Nissman D, et al. Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. Technical Review 12 (Prepared by the RTI-International–University of North Carolina Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.).
2. Palmer S, Torgerson D. Definitions of efficiency. *BMJ*; 318.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos*. 4th ed. 2014. Epub ahead of print 2014. DOI: 10.1007/s13398-014-0173-7.2.
4. Nie S, Chen G, Cao X, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 179.
5. Lange MC, Flumignan Zétola V, Teive HAG, et al. Cerebrotendinous

- xanthomatosis: Report of two Brazilian brothers. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62: 1085–1089.
6. Duell PB, Salen G, Eichler FS, et al. Diagnosis, treatment, and clinical outcomes in 43 cases with cerebrotendinous xanthomatosis. *J Clin Lipidol* 2018; 12: 1169–1178.
  7. Lorincz MT, Rainier S, Thomas D, et al. Cerebrotendinous Xanthomatosis: Possible Higher Prevalence Than Previously Recognized. *Arch Neurol* 2005; 62: 1459–1463.
  8. Federico A, Dotti MT, Gallus GN. Cerebrotendinous Xanthomatosis Summary Diagnosis Suggestive Findings. *Cerebrotendinous Xanthomatosis* 2003; 1–20.
  9. Fiorucci S, Distrutti E. Chenodeoxycholic Acid: An Update on Its Therapeutic Applications. *Handb Exp Pharmacol* 2019; 256: 265–282.
  10. Salen G, Steiner RD. Epidemiology, diagnosis, and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis (CTX). *J Inherit Metab Dis* 2017; 40: 771–781.
  11. Chenodeoxycholic acid Leadiant® Label, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/chenodeoxycholic-acid-leadiant-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/chenodeoxycholic-acid-leadiant-epar-product-information_en.pdf).
  12. Tribunal Regional Federal da 3ª Região. Página 76 da Judicial I - Capital SP do Tribunal Regional Federal da 3ª Região (TRF-3) de 17 de Janeiro de 2019. *Judicial I - Capital SP* 2019; 76.
  13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; j4008.
  14. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016; 5: 210.
  15. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane Handbook for*

*Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019).*  
Cochrane, [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook) (2019).

16. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016; 355: 4–10.
17. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, et al. Chapter 7: Systematic Reviews of Etiology and Risk. In: Aromataris E, Munn Z (eds) *JBIM Manual for Evidence Synthesis*. JBI. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.46658/JBIMES-20-08.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924–926.
19. Verrips A, Dotti MT, Mignarri A, et al. The safety and effectiveness of chenodeoxycholic acid treatment in patients with cerebrotendinous xanthomatosis: two retrospective cohort studies. *Neurol Sci* 2020; 41: 943–949.
20. Stelten BML, Huidekoper HH, van de Warrenburg BPC, et al. Long-term treatment effect in cerebrotendinous xanthomatosis depends on age at treatment start. *Neurology* 2019; 92: e83–e95.
21. NCT00004346. Phase II Study of Cholesterol- and Cholestanol-Free Diet, Lovastatin, and Chenodeoxycholic Acid for Cerebrotendinous Xanthomatosis, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00004346> (1996).
22. NCT00018694. Cholestanol in Humans, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00018694> (1999).
23. NCT04270682. Study to Evaluate Patients With Cerebrotendinous Xanthomatosis, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04270682> (2020).
24. European Medicines Agency. Assessment report Chenodeoxycholic



acid sigma-tau. 44.

25. Kurtzke J. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; Nov;33: 1444–52.
26. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19: 604–607.
27. Heubi J. Cerebrotendinous xanthomatosis, <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> (2011, accessed 29 June 2020).
28. *Clinical evidence review of chenodeoxycholic acid for treating cerebrotendinous xanthomatosis*, [https://www.engage.england.nhs.uk/consultation/cholic-acid-in-combination-with-chenodeoxyholic/user\\_uploads/1696-nice-clinical-evidence-review-2.pdf](https://www.engage.england.nhs.uk/consultation/cholic-acid-in-combination-with-chenodeoxyholic/user_uploads/1696-nice-clinical-evidence-review-2.pdf).

## ANEXO A

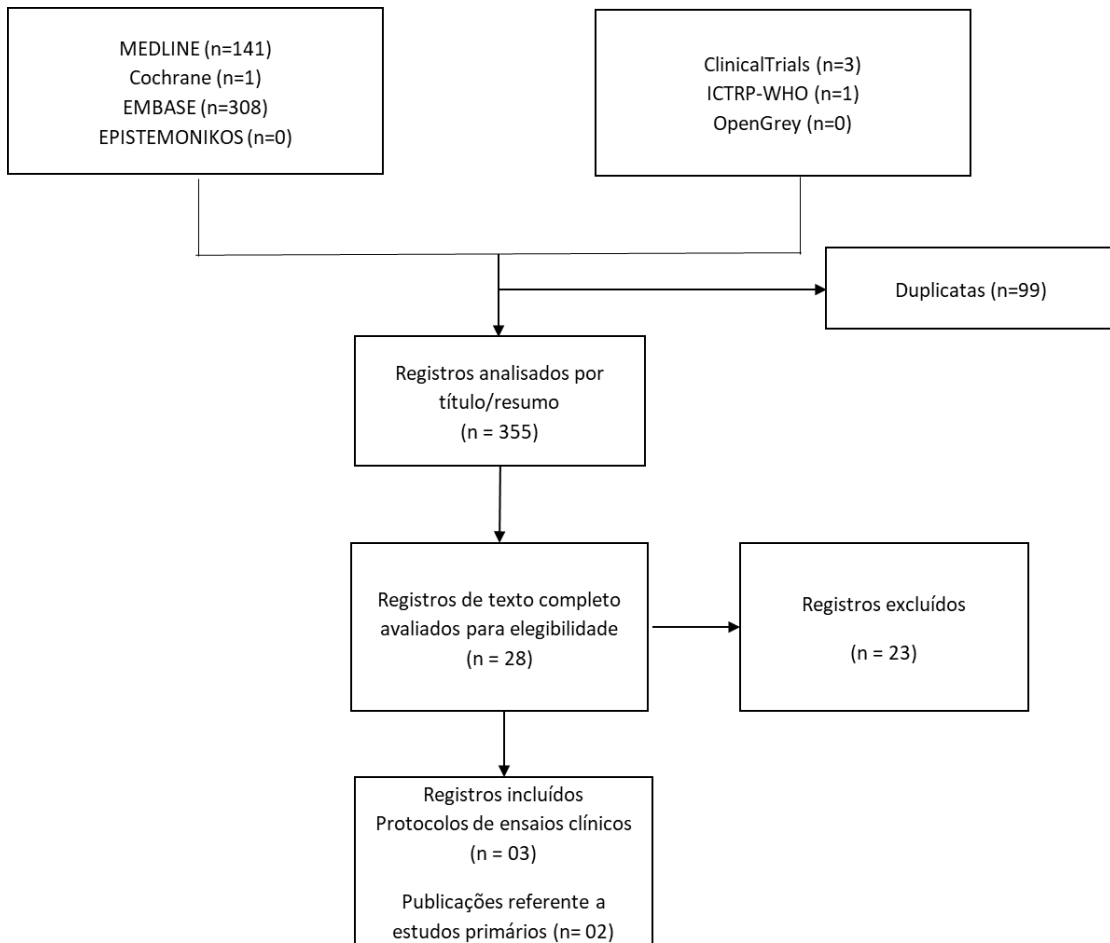
### Estratégias de busca para as bases de dados

Cochrane	[Xanthomatosis, Cerebrotendinous] explode all trees AND [Chenodeoxycholic Acid] explode all trees
MEDLINE	("Chenodeoxycholic Acid"[Mesh] OR Chenodeoxycholic Acid Lediand OR 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dihydroxy-5 $\beta$ -cholan-24-oic acid OR Chenodeoxycholic Acid Sigma-Tau) AND (("Xanthomatosis, Cerebrotendinous"[Mesh] OR cerebral cholesterosis) OR (Cerebrotendinous Xanthomatoses OR Xanthomatoses, Cerebrotendinous OR Cerebrotendinous Xanthomatosis OR Van Bogaert-Scherer-Epstein Disease OR Bogaert-Scherer-Epstein Disease, Van Disease, Van Bogaert-Scherer-Epstein Van Bogaert Scherer Epstein Disease Cerebral Cholesterinosis Cerebral Cholesterinosis))
Embase	'cerebrotendinous xanthomatosis'/exp AND ('chenodeoxycholic acid'/exp OR leadiant)
Epistemonikos	(title:(title:(Xanthomatosis, Cerebrotendinous OR cerebral cholesterosis OR Cerebrotendinous Xanthomatoses OR Xanthomatoses, Cerebrotendinous OR Cerebrotendinous Xanthomatosis OR Van Bogaert-Scherer-Epstein Disease OR Bogaert-Scherer-Epstein Disease, Van Disease, Van Bogaert-Scherer-Epstein Van Bogaert Scherer Epstein Disease Cerebral Cholesterinosis Cerebral Cholesterinosis) OR abstract:(Xanthomatosis, Cerebrotendinous OR cerebral cholesterosis OR Cerebrotendinous Xanthomatoses OR Xanthomatoses, Cerebrotendinous OR Cerebrotendinous Xanthomatosis OR Van Bogaert-Scherer-Epstein Disease OR Bogaert-Scherer-Epstein Disease, Van Disease, Van Bogaert-Scherer-Epstein Van Bogaert Scherer Epstein Disease Cerebral Cholesterinosis Cerebral Cholesterinosis)) AND (title:(Chenodeoxycholic Acid OR Chenodeoxycholic Acid Lediand OR 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dihydroxy-5 $\beta$ -cholan-24-oic acid OR Chenodeoxycholic Acid Sigma-Tau) OR abstract:(Chenodeoxycholic Acid OR Chenodeoxycholic Acid Lediand OR 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dihydroxy-5 $\beta$ -cholan-24-oic acid OR Chenodeoxycholic Acid Sigma-Tau))) OR abstract:(title:(Xanthomatosis, Cerebrotendinous OR cerebral cholesterosis OR Cerebrotendinous Xanthomatoses OR Xanthomatoses, Cerebrotendinous OR Cerebrotendinous Xanthomatosis OR Van Bogaert-Scherer-Epstein Disease OR Bogaert-Scherer-Epstein Disease, Van Disease, Van Bogaert-Scherer-Epstein Van Bogaert Scherer Epstein Disease Cerebral Cholesterinosis Cerebral Cholesterinosis) OR abstract:(Xanthomatosis, Cerebrotendinous OR cerebral cholesterosis OR Cerebrotendinous

	Xanthomatoses OR Xanthomatoses, Cerebrotendinous OR Cerebrotendinous Xanthomatosis OR Van Bogaert-Scherer-Epstein Disease OR Bogaert-Scherer-Epstein Disease, Van Disease, Van Bogaert-Scherer-Epstein Van Bogaert Scherer Epstein Disease Cerebral Cholesterinosis Cerebral Cholesterinosis)) AND (title:(Chenodeoxycholic Acid OR Chenodeoxycholic Acid Lediand OR 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dihydroxy-5 $\beta$ -cholan-24-oic acid OR Chenodeoxycholic Acid Sigma-Tau) OR abstract:(Chenodeoxycholic Acid OR Chenodeoxycholic Acid Lediand OR 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dihydroxy-5 $\beta$ -cholan-24-oic acid OR Chenodeoxycholic Acid Sigma-Tau))))
Opengrey	Chenodeoxycholic Acid OR Chenodeoxycholic Acid Lediand OR 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dihydroxy-5 $\beta$ -cholan-24-oic acid OR Chenodeoxycholic Acid Sigma-Tau
ClinicalTrials.gov	Chenodeoxycholic Acid OR Chenodeoxycholic Acid Lediand OR 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dihydroxy-5 $\beta$ -cholan-24-oic acid OR Chenodeoxycholic Acid Sigma-Tau   Cerebrotendinous Xanthomatoses OR Xanthomatoses, Cerebrotendinous OR Cerebrotendinous Xanthomatosis OR Van Bogaert-Scherer-Epstein Disease OR Bogaert-Scherer-Epstein Disease, Van Disease, Van Bogaert-Scherer-Epstein Van Bogaert Scherer Epstein Diseases
WHO-ICTRP	Chenodeoxycholic Acid OR Chenodeoxycholic Acid Lediand OR 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dihydroxy-5 $\beta$ -cholan-24-oic acid OR Chenodeoxycholic Acid Sigma-Tau

## ANEXO B

Fluxograma apresentando os resultados do processo de elegibilidade.



## ANEXO C

### Lista dos estudos excluídos após leitura do texto completo

1. Zubarioglu T, Kiykim E, Yesil G, et al. Early diagnosed cerebrotendinous xanthomatosis patients: clinical, neuroradiological characteristics and therapy results of a single center from Turkey. *Acta Neurol Belg* 2019; 119: 343–350.
2. Batta AK, Salen G, Tint GS. Hydrophilic 7 $\beta$ -Hydroxy Bile Acids, Lovastatin, and Cholestyramine Are Ineffective in the Treatment of Cerebrotendinous Xanthomatosis. *Metabolism* 2004; 53: 556–562.
3. Salen G, Berginer V, Shore V, et al. Increased concentrations of cholestanol and apolipoprotein B in the cerebrospinal fluid of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. Effect of chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med* 1987; 316: 1233–1238.
4. Kuriyama M, Tokimura Y, Fujiyama J, et al. Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis: effects of chenodeoxycholic acid, pravastatin, and combined use. *J Neurol Sci* 1994; 125: 22–28.
5. van Heijst AF, Verrips A, Wevers RA, et al. Treatment and follow-up of children with cerebrotendinous xanthomatosis. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 313–316.
6. Mondelli M, Sicurelli F, Scarpini C, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: 11-Year treatment with chenodeoxycholic acid in five patients. An electrophysiological study. *J Neurol Sci* 2001; 190: 29–33.
7. Tint GS, Ginsberg H, Salen G, et al. Chenodeoxycholic acid normalizes elevated lipoprotein secretion and catabolism in cerebrotendinous xanthomatosis. *J Lipid Res* 1989; 30: 633–640.
8. Kuriyama M, Fujiyama J, Kasama T, et al. High levels of plant sterols and cholesterol precursors in cerebrotendinous xanthomatosis. *J Lipid Res* 1991; 32: 223–229.
9. Restuccia D, Di Lazzaro V, Servidei S, et al. Somatosensory and motor evoked potentials in the assessment of cerebrotendinous xanthomatosis before and after treatment with chenodeoxycholic acid: a preliminary study. *J Neurol Sci* 1992; 112: 139–146.
10. Salen G, Meriwether TW, Nicolau G. Chenodeoxycholic acid inhibits increased cholesterol and cholestanol synthesis in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Biochem Med* 1975; 14: 57–74.
11. Degrassi I, Giordano G, Amoroso C, et al. Cerebrotendinous Xanthomatosis presenting as neonatal cholestasis: early treatment with chenodeoxycholic acid can prevent neurological damage. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 622–622.
12. Federico A, Verma S, Verrips A. INVESTIGATING THE RELATIONSHIP BETWEEN AGE AND EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE SCORE IN UNTREATED AND CHENODEOXYCHOLIC ACID-TREATED CEREBROTENDINOUS XANTHOMATOSIS PATIENTS. *Value Heal* 2018; 21: S389.
13. Sedel F, Amador M, Granger B, et al. CEREBROTENDINOUS XANTHOMATOSIS: TREATMENT MONITORING IN 7 PATIENTS USING BRAIN MAGNETIC RESONANCE

SPECTROSCOPY. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 264–264.

14. Wolthers BG, Van der Molen JC, Walrecht H, et al. Reduction of urinary bile alcohol excretion and serum cholestanol in patients with cerebrotendinous xanthomatosis after oral administration of deoxycholic acid. *Clin Chim Acta* 1990; 193: 113–118.
15. Yuen M, Tam SC, Fong C, et al. Cerebrotendinous Xanthomatosis in Seven Hong Kong Chinese. *16th International Congress of Endocrinology & the Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo*.
16. Yunisova G, Tufekcioglu Z, Dogu O, et al. Patients with Lately Diagnosed Cerebrotendinous Xanthomatosis. *Neurodegener Dis*. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1159/000506770.
17. Berginer VM, Salen G, Shefer S. Long-Term Treatment of XCT with Chenodeoxycholic Acid. *N Engl J Med* 1984; 311: 1649–1652.
18. Dotti MT, Lütjohann D, von Bergmann K, et al. Normalisation of serum cholestanol concentration in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis by combined treatment with chenodeoxycholic acid, simvastatin and LDH apheresis. *Neurol Sci* 2004; 25: 185–191.
19. Mignarri A, Rossi S, Ballerini M, et al. Clinical relevance and neurophysiological correlates of spasticity in cerebrotendinous xanthomatosis. *J Neurol* 2011; 258: 783–790.
20. Martini G, Mignarri A, Ruvio M, et al. Long-term bone density evaluation in cerebrotendinous xanthomatosis: evidence of improvement after chenodeoxycholic acid treatment. *Calcif Tissue Int* 2013; 92: 282–286.
21. Yahalom G, Tsabari R, Molshatzki N, et al. Neurological outcome in cerebrotendinous xanthomatosis treated with chenodeoxycholic acid: early versus late diagnosis. *Clin Neuropharmacol* 2013; 36: 78–83.
22. Ginanneschi F, Mignarri A, Mondelli M, et al. Polyneuropathy in cerebrotendinous xanthomatosis and response to treatment with chenodeoxycholic acid. *J Neurol* 2013; 260: 268–274.
23. Mignarri A, Magni A, Del Puppo M, et al. Evaluation of cholesterol metabolism in cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis* 2016; 39: 75–83.
24. Amador MDM, Masingue M, Debs R, et al. Treatment with chenodeoxycholic acid in cerebrotendinous xanthomatosis: clinical, neurophysiological, and quantitative brain structural outcomes. *J Inherit Metab Dis* 2018; 41: 799–807.