

Relatório Final da COSAÚDE – Ivosidenibe para tratamento de segunda linha para pacientes adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático com mutação IDH1 R132 (UAT 148)

No dia 25 de março de 2025, na 38ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol e Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada discussão sobre a análise das contribuições da Consulta Pública n.º 150, em relação à proposta de atualização do Rol para o *Ivosidenibe para tratamento de segunda linha para pacientes adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático com mutação IDH1 R132*.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 9.656/1998, incluído pela Lei 14.307/2022, e o conteúdo integral da reunião está disponível em www.gov.br/ans e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

A área técnica da ANS apresentou o relatório de análise das contribuições da participação social para a proposta de atualização do Rol.

Após as apresentações, foi realizada discussão que abordou aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia, a avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como a análise de impacto financeiro da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE declararam sua manifestação para registro no presente Relatório Final quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde:

- A Associação Médica Brasileira (AMB) revê a posição anterior e endossa a nova posição da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica SBOC com a apresentação documento em Consulta Pública é favorável a incorporação da tecnologia UAT 148;
- Núcleo de Defesa do Consumidor da Defensoria Pública do RJ (NUDECON - DPGE/RJ), O Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) e Associação Brasileira de Asmáticos (ABRA) são favoráveis à incorporação;
- O Ministério do Trabalho e Emprego (MTE) se mantém favorável à incorporação da tecnologia UAT 148, endossando a posição da SBOC;
- A UNIMED do BRASIL acompanha o posicionamento da ANS contrário à incorporação e amplamente discutido em audiência pública e em duas consultas públicas. Assim, a Unimed do Brasil posiciona-se contrariamente à incorporação de ivosidenibe num tipo raro de CCA com mutação IDH1. Mesmo considerando o pequeno desconto oferecido pela fabricante, ainda assim, uma eventual incorporação seria de baixo Valor para a Saúde Suplementar, onerando mais de 50 milhões de beneficiários sem vantagem relevante para o grupo restrito de pacientes que receberia o novo medicamento.
- Confederação das Santas Casas de Misericórdia, Hospitais e Entidades Filantrópicas (CMB) mantém posição desfavorável à incorporação;

- A Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FENASAUDE) mantem a não recomendação da incorporação do ivosidenibe para o tratamento de adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático, com mutação do gene IDH1 R132, tratados anteriormente com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica tendo e vista o benefício modesto acompanhando do alto impacto econômico da incorporação, mesmo com as reduções propostas;
- União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) - Após avaliar as contribuições da consulta pública, a UNIDAS manifesta sua opinião contrária à incorporação do Ivosidenibe no tratamento de adultos com colangiocarcinoma, localmente avançado ou metastático, com mutação do gene IDH1 R132, em segunda linha;
- A Associação dos Familiares, Amigos e Portadores de Doenças Graves (AFAG) é favorável à UAT 148 para a incorporação do ivosidenibe (Tibsovo) no tratamento de adultos com colangiocarcinoma, localmente avançado ou metastático, com mutação do gene IDH1 R132, em segunda linha. O colangiocarcinoma é um câncer agressivo e de difícil tratamento, especialmente em estágios avançados, e a mutação no gene IDH1 está presente em uma parte significativa dos casos, tornando a progressão da doença ainda mais desafiadora. O ivosidenibe, um inibidor seletivo de IDH1, demonstrou, no estudo ClarIDHy, melhorar a sobrevida livre de progressão em comparação com a quimioterapia convencional, além de proporcionar sobrevida global superior. O perfil de segurança do medicamento também é favorável, com efeitos colaterais bem manejáveis, o que proporciona uma melhora na qualidade de vida dos pacientes. Há benefício clínico, ao ampliar as opções terapêuticas disponíveis para pacientes com poucas alternativas, oferecendo um avanço significativo no tratamento dessa doença agressiva;
- Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (SINAMGE/ABRAMGE) - as evidências científicas apresentadas apontam incertezas quanto a qualidade de vida , pequena magnitude de efeito quanto a sobrevida global e apontam que em comparação com PLACEBO , aumenta Sobrevida Livre de Progressão (SLP) em 1,3 meses (42 dias) com AVAQ de 1,2 milhão de reais ,portanto, diante das fragilidades e sem novas evidências científicas quanto a eficácia e benefícios clínicos, mantemos posicionamento desfavorável a incorporação em lista assistencial neste momento;
- O Conselho Federal de Farmácia mantém a recomendação de não incorporação do ivosidenibe para o tratamento de segunda linha para pacientes adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático com mutação IDH1 R132 - UAT 148;
- A Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA) é favorável à incorporação da UAT 148 Ivosidenibe - Tratamento adultos segunda linha colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático com mutação IDH1 R132, endossando o parecer da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC);
- O Conselho Nacional de Secretários de Saúde - Conass não recomenda a incorporação do ivosidenibe para colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático com mutação IDH1 R132, devido à incerteza dos benefícios clínicos, limitações metodológicas do estudo ClarIDHy e baixo ganho de sobrevida global (2,8 meses). A análise econômica aponta alto custo e baixa relação custo-efetividade, com RCUI de R\$ 1,2 milhão por AVAQ e impacto orçamentário de R\$ 54,6 milhões em cinco anos. Recomenda-se o acompanhamento de novos estudos para futura reavaliação;

- A Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras (FEBRARARAS) acompanhando as demais entidades representativas dos pacientes aqui presentes, manifesta-se favoravelmente pela incorporação do medicamento Ivosidenibe. Considerando a raridade e complexidade dessa doença, bem como a limitada disponibilidade de alternativas terapêuticas eficazes, o acesso ao Ivosidenibe oferece uma resposta terapêutica específica e inovadora, capaz de melhorar significativamente os resultados clínicos e proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes acometidos por esta condição grave e rara;
- Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOG) - mantemos posicionamento desfavorável a incorporação neste momento, aguardamos novos estudos mais robustos para reavaliação;
- Conselho Nacional de Saúde (CNS) mantém posição favorável à incorporação.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

UAT 148

IVOSIDENIBE PARA O TRATAMENTO DO COLANGIOCARCINOMA

PARTICIPAÇÃO SOCIAL

AUDIÊNCIA PÚBLICA Nº 51/2025 E CONSULTA PÚBLICA Nº 150/2025

38ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

25/03/2025

- **Protocolo:** Laboratórios Servier do Brasil Ltda
- **Proponente:** 2024.2.000233
- **Nº UAT:** 148
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Ivosidenibe (inibidor da enzima isocitrato desidrogenase 1 - IDH1)
- **Indicação de uso:** Monoterapia antineoplásica para o tratamento de pacientes adultos com colangiocarcinoma (CCA) localmente avançado ou metastático, com mutação no gene IDH1 R132 que foram tratados anteriormente com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica.
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol:** Esquemas quimioterápicos contemplados no âmbito da saúde suplementar.

- **Recomendação Preliminar:** Desfavorável, conforme Nota Técnica de Recomendação Preliminar – NTRP nº 4/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO, processo SEI 33910.002925/2025-48.

- **Motivação:**

Com base nos achados do estudo clínico de fase III ClarIDHy, no cenário do colangiocarcinoma (CCA) localmente avançado ou metastático com mutação IDH1, tratado anteriormente com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica, as evidências científicas sugerem que, em comparação com placebo, o ivosidenibe, uma terapia direcionada para a mutação IDH1, aumenta a sobrevida livre de progressão – SLP (alta certeza da evidência) em 1,3 meses (2,7 meses no grupo ivosidenibe versus 1,4 meses no grupo placebo).

Quanto à sobrevida global – SG, na análise primária, 10,3 meses no grupo ivosidenibe versus 7,5 meses no grupo placebo (uma diferença de 2,8 meses entre os grupos), sem significância estatística (baixa certeza da evidência). Na análise ajustada para o crossover, a SG no grupo placebo foi de 5,1 meses.

As evidências também apontam, com baixa certeza, que o medicamento pode estar associado a um aumento de qualidade de vida, embora existam incertezas sobre a significância clínica dos achados, e a um aumento do risco de eventos adversos graves (risco relativo – RR 1,47). Ademais, é incerto seu efeito na taxa de resposta completa (o baixo número de eventos impossibilitou a análise de estimativa de efeito).

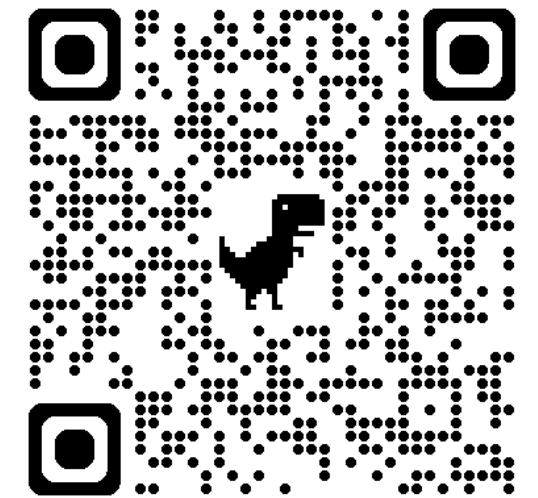
▪ **Motivação (continuação):**

É relevante atentar para a pequena magnitude dos efeitos relacionados aos desfechos de sobrevida e para as limitações do estudo ClarIDHy. Estas limitações são: a comparação com placebo; importante crossover (70,5% dos participantes do grupo placebo migraram para o grupo ivosidenibe) e perda de seguimento (85,5% do total de participantes); e estimativas afetadas por limitações metodológicas (alto risco de viés de performance, detecção e atrito) e imprecisão.

A citada magnitude dos efeitos da tecnologia refletiu nos resultados da avaliação econômica apresentada, que apontou uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 1,2 milhão por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ) e R\$ 884 mil por ano de vida ganho (AVG), considerando como comparador o placebo. Esses valores são altos, indicando que o custo de ivosidenibe por unidade de benefício clínico é significativo. Apesar de não haver, no âmbito da saúde suplementar, um limiar estabelecido para avaliar a custo-efetividade do medicamento proposto, a razão de custo-utilidade em questão é uma das maiores já apuradas entre todos os medicamentos antineoplásicos incorporados ao rol desde outubro de 2021, menor apenas do que o resultado de um medicamento que, entretanto, era dominante em relação ao seu principal comparador. Ademais, a análise de impacto orçamentário estimou um gasto, no cenário de incorporação da tecnologia, na ordem de R\$ 52,8 milhões acumulados em 5 anos (média anual de R\$ 10,6 milhões), para o atendimento a uma população média anual de 29 pacientes.

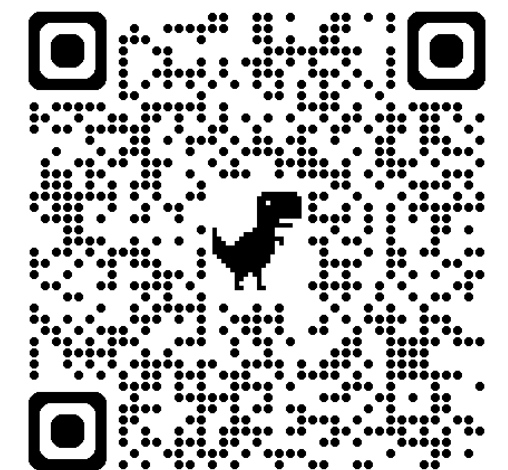
Consulta Pública nº 150/2025: Recebimento de contribuições da sociedade entre **06/02/2025 a 25/02/2025**. O dossiê do proponente, o estudo técnico elaborado pela ANS (Relatório de Análise Crítica - RAC), o relatório preliminar da COSAÚDE e a NTRP estão disponíveis para consulta na página da CP.

Link: [Consulta Pública nº 150 \(sítio institucional da ANS\)](#)



Audiência Pública nº 51/2025: Realizada em **26/02/2025**.

Link: [Audiência Pública nº 51 \(YouTube @ANSreguladoraoficial\)](#)





AUDIÊNCIA PÚBLICA Nº 51/2025



RESUMO DOS PRINCIPAIS TEMAS ABORDADOS NA AUDIÊNCIA PÚBLICA

- É uma doença rara, agressiva e com poucas opções de tratamento. Quanto as perdas de seguimento do estudo, a maioria das descontinuações foram por progressão da doença e óbito o que esperado devido a gravidade da doença e por se tratar de tratamento de segunda linha. As terapias alvo proporcionam ganhos superiores de sobrevida. Quanto a sobrevida global, a análise ajustada para o crossover é a que deve ser considerada para uma avaliação justa da eficácia do Ivosidenibe. Não há evidências robustas em relação ao FOLFOX em pacientes com mutação IDH.
- O estudo tem limitações metodológicas, mas devem ser consideradas as dificuldades para realização de estudos de ótima qualidade em doenças raras. Também há dificuldades para comparação com a quimioterapia com FOLFOX, que proporciona poucos benefícios. Há evidências que mostram que terapias alvo tem maior chance de sucesso que terapias inespecíficas. Iniciativas que limitem o acesso do paciente a novas tecnologias são negativas, pois geram aumento da judicialização.
- O medicamento teve recomendações favoráveis para incorporação/reembolso por outras agências internacionais, com negociação de preço. Não há limiar de custo-efetividade implementado no âmbito da saúde suplementar. A inviabilidade de discutir medidas de negociação de preço pode prejudicar o tratamento de pacientes que necessitam da medicação.

RESUMO DOS PRINCIPAIS TEMAS ABORDADOS NA AUDIÊNCIA PÚBLICA

- É uma doença rara, com grande carência de estratégias terapêuticas, especialmente em segunda linha. A medicina de precisão é o caminho do tratamento oncológico no mundo. Trata-se de droga oral, que traz conforto e muitas vantagens para os pacientes.
- Tecnologias para doenças raras usualmente estão associadas a um ICER mais elevado. Cria-se um viés sistemático quando se usa o ICER como balizador para tomada de decisão nesse cenário. Em outros países foram adotadas estratégias de negociação de preço para incorporação. O universo de pacientes é muito limitado.
- A magnitude dos desfechos não pode ser desconsiderada, é uma doença rara, agressiva e com mal prognóstico. Foi apresentada proposta de desconto visando reduzir a carga econômica das operadoras e apresentados novos resultados considerando a aplicação do desconto. Os novos resultados apontam para relevante economia em relação à proposta inicial.



CONSULTA PÚBLICA Nº 150/2025



VISÃO GERAL DAS CONTRIBUIÇÕES

❑ Quantidade de contribuições por tipo de opinião, antes da análise dos aportes:

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a incorporação	793	97,66
Concordo/Discordo parcialmente da incorporação	3	0,37
Discordo da incorporação	16	1,97
Total Geral	812	100

❑ Quantidade de contribuições por tipo de opinião, após análise dos aportes:

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a incorporação	794	94,20
Concordo/Discordo parcialmente da incorporação	1	0,12
Discordo da incorporação	16	1,97
Total	811	100

Obs.: Após análise qualitativa das contribuições: (i) uma contribuição classificada como “concordo com a incorporação” foi excluída, pois era teste; (ii) uma contribuição classificada com “discordo da contribuição” foi considerada como concordo; (iii) uma contribuição classificada como “concordo/discordo parcialmente da incorporação” foi reclassificada como “concordo com a incorporação” e (iv) uma contribuição classificada como “concordo/discordo parcialmente da incorporação” foi reclassificada como “discordo da incorporação”.

☐ Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	142	17,49
Profissional de saúde	133	16,38
Interessados no tema	112	13,79
Empresa/indústria	32	3,94
Paciente	31	3,82
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	30	3,69
Conselho profissional	12	1,48
Operadora	10	1,23
Entidade representativa de operadoras	3	0,37
Instituição acadêmica	3	0,37
Instituição de saúde	3	0,37
Prestador	3	0,37
Sociedade médica	3	0,37
Grupo/associação/organização de pacientes	2	0,25
Consultoria	1	0,12
Órgão governamental	1	0,12
Sociedade médica	3	0,37
Total Geral	812	100

Favorável à incorporação

- Câncer agressivo com poucas opções terapêuticas em estágios avançados.
- Única opção terapêutica específica para pacientes com mutação IDH1.
- Aumento da sobrevida livre de progressão e perfil de segurança adequado.
- Aumento do arsenal terapêutico para pessoas com opções de tratamento limitadas.
- Apesar do custo elevado, o benefício clínico justifica a incorporação.

Desfavorável à incorporação

- Custo elevado e impacto financeiro alto.
- Incertezas metodológicas e limitações do estudo comprometem a confiabilidade das evidências.
- Falta de acordo formal para fornecimento do teste genético.

❑ Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica):

▪ Concordam com a incorporação da tecnologia

“(...) Atingiu sobrevida livre de progressão de 2,7 meses x 1,4 meses em favor do IVO. Taxa de controle de doença de 43%. Sobrevida global do IVO foi de 10,3 meses x 7,5 meses a favor do IVO. Efeitos colaterais foram bem manejáveis.” - Profissional de saúde

“O colangiocarcinoma é um câncer agressivo, com poucas opções terapêuticas em estágios avançados. Em pacientes com mutação no gene IDH1 (presente em cerca de 13-14% dos casos), a progressão da doença leva a um prognóstico ainda mais desfavorável. (...) O estudo clínico ClarIDHy demonstrou que o medicamento reduz o risco de progressão da doença em 63%, melhora a sobrevida global (10,3 vs. 7,5 meses) e tem um perfil de segurança favorável. A quimioterapia padrão apresenta eficácia limitada após falha da primeira linha, tornando o Ivosidenibe a única alternativa específica para esses pacientes (...)” – Outros

(...) Ao considerar o ajuste para crossover (necessário, sob o ponto de vista ético, tendo em vista a paucidade de opções terapêuticas nesta fase da doença), a sobrevida global do grupo placebo foi de apenas 5,1 meses (HR para óbito com ivosidenibe: 0,49; IC 95%: 0,34-0,70). Além disso, os dados indicam que 32% das pessoas que utilizaram ivosidenibe permaneceram sem progressão após seis meses e 22% ainda estavam livres de progressão após um ano. Nenhum participante no grupo placebo manteve-se livre de progressão aos seis meses. Estes números mostram que, embora o benefício do ivosidenibe possa ser considerado modesto, ele representa um avanço significativo para um grupo de indivíduos que, de outra forma, não teria alternativas terapêuticas viáveis (...) - Profissional de saúde

❑ Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica):

▪ Concordam com a incorporação da tecnologia

“(…) com relação ao uso do placebo como comparador, apesar do uso de FOLFOX na prática clínica, não há evidências sólidas do seu uso para pacientes com colangiocarcinoma e mutação IDH1, gerando incertezas na análise. O estudo ABC-06, que avaliou o FOLFOX em câncer de vesícula biliar, apresenta limitações consideráveis, como a diversidade da população estudada e a ausência de estratificação molecular, reduzindo a aplicabilidade dos seus resultados. Além disso, o benefício em sobrevida mediana com FOLFOX foi modesto e associado a alta toxicidade, enquanto o ivosidenibe demonstrou um impacto mais significativo na sobrevida global (...) – Empresa/Indústria

“(…) é importante notar que a maioria dessas descontinuações foi devido à progressão da doença e óbito, o que é esperado devido à agressividade da doença e ao fato de se tratar de uma segunda linha de tratamento. Portanto, para considerar a verdadeira perda de seguimento, devemos focar nas saídas do estudo que não estão relacionadas à progressão da doença, evento adverso ou óbito, como "withdrawal of consent" (retirada do consentimento), "withdrawal by participant" (saída do participante) e outros motivos. Assim, pode-se concluir que foram 34 casos, no qual ocorreram a perda de seguimento, sendo 18 no grupo ivosidenibe e 15 no grupo placebo, representando um percentual total de 18% de perda de seguimento, e não 85,5% como apontado anteriormente.”- Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

❑ Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica):

▪ Discordam com a incorporação da tecnologia

“(...) as evidências científicas sugerem que, em comparação com o placebo, o ivosidenibe, aumenta a sobrevida livre de progressão em 1,3 meses. Quanto à sobrevida global, na análise ajustada para o crossover, verifica-se aumento de 5,2 meses a favor do tratamento ativo. Quanto a melhora da qualidade de vida, as evidências apontam incertezas.

Além do exposto anteriormente, é fundamental considerar certos fatores limitantes, tais como:

- **Incerteza sobre a taxa de resposta completa:** O estudo não conseguiu fornecer estimativas precisas sobre o impacto do ivosidenibe na taxa de resposta completa, uma vez que o número de eventos observados foi insuficiente para condução de análise estatística adequada;*
- **Magnitude dos efeitos nos desfechos de sobrevida:** A pequena magnitude dos efeitos observados nos desfechos de sobrevida, tanto na sobrevida livre de progressão quanto na sobrevida global, sugere que, apesar do benefício observado, os efeitos clínicos do medicamento podem ser limitados.*
- **Limitações metodológicas:** O estudo apresenta limitações que comprometem a robustez das suas conclusões. A comparação com placebo, o importante crossover e a significativa perda de seguimento.*
- **Riscos metodológicos e viés:** As estimativas também são comprometidas por limitações metodológicas, como o alto risco de viés de performance, detecção e de atrito, o que compromete a precisão das conclusões tiradas do estudo. (...) – Entidade representativa de operadoras*

❑ Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica):

▪ Discordam da incorporação da tecnologia

*(...) Avaliando as evidências disponíveis, encontramos apenas um estudo clínico de fase III ClarIDHy. **Esse estudo apresenta diversas limitações importantes, mas devemos destacar o comparador utilizado, placebo, quando o tratamento oferecido atualmente é um esquema de combinação de quimioterapia FOLFOX. Além disso, tivemos um importante crossover (70,5% dos participantes do grupo placebo migraram para o grupo ivosidenibe) com grande perda de seguimento (85,5% do total de participantes); estimativas afetadas por limitações metodológicas (alto risco de viés de performance, detecção e atrito) e imprecisão. Não foi identificada nenhuma comparação direta ou indireta oficial publicada na literatura que avaliasse ivosidenibe em comparação com a quimioterapia padrão.*** - Operadora

❑ Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica):

■ Análise

Trata-se de uma doença rara, com prognóstico desfavorável e com necessidades em saúde não atendidas.

Quanto ao estudo ClarIDHy, reiteram-se os achados do RAC para comparação do Ivosidenibe com placebo:

- As evidências sugerem que o Ivosidenibe aumenta a sobrevida livre de progressão – SLP (2,7 meses no grupo ivosidenibe versus 1,4 meses no grupo placebo, alta certeza da evidência), embora a magnitude do efeito deva ser considerada (diferença de 1,3 meses entre os grupos). Nenhum participante do grupo placebo estava livre de progressão da doença aos 6 meses ou mais de acompanhamento.
- Na análise primária, quanto ao desfecho sobrevida global – SG, foi observada diferença sem significância estatística, 10,3 meses no grupo ivosidenibe versus 7,5 meses no grupo placebo, diferença de 2,8 meses entre os grupos. Na análise ajustada para o crossover, a mediana de SG no grupo placebo foi de 5.1 meses (HR 0,49; IC 95% 0,34 a 0,70), então, diferença de 5,2 meses entre os grupos.
- Pode haver um aumento da qualidade de vida, mas há incertezas se os achados são clinicamente significativos (desfecho com baixa certeza da evidência).

❑ Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica):

Quanto ao estudo ClarIDHy, reiteram-se os achados do RAC para comparação do Ivosidenibe com placebo (continuação):

- Quanto à taxa de resposta completa, 2,4% (3/124) participantes do grupo ivosidenibe e nenhum (0/61) do grupo placebo apresentaram taxa de resposta objetiva, o baixo número de eventos impossibilitou a análise de estimativa de efeito.
- Em relação aos desfechos de segurança, o estudo ClarIDHy relatou uma taxa de eventos adversos graves de 35% no grupo ivosidenibe e de 23,7% no grupo placebo, sendo o mais frequente a ascite. Quaisquer eventos adversos foram semelhantes entre os grupos.

Segundo avaliação realizada no RAC, a certeza da evidência foi impactada pelas limitações metodológicas, como alto risco de viés performance, detecção e atrito, e pela imprecisão observada nos resultados de alguns desfechos. O desfecho SLP foi o único considerado como de alta certeza da evidência, porém a diferença observada entre os grupos ivosidenibe e placebo foi de um 1,3 meses. É importante destacar que a evidência considerada foi obtida em um estudo único estudo, e todas as informações disponíveis sobre os desfechos são em relação ao placebo, não a outras opções terapêuticas. A ausência de uma comparação direta com terapias já estabelecidas limita a capacidade de avaliar o benefício relativo do ivosidenibe em relação a outras opções disponíveis.

Cabe esclarecer que as questões manifestas na CP relacionadas à comparação com placebo, à perda de seguimento e à análise de sobrevida global ajustada para o crossover foram consideradas na avaliação, com atenção ao contexto de uma doença rara e com prognóstico desfavorável, e serão ponderadas na tomada de decisão, junto aos demais componentes do processo de ATS.

❑ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos):

■ Concordam com a incorporação

1. “(...) Nesse contexto, os Laboratórios Servier do Brasil **apresentaram previamente a publicação da recomendação preliminar um desconto linear de 10% na aquisição do ivosidenibe no cenário de incorporação**, reforçando o compromisso com o equilíbrio econômico do setor e garantindo que os pacientes tenham acesso contínuo ao tratamento de forma financeiramente mais viável. Essa iniciativa não apenas amplia as oportunidades de tratamento, mas também fortalece a sustentabilidade do sistema como um todo. Diante disso, **todas as avaliações econômicas submetidas para a incorporação do ivosidenibe no tratamento de CCA e com mutação IDH1 foram revisadas, considerando o novo preço com o desconto aplicado**. Nos tópicos a seguir, apresentamos os resultados detalhados das análises de custo-efetividade e impacto orçamentário, e solicitamos a reavaliação do parecer preliminar da ANS. (...) O custo mensal atualizado ficou em R\$ 94,304,84 e o custo considerando a média de tratamento foi de R\$ 621.981,43. (...). **RCUI (R\$ / AVAQ ganho): R\$ 1.157.423. RCEI (R\$ / AV ganho): R\$ 795.945.** (...) A AIO no cenário base utilizando apenas o custo de aquisição do tratamento, resultou em um impacto de aproximadamente R\$ 5,3 milhões no primeiro ano após a incorporação, atingindo R\$ 12,8 milhões no quinto ano. **A média do impacto orçamentário incremental ao longo dos 5 anos foi de R\$ 9 milhões.** (...)” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

❑ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos):

■ Concordam com a incorporação

2. *“Devido aos argumentos metodológicos e clínicos apresentados anteriormente, os **resultados do ABC-06 (LAMARCA, PALMER, et al., 2021)** não são diretamente aplicáveis a pacientes com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático e com mutação IDH1, tornando o FOLFOX uma opção menos adequada como comparador para essa população específica, o que iria reduzir o nível de evidência em uma comparação indireta, trazendo um aumento relevante de incertezas e de imprecisão técnica para essa comparação. E, portanto, inadequado para basear a tomada de decisão. A **escolha do placebo como comparador torna a análise de impacto orçamentário mais conservadora**. Isso ocorre porque o placebo, por definição, não envolve nenhum custo direto de aquisição, ao contrário do FOLFOX que inclui o custo de aquisição dos medicamentos, diminuindo a magnitude do impacto final acumulado. (...).”* – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada
3. *“A **Saúde Suplementar é um mercado heterogêneo, sim. Porém, mais que isso, ele é também altamente concentrado**. Apenas 215 operadoras são responsáveis por 90% das vidas cobertas. Dessa concentração, **podemos inferir que os 28 pacientes anuais da população elegível estarão majoritariamente distribuídos por probabilidade entre operadoras com mais de 1 milhão de vidas em suas carteiras**. Ou seja, considerando as 215 operadoras, **a maioria não teria sequer um paciente anual**. Os pacientes estariam distribuídos com alta probabilidade entre algumas operadoras com mais de 1 milhão de vidas em sua carteira, e portanto, com capacidade econômica suficiente para diluir esses custos de exceção em sua estrutura. Desta forma, a incorporação do ivosidenibe é não apenas viável, mas também gerenciável sem comprometer o equilíbrio econômico do sistema.”* – Empresa/indústria

❑ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos):

■ Discordam da incorporação

1. *“A incorporação do ivosidenibe no Rol pode comprometer a sustentabilidade do sistema de saúde suplementar. **A avaliação econômica apresentada pelo proponente indicou uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 1.285.673 por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ) e R\$ 884.141 por ano de vida ganho. Embora não exista um limiar de custo-efetividade específico para doenças ultra raras, adotar um medicamento com esta RCEI pode ser extremamente prejudicial para a sustentabilidade do sistema de saúde.** Além disso, nas análises de sensibilidade, observou-se um grande impacto da incerteza em relação ao ganho de sobrevida com o ivosidenibe na RCEI, assim como uma significativa incerteza quanto ao ganho de AVAQ nas análises de sensibilidade probabilística. Além dos pontos abordados na avaliação econômica, **o impacto orçamentário esperado para a saúde suplementar é extremamente alto (acima de R\$ 40 milhões) para tratar cerca de 60 pacientes em 5 anos, o que torna a implementação do ivosidenibe inviável,** especialmente para operadoras de saúde menores. Por fim, há um grande risco de implementação e difusão inadequada, uma vez que os critérios de interrupção de tratamento não estão especificados na DUT proposta, e não há um acordo formal sobre o fornecimento do teste genético por parte do proponente.”* - Entidade representativa de operadoras

❑ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos):

■ Análise

A avaliação de custo-utilidade originalmente apresentada pelo proponente, utilizando modelagem de Markov e sobrevida particionada, indicou que o tratamento proporcionou ganhos de efetividade em comparação com o placebo, com um aumento de 0,50 AVAQ e 0,72 AVG. Considerando os custos incrementais estimados, a RCUI foi de R\$ 1,2 milhão por AVAQ e R\$ 884 mil por AVG, a partir da perspectiva da saúde suplementar. No entanto, as incertezas associadas ao modelo demandam uma abordagem mais rigorosa para garantir a validade e aplicabilidade dos resultados obtidos.

Em relação ao impacto orçamentário, a análise então realizada pelos pareceristas introduziu um novo comparador, a associação de carboplatina e cisplatina, sendo ajustadas suas expectativas quanto à aceitação do Ivosidenibe, projetando um incremento de 25% ao ano, com uma taxa de adoção de 95% no quinto ano. Considerando uma maior difusão do Ivosidenibe e incorporação de diagnóstico genético, o impacto orçamentário incremental em 5 anos foi estimado em R\$ 54.678.191,66 (média anual de R\$ 10.935.638,33) para uma média de 29 pacientes elegíveis ao ano.

Quanto à oferta de desconto no preço da tecnologia, além da contribuição encaminhada via Consulta Pública, a Secretaria Executiva da Cosaúde recebeu ofício da empresa farmacêutica detentora do registro em que estabelece um *“compromisso público para um desconto linear de 10% (dez por cento) durante 10 (dez) anos a partir do início da vigência da incorporação, sobre o preço de fábrica CMED aplicável ao ivosidenibe, a ser oferecido a todas as operadoras de planos de saúde suplementar, independentemente do porte e número de beneficiários, exceção feita nos casos de judicialização”*. A correspondência, datada de 24 de janeiro de 2025, foi divulgada para todas as instituições membros da Cosaúde.

❑ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos):

■ Análise

Considerando-se a redução de 10% no preço de ivosidenibe, o impacto orçamentário incremental seria estimado em R\$ 9.491.115,61 em média ao ano, no horizonte temporal de cinco anos, ou R\$ 9.686.113,50 se for considerado o custo do diagnóstico genético. Cabe ressaltar que o preço estabelecido no âmbito da CMED, sem descontos, é o parâmetro oficial adotado pela ANS para a realização de estimativas econômicas por ser aplicável ao país como um todo e permitir a comparabilidade entre diferentes tecnologias, numa perspectiva conservadora.

Já no que diz respeito ao uso de comparadores, o proponente utilizou placebo, referenciado como o melhor tratamento de suporte (BSC), devido à ausência de terapias direcionadas para essa subpopulação específica no Brasil. Ainda segundo o proponente, embora o FOLFOX tenha mostrado algum benefício em estudos, ele não foi incluído devido à falta de comparações diretas com ivosidenibe e limitações metodológicas nos estudos existentes.

Os pareceristas, por sua vez, consideram que a análise baseada em placebo deve ser interpretada com cautela, especialmente em termos de validação externa e aplicabilidade prática dos resultados. Ademais, os pareceristas propõem a comparação com outras terapias ativas, como a quimioterapia ou tratamentos paliativos mais intensivos, para que seja fornecida uma visão mais realista e completa dos benefícios clínicos e dos custos associados ao ivosidenibe.

❑ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos):

■ Análise

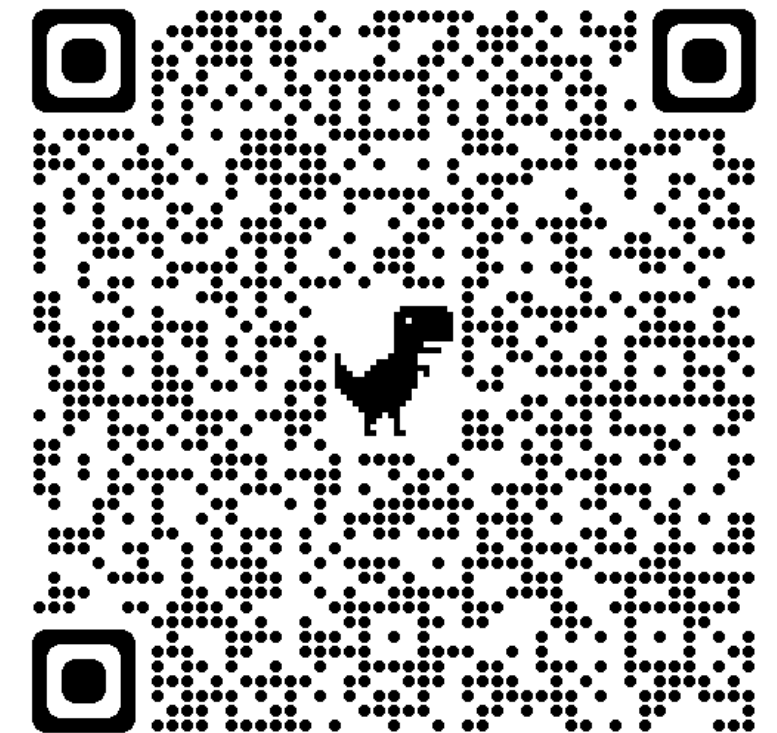
No entanto, é válida a contribuição que a análise econômica que não considera quimioterapia é mais conservadora em questão de custos. Além disso, como o custo relativo da quimioterapia é pequeno em relação ao ivosidenibe, a sua inclusão tem pouco efeito prático no impacto orçamentário estimado.

Por fim, sobre a distribuição da população elegível entre operadoras, ainda que algumas operadoras tenham maior capacidade de absorção, a decisão de incorporação deve levar em conta o impacto sobre o conjunto do setor, possibilitando uma previsibilidade de custos para todas as operadoras, independentemente do seu porte.

O conteúdo integral do relatório de consulta pública, bem como a planilha de contribuições, estão disponíveis para consulta no site institucional da ANS dedicado à apresentação das consultas públicas encerradas. Nesta página, deverá ser localizada a CP de interesse para acesso à documentação.

Consultas Públicas encerradas:

<https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/consultas-publicas-encerradas>





DISQUE ANS
0800 701 9656



Formulário eletrônico
www.gov.br/ans



Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS



Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105



[ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)



[@ANS_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)



[company/ans_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)



[@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)



[ansreguladoraoficial](https://www.youtube.com/ansreguladoraoficial)

38ª Reunião Técnica da COSAÚDE**25/03/2025**

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANA LÚCIA SILVA MARÇAL PADUELLO	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
3	ANDREIA APARECIDA OLIVEIRA BESSA	FEBRARARAS
4	ANETE MARIA GAMA	ANS
5	ANNA PAULA NASCIMENTO DE SOUSA	ANS
6	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
7	ANTONIO PAZIN FILHO	CNI NATS FMRP USP
8	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
9	CARLA CRISTINA DAS NEVES GRILO	ANS
10	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
11	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	C6FEN
12	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
13	CASSIO IDE ALVES	CASSIO IDE ALVES
14	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
15	CLÁUDIO ABRAHÃO DO AMARAL	ABRA - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASMÁTICOS

16	CRISTIANE SEDLMAYER DE SANTI	CRISTIANE SEDLMAYER DE SANTI
17	CRISTINA GAMA	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
18	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
19	CRISTINA NOBUKO ONO	ANS - AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
20	DANIEL BARAUNA	CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS - CMB
21	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - NÚCLEO DE DEFESA DO CONSUMIDOR DA DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
22	FABIANA SANTIAGO	ELI LILLY
23	FELIPE UMEDA VALLE	CAECS/ANS
24	FLAVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS
25	FRANCISCO JOSÉ DE FREITAS LIMA	UNIMED
26	GUSTAVO FAIBISCHEW PRADO	SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA
27	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
28	ISABELLA VASCONCELLOS DE OLIVEIRA	UNIDAS
29	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
30	JOÃO HENRIQUE VOGADO ABRAHÃO	CONASS - CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE
31	JORGE VAZ PINTO NETO	ABHH - AMB
32	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL
33	MARIA CECÍLIA JORGE BRANCO MARTINIANO DE OLIVEIRA	AFAG ASSOCIAÇÃO FAMILIARES, AMIGOS E PESSOAS COM DOENÇAS GRAVES, RARAS E DEFICIÊNCIAS
34	MARIA DE FÁTIMA TORRES FARIA VIEGAS	MTE
35	MARIANA MICHEL BARBOSA	UNIMEDBH

36	MIRIAN CARVALHO LOPES	ANS
37	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
38	PEDRO MAZILIO CORTEZ TOLEDO	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA (ABRALE)
39	ROGÉRIO HOEFER	CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA
40	RÔMULO BEZERRA MARQUES	FEBRARARAS- FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE DOENÇAS RARAS
41	ROMULO MARQUES	FEBRARARAS
42	SIDNEY RAFAEL DAS NEVES	SIDNEY RAFAEL DAS NEVES
43	SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BRASIL/UNIMED BH
44	SIMONE ASSUMPÇÃO PEROBA	CNC
45	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE
46	TIAGO ELIAS HEINEN	SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA
47	VÂNIA CRISTINA DOS SANTOS TAVARES	ANS
48	WALACE DIAS FREITAS	MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO E ASSISTÊNCIA SOCIAL, FAMÍLIA E COMBATE À FOME (MDS).