

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

SEHCAT (SELÉNIO (^{75}Se) ÁCIDO TAUROSSELCÓLICO)

O ácido tauroselcólico [^{75}Se] é usado para a medição quantitativa da reabsorção de ácidos biliares. Este pode ser usado como um exame de diagnóstico adicional para doentes com diarreia crónica, se houver suspeita de má absorção de ácidos biliares ou quando esta deva ser excluída

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

11/04/2025

SeHCAT (Selénio [75Se] ácido tauroselcólico)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 07/04/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Selénio (⁷⁵Se) ácido tauroselcólico

Nome do medicamento: SeHCAT

Apresentação: 1 cápsula doseada a 370 KBq, nº registo: 5860200

Titular da AIM: GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico. O ácido tauroselcólico [75Se] é usado para a medição quantitativa da reabsorção de ácidos biliares. Este pode ser usado como um exame de diagnóstico adicional para doentes com diarreia crónica, se houver suspeita de má absorção de ácidos biliares ou quando esta deva ser excluída.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento SeHCAT (Selénio [⁷⁵Se] ácido tauroselcólico) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico. O ácido tauroselcólico [75Se] é usado para a medição quantitativa da reabsorção de ácidos biliares. Este pode ser usado como um exame de diagnóstico adicional para doentes com diarreia crónica, se houver suspeita de má absorção de ácidos biliares ou quando esta deva ser excluída.*

Não foi demonstrada superioridade de SeHCAT face ao comparador “Prova terapêutica com colestiramina”, já que a evidência disponível não permite avaliar a sensibilidade e especificidade do mesmo.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

De acordo com a avaliação farmacoterapêutica do SeHCAT, foi proposto o preço resultante da referenciação internacional.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A diarreia crónica é definida como um aumento da frequência e/ou do volume das fezes que persiste por mais de três a quatro semanas. Os sintomas mais comuns são diarreia, esteatorreia, distensão abdominal e meteorismo. Em casos mais graves pode também surgir incontinência fecal. Os sintomas crónicos geralmente não sugerem uma etiologia infecciosa, embora os doentes possam referir que os sintomas são precedidos por uma infeção gastrointestinal ou intoxicação alimentar.

A causa da diarreia crónica nos adultos é muitas vezes difícil de determinar e os doentes podem ser submetidos a várias investigações sem que seja identificada uma causa definitiva. A abordagem incluiria normalmente uma análise do historial do doente e investigações para excluir sintomas de "alarme". Uma vez excluídos estes sintomas, e quando se suspeita de má absorção de ácidos biliares (BAM), é necessário avaliar a presença de BAM.

Uma causa comum, mas frequentemente pouco investigada, de diarreia crónica é a má absorção dos ácidos biliares, causada pela incapacidade de absorver ácidos biliares (BAs) (que são necessários para a absorção de gorduras alimentares e esteróis no intestino) no íleo ou pela desregulação da síntese biliar. A má absorção de ácidos biliares resulta num excesso de ácidos biliares no cólon que aumentam a permeabilidade da mucosa, induzindo a secreção de água e eletrólitos, provocando aceleração do trânsito intestinal, em parte por estimularem contrações propulsivas de alta amplitude.

Outras causas para a diarreia crónica são as síndromes inflamatórias intestinais (por exemplo, doença de Crohn); perturbações funcionais do intestino sem anomalias morfológicas (por exemplo, síndrome do intestino irritável - SII); neoplasia; insuficiência pancreática, que resulta em má digestão e distúrbios relacionados com a motilidade intestinal.

As estimativas da prevalência da diarreia crónica na população ocidental são de 4% a 5%. Embora não existam dados epidemiológicos de elevada qualidade, estima-se que a diarreia associada à má absorção de ácidos biliares afete 1% da população. Com base nesta prevalência, o número de indivíduos em Portugal com este diagnóstico será de 100 000.

Parece existir uma prevalência elevada (estimada em um terço a um meio) de má absorção de ácidos biliares em indivíduos diagnosticados com síndrome do intestino irritável, e embora esta não cause

danos na parede intestinal e não seja uma doença potencialmente fatal, pode afetar significativamente a qualidade de vida dos doentes, conduzindo a impactos significativos ao nível da utilização de cuidados de saúde com custos indiretos relacionados a absentismo laboral.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O ácido taurosselcólico [75Se] é um ácido biliar sintético, taurino-conjugado, que não é metabolizado pelas bactérias no intestino; após a sua administração, atravessa a circulação entero-pancreática, tal como os ácidos biliares endógenos. O selênio-75 é um isótopo radioativo com uma semivida de aproximadamente 118 dias, que decai através da emissão de radiação gama, com os picos de energia principais de 0.136 MeV e 0.265 MeV.

O teste SeHCAT, não invasivo, mede a retenção deste análogo do ácido biliar aos 7 dias após administração do ácido taurosselcólico [75Se]. A medição após 7 dias representa a fração retida de ácidos biliares após cerca de 35 ciclos entero-hepáticos (5 por dia). Os valores normais (que não confirmam o diagnóstico) estão acima de 20%; os valores abaixo dos limiares de 15%, 10% e 5% representam, respetivamente, uma leve, moderada e severa má absorção de ácidos biliares. Esta correlação diagnóstica foi publicada ainda na década de 80. Retenções mais baixas tendem a correlacionar-se com maior probabilidade de resposta ao tratamento. A classificação da gravidade da má absorção dos ácidos biliares (MAB) pode ajudar a prever a resposta à terapêutica e constitui uma avaliação basal que permite aferir a resposta ao tratamento.

A preparação standard exige a suspensão de terapêutica com quelantes dos ácidos biliares e outros medicamentos antidiarreicos durante uma semana antes do exame (dado interferirem com os resultados) e um jejum de pelo menos 4 horas antes da administração da cápsula de SeHCAT.

É administrada uma atividade de 370kBq (atividade calibrada para a data de referência), por via oral, de 75Se-ácido taurosselcólico - a dose de radiação efetiva para um adulto é de 0,26 mSv e a dose total absorvida é de 0,3Gy/kBq. Posteriormente são realizadas imagens cintigráficas, a primeira, 3 horas após a administração oral da cápsula, com o paciente ainda em jejum; a segunda cintigrafia é realizada 7 dias após a referida administração, sendo este tempo considerado ótimo para a diferenciação entre a retenção normal e anormal de ácidos biliares. São registadas as contagens no corpo inteiro ou no

SeHCAT (Selénio [⁷⁵Se] ácido tauroselcólico)

abdómen e é calculada a retenção corporal do radiofármaco, que se correlaciona com a absorção ileal dos ácidos biliares. A atividade retida é expressa em percentagem do valor original.

Alternativas diagnósticas disponíveis na avaliação de diarreia devido a má absorção de ácidos biliares

As alternativas diagnósticas são: (1) doseamento do carbono-14 glicolato no ar expirado e nas fezes, (2) doseamento do C4 (7 α -hidroxi-4-colesten-3-um) ou doseamento do Fator 19 de crescimento dos fibroblastos séricos (FGF-19), (3) doseamento dos ácidos biliares nas fezes (24-48 horas) e (4) teste terapêutico com colestiramina.

1 - O teste do ¹⁴C-glicocolato no ar e nas fezes tem um uso clínico muito limitado porque é de realização fastidiosa e *time consuming*.

2 - A determinação dos níveis de C4 séricos utiliza um método de cromatografia relativamente simples e potencialmente aplicável à maioria dos doentes, mas ainda requer mais completa validação clínica. Varia de acordo com o ritmo circadiano, e tem resultados falsos positivos em casos de doença hepática e em doentes medicados com estatinas. Tem uma especificidade e sensibilidade de 90% e 77%, respetivamente, para MAB tipo 1 e de 97% e 74%, respetivamente, para MAB tipo 2. Os níveis séricos de FGF-19 medidos por ELISA estão inversamente relacionados com o C4.

3 - O doseamento dos ácidos biliares nas fezes de 24-48h horas é incómodo e não se encontra facilmente disponível. Os ácidos biliares fecais são medidos indiretamente através de um teste enzimático, que tende a subestimar o seu valor total. Os resultados não são fiáveis na avaliação da concentração de ácidos biliares no conteúdo do intestino delgado ou no efluente de uma ileostomia.

4 - Em Portugal, a opção diagnóstica atualmente disponível é a prova terapêutica empírica com colestiramina durante 10 dias, com uma dosagem variável (4-36g/dia). A colestiramina é um fármaco sequestrador dos ácidos biliares, adsorvendo e combinando-se com ácidos biliares no intestino, formando um complexo insolúvel que é excretado pelas fezes. Isto tem como resultado a remoção contínua, embora parcial, dos ácidos biliares do ciclo entero-hepático, por impedimento da sua reabsorção. Quando se verifica melhoria dos sintomas, o tratamento é suspenso. Se os sintomas de má absorção dos ácidos biliares reaparecerem após 7 dias, o teste é considerado positivo. O diagnóstico de MAB através da prova com colestiramina é pouco dispendioso e facilmente acessível. Infelizmente, não permite obter dados quantitativos, baseando-se apenas na presença ou ausência de melhoria clínica referida pelos doentes. Podem verificar-se resultados falsos positivos devidos a efeito placebo e falsos

negativos por má adesão do doente à terapêutica ou fraca resposta à colestiramina (podendo ser tentado um fármaco sequestrador de 2ª linha nestes casos). Tem ainda baixa especificidade, uma vez que a colestiramina pode inativar agentes etiológicos da diarreia, tais como a toxina do *Clostridium difficile*; a terapêutica com colestiramina pode ter efeitos adversos e pode ser difícil estabelecer qual a dose eficaz.

Um diagnóstico positivo pode ter um impacto psicológico positivo no doente, levando a melhor adesão à terapêutica. Doentes com diagnóstico confirmado estarão mais motivados para iniciar e manter um tratamento com quelantes dos ácidos biliares (SAB), que não é palatável e que pode induzir alguns efeitos adversos.

Ter um diagnóstico também ajuda o clínico a conseguir um uso mais racional dos SAB, já que o tratamento prolongado com os mesmos pode levar a má absorção das gorduras e das vitaminas lipossolúveis (A, B e K), aumentando o risco de osteoporose e de possíveis anomalias da coagulação. Doentes com defeitos da coagulação ou sob terapêutica anticoagulante oral, assim como doentes que estiverem medicados com fármacos *life-saving* cuja absorção intestinal possa ser comprometida pelos quelantes, têm claro benefício em obter um diagnóstico preciso de má absorção de ácidos biliares, que clarifique a relação de custo/benefício da terapêutica.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
1	Adultos com diarreia crónica e suspeita de má absorção de ácidos biliares	Teste SeHCAT	Prova terapêutica com Colestiramina	Prática clínica

4. Avaliação crítica da Evidência

Ácido taurosselcólico [75Se]

O ácido taurosselcólico [75Se] é um ácido biliar sintético, taurino-conjugado, que não é metabolizado pelas bactérias no intestino; após a sua administração, atravessa a circulação entero-pancreática, tal como os ácidos biliares endógenos. O selénio-75 é um isótopo radioativo com uma semivida de aproximadamente 118 dias, que decai através da emissão de radiação gama, com os picos de energia principais de 0.136 MeV e 0.265MeV. O teste SeHCAT, não invasivo, mede a retenção deste análogo do ácido biliar aos 7 dias após administração do ácido taurosselcólico [75Se]. A medição após 7 dias representa a fração retida de ácidos biliares após cerca de 35 ciclos entero-hepáticos (5 por dia). Os valores normais (que não confirmam o diagnóstico) estão acima de 20%; os valores abaixo dos limiares de 15%, 10% e 5% representam, respetivamente, uma leve, moderada e severa má absorção de ácidos biliares. Esta correlação diagnóstica foi publicada ainda na década de 80.

O ácido taurosselcólico [75Se] é um teste diagnóstico, não é um tratamento

Trata-se de um teste diagnóstico desenvolvido há mais de 40 anos e não de um tratamento, pelo que o valor terapêutico acrescentado do ácido taurosselcólico [75Se] não pode ser demonstrado, como é o caso das intervenções, comparando o efeito do tratamento entre grupos de tratamento.

O ácido taurosselcólico [75Se] foi registado na Holanda em 1996, e obteve a AIM por reconhecimento mútuo também na Holanda, em 6 de dezembro de 2022, tendo por base uma revisão bibliográfica. Este teste tem sido usado em vários países da Europa há mais de 20 anos.

Qual é o teste *gold standard* para o diagnóstico de diarreia por ácidos biliares?

Para se avaliar a vantagem comparativa de um teste diagnóstico em relação a outro teste é indispensável que exista um teste diagnóstico considerado *gold standard*, que permita avaliar a sensibilidade e a especificidade dos testes em avaliação.

No caso do ácido taurosselcólico [75Se] a questão que se levanta é que não existe um teste diagnóstico gold standard para medir a retenção de ácidos biliares e, consequentemente, a má absorção de ácidos biliares.

O teste do ácido taurosselcólico [75Se] é um teste específico para diarreia de ácidos biliares?

Como referido anteriormente, não existe um teste gold standard para a diarreia de ácidos biliares, pelo que não é possível avaliar a sensibilidade e a especificidade do teste do ácido taurosselcólico [75Se].

Contudo, em termos clínicos, o teste não permite um diagnóstico específico, sendo usado para medir a perda do reservatório de ácidos biliares e investigar a má absorção de ácidos biliares. Assim, como referido na indicação aprovada em sede de AIM, pode ser usado para estudar as diarreias crónicas e a circulação entero-hepática, pelo que o ácido taurosselcólico [75Se] tem de ser usado em complemento com a história clínica e outros exames do doente para se chegar a um diagnóstico.

Métodos potenciais para diagnosticar a diarreia de ácidos biliares

Existem outros testes para investigar a diarreia por má absorção de ácidos biliares, mas a ausência de um teste *gold standard* impede uma comparação entre os vários testes. Como descrito anteriormente, os métodos potenciais para aferição de má absorção de ácidos biliares são o Doseamento do carbono-14 glicolato no ar expirado e nas fezes, o Doseamento do C4 (7 α -hidroxi-4-colesten-3-um) ou o Doseamento do Fator 19 de crescimento dos fibroblastos séricos (FGF-19), o Doseamento dos ácidos biliares nas fezes (24-48 horas) e a prova terapêutica com colestiramina, esta última constituindo a prática clínica em Portugal.

Utilidade do ácido taurosselcólico [75Se]

O ácido taurosselcólico [75Se] pode ser considerado um teste de uso bem estabelecido, embora esteja indisponível em muitos países (Portugal incluído). As limitações dos outros testes disponíveis para diagnosticar a diarreia por má absorção de ácidos biliares, tornam útil a disponibilização desta alternativa.

6. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliada a utilidade do SeHCAT na indicação *Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico. O ácido taurosselcólico [75Se] é usado para a medição quantitativa da reabsorção de ácidos biliares. Este pode ser usado como um exame de diagnóstico adicional para doentes com diarreia crónica, se houver suspeita de má absorção de ácidos biliares ou quando esta deva ser excluída.*

Concluiu-se que a evidência disponível não permite avaliar a sensibilidade e a especificidade do teste de Selénio [75Se] ácido taurosselcólico e não permite comparar este teste com os testes alternativos, especificamente com a alternativa utilizada em Portugal (prova terapêutica com colestiramina), mas considerou-se que, tratando-se de um teste diagnóstico de uso bem estabelecido com utilização há mais de 20 anos, apresenta utilidade terapêutica.

Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

- Uma revisão bibliográfica mostrou que o ácido taurosselcólico [75Se] é um ácido biliar sintético, taurino-conjugado, que não é metabolizado pelas bactérias no intestino; após a sua administração, atravessa a circulação entero-pancreática, tal como os ácidos biliares endógenos. O selénio-75 é um isótopo radioativo com uma semivida de aproximadamente 118 dias, que decai através da emissão de radiação gama, com os picos de energia principais de 0.136 MeV e 0.265MeV. O teste SeHCAT, não invasivo, mede a retenção deste análogo do ácido biliar aos 7 dias após administração do ácido taurosselcólico [75Se]. A medição após 7 dias representa a fração retida de ácidos biliares após cerca de 35 ciclos entero-hepáticos (5 por dia). Os valores normais (que não confirmam o diagnóstico) estão acima de 20%; os valores abaixo dos limiares de 15%, 10% e 5% representam, respetivamente, uma leve, moderada e severa má absorção de ácidos biliares. Esta correlação diagnóstica foi publicada ainda na década de 80.

7. Avaliação económica

O medicamento SeHCAT é um radiofármaco usado para a medição quantitativa da reabsorção de ácidos biliares, apenas para uso em diagnóstico. Neste contexto, tendo a avaliação farmacoterapêutica concluído que a evidência disponível não permite comparar diretamente este teste com os testes alternativos, especificamente com a alternativa utilizada em Portugal (prova terapêutica com colestiramina), foi proposto o preço resultante da referenciação internacional.

8. Conclusões

Após a avaliação, concluiu-se que embora não tivesse sido possível avaliar a sensibilidade e a especificidade do teste de Selénio [75Se] ácido taurosselcólico e comparar este teste com os testes alternativos, nomeadamente com a prova terapêutica com colestiramina, na indicação em avaliação, considerou-se que este apresenta utilidade terapêutica. Assim, na avaliação económica, foi proposto o preço resultante da referenciação internacional.

9. Referências bibliográficas

1. Assessment report. Mutual recognition Procedure. OVERVIEW. SeHCAT 370 kBq capsules. Tauroselcholic acid [75Se]. NL/H/5413/001/MR. Applicant: GE Healthcare B.V. 6 December 2022