Relatório Preliminar da COSAÚDE – Ivosidenibe para tratamento de pacientes adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático, com mutação no gene IDHI R132 e tratados anteriormente com pelo menos uma linha de terapia sistêmica (UAT 219)

No dia 20 de outubro de 2026, no 1º dia da 56ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o ivosidenibe para tratamento de pacientes adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático, com mutação no gene IDHI R132 e tratados anteriormente com pelo menos uma linha de terapia sistêmica.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da da Lei 9656/1998, 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).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente **LABORATORIOS SERVIER DO BRASIL LTDA**, seguida da apresentação de contrapontos por representantes da **Confederação Nacional das Cooperativas Médicas (Unimed do Brasil)** e da Associação Médica Brasileira (AMB) e do Relatório de Análise Crítica pela ANS.

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 se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- A Associação Médica Brasileira (AMB) endossa a posição da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica SBOC e é favorável à incorporação da UAT 219 – Ivosidenibe;

- A Confederação Nacional das Cooperativas Médicas (Unimed do Brasil) apoiada em suas próprias análises e em concordância com as análises da ANS recomenda preliminarmente contra a incorporação de ivosidenibe conforme solicitado pelo demandante. A incerteza a respeito de benefícios e riscos e o alto custo do tratamento desaconselham sua incorporação ao Rol. O desconto oferecido pela fabricante de 36,4% ainda não foi suficiente para tornar o ivosidenibe custo-efetivo visto os benefícios comprovados em SLP terem sido de baixa magnitude (incremento de pouco mais de um mês na SLP);

- Confederação das Santas Casas de Misericórdia, Hospitais e Entidades Filantrópicas (CMB), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Associação Brasileira de Planos Odontológicos - Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOG) acompanham posição desfavorável da Unimed do Brasil;

- A Associação Brasileira de Saúde Coletiva (Abrasco) se manifesta contrariamente à incorporação nesse momento;

- O Conselho Federal de Farmácia (CFF) e o Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) endossam a posição da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica SBOC e é favorável à incorporação da UAT 219 – Ivosidenibe;

- A Biored Brasil e o Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional (COFFITO) são favoráveis à incorporação da UAT 219 – Ivosidenibe;

- Confederação Nacional da Indústria (CNI) - Considerando-se que se trata de doença ultrarrara, cuja população é desassistida no tocante a opção terapêutica, ainda que com qualidade de evidência de moderada a muito baixa e com RCUI e RCEI bastante elevadas. Que o impacto orçamentário, em termos absolutos é pequeno ao longo do período de cinco anos, podendo ser revertido em benefícios aos pacientes assistidos. Que o demandante se compromete a arcar com os custos e a logística na realização do teste genético para identificação de pacientes elegíveis ao tratamento. Recomenda-se a incorporação;

- A Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (Fenaseg/Fenasaúde) acompanha a manifestação da Unimed do Brasil e reforça, mesmo com a aplicação do desconto, a elevada RCEI e a baixa diferença na magnitude nas medianas de sobrevida global e livre de progressão;

- Conselho Federal de Odontologia (CFO) - Considerando que a tecnologia em análise se refere ao tratamento medicamentoso oncológico de pacientes com colangiocarcinoma e não possui interface direta com a área de atuação da Odontologia, o Conselho Federal de Odontologia entende que a avaliação quanto à eficácia clínica, segurança e custo-efetividade do ivosidenibe deve ser fundamentada prioritariamente nas evidências científicas disponíveis e nas manifestações das sociedades médicas e entidades técnicas diretamente relacionadas à área oncológica. O CFO reconhece a relevância dos novos elementos apresentados nesta rodada de avaliação, incluindo as evidências adicionais, a revisão das condições econômicas da proposta e as recomendações das entidades especializadas, e considera importante que tais informações sejam devidamente ponderadas pela ANS no processo decisório. Dessa forma, o Conselho Federal de Odontologia acompanha a discussão e registra sua contribuição institucional, sem emitir

posicionamento técnico específico favorável ou contrário à incorporação da tecnologia, por se tratar de matéria predominantemente relacionada à assistência médica oncológica;

- Associação Brasileira de Planos de Saúde/Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (ABRAMGE/Sinamge) - após apresentações permanecem dúvidas sobre ganho real de sobrevida em comparação indireta com tratamento ativo e custo pela magnitude do benefício clínico (SLP - 1,3 M SG 2,7 M). Existem dúvidas relevantes sobre o ganho de qualidade de vida nesse tempo o que faz com que nossa manifestação inicial seja desfavorável a incorporação, aguardando novos dados da participação social ampliada.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

UAT 219 - Ivosidenibe

Indicação de uso: Tratamento de pacientes adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático, com mutação no gene *IDH1* R132 e tratados anteriormente com pelo menos uma linha de terapia sistêmica

Reunião nº 56 do COSAÚDE
20/10/2026

SERVIER
moved by you

Conflitos de Interesse

Dr. Mauro Daniel Spina Donadio

Médico Oncologista

De acordo com a resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1595/2000 e Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA nº 96/2008, eu declaro que:

Tipo de vínculo	Instituição
Patrocínio de transporte e/ou hospedagem em Congressos	Roche, Merck, Servier, AstraZeneca
Patrocínio em estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria	Libbs, Servier, Amgen, Agenus
Ser conferencista / palestrante em eventos patrocinados pela indústria	Amgen, Servier, BMS, Novartis, Ipsen, Pfizer, Daiichi, AstraZeneca, Knight, MSD
Preparo de textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria	Libbs, Ipsen

Juliana Festa

Head de Market Access

Laboratórios Servier do Brasil

Tipo de vínculo	Instituição
Funcionário	Laboratórios Servier do Brasil

SERVIER
moved by you

Colangiocarcinoma (CCA)

Neoplasia ultrarrara* e agressiva dos ductos biliares, com prognóstico desfavorável[1-5]

EPIDEMIOLOGIA

5,78 casos/100 mil habitantes
Incidência de tumores hepáticos no Brasil[1#]

15% correspondem a CCA[2-3]

Estimativa derivada dos dados epidemiológicos disponíveis

~0,43 casos de CCA/50 mil habitantes**

DIAGNÓSTICO TARDIO

65%

dos pacientes são diagnosticados em estágio avançado[4]

SOBREVIDA LIMITADA

2 a 3%

Sobrevida global relativa em cinco anos na **doença metastática**[5]

*Doença Ultrarra: que afeta <1 por 50 mil habitantes[6].
Número de casos em cada ano do triênio de 2026 a 2028.
**Estimativa de CCA: 5,78 × 15% = 0,86 casos/100 mil habitantes = 0,43 casos/50 mil habitantes.

CCA: colangiocarcinoma.

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2026: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/17914/1/Estima2026_completo%20%281%29.pdf. Acesso em: 05/03/2026; 2. KHAN, Shahid A.; TAVOLARI, Simona; BRANDI, Giovanni. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. Liver International, v. 39, p. 19-31, 2019; 3. BANALES, Jesus M. et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nature reviews Gastroenterology & hepatology, v. 17, n. 9, p. 557-588, 2020; 4. VALLE, Juan W. et al. New horizons for precision medicine in biliary tract cancers. Cancer discovery, v. 7, n. 9, p. 943-962, 2017; 5. American Cancer Society (ACS). Survival rates for bile duct cancer. Disponível em: https://www.cancer.org/cancer/types/bile-duct-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-by-stage.html. Acesso em: 13/10/2026., 202; 6. Harari S, Humbert M. Ultra-rare disease: an European perspective. European Respiratory Review. 2020 Jun 30;29(156):200195. doi:10.1183/16000617.0195-2020.

SERVIER
moved by you

Jornada de tratamento do CCA



Fluxograma adaptado das referências 1-3.

SBOC 2026: ivosidenibe recomendado na 2ª linha para CCA com IDH1 mutado (NE alto / FR forte).[3]

CCA: colangiocarcinoma; FOLFOX: ácido folínico, 5-fluorouracila e oxaliplatina; SBOC: Sociedade Brasileira Oncologia Clínica; IDH1: isocitrato desidrogenase 1; NE: nível de evidência; FR: força de recomendação.

Este fluxograma é de elaboração própria, e tomou como referência as diretrizes do ESMO e NCCN. A depender da presença da mutação, outros podem ser considerados na jornada de tratamento do paciente com CCA localmente avançado/metastático.

1. VOGEL, A. et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer. ESMO open, v. 10, n. 1, p. 104003, 2025; 2. NCCN Guidelines. Biliary Tract Cancers – v 1.2026. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf. Acesso em: 24/06/2026; 3. SBOC. Diretrizes de tratamentos oncológicos - tumores do trato gastroinstestinal superior - Vias biliares. Disponível em: https://2026.sboc.org.br/diretrizes-

SERVIER
moved by you

Jornada de tratamento do CCA



Fluxograma adaptado das referências 1-3.

SBOC 2026: ivosidenibe recomendado na 2ª linha para CCA com IDH1 mutado (NE alto / FR forte).[3]

Única terapia-alvo recomendada pela SBOC com NE alto e FR forte em 2ª linha para CCA.[3]

CCA: colangiocarcinoma; FOLFOX: ácido folínico, 5-fluorouracila e oxaliplatina; SBOC: Sociedade Brasileira Oncologia Clínica; IDH1: isocitrato desidrogenase 1; NE: nível de evidência; FR: força de recomendação.

Este fluxograma é de elaboração própria, e tomou como referência as diretrizes do ESMO e NCCN. A depender da presença da mutação, outros podem ser considerados na jornada de tratamento do paciente com CCA localmente avançado/metastático.

1. VOGEL, A. et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer. ESMO open, v. 10, n. 1, p. 104003, 2025; 2. NCCN Guidelines. Biliary Tract Cancers – v 1.2026. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf. Acesso em: 24/06/2026; 3. SBOC. Diretrizes de tratamentos oncológicos - tumores do trato gastroinstestinal superior - Vias biliares. Disponível em: https://2026.sboc.org.br/diretrizes-

SERVIER moved by you

CCA avançado: necessidade médica e relevância do perfil molecular após a 1ª linha de tratamento

FOLFOX
Independente de alteração molecular

Estudo ABC-06[1]

- **SG:** 6,2 meses (FOLFOX + suporte ativo) vs. 5,3 meses (Suporte ativo isolado) - HR 0,69 (IC 95%: 0,50-0,97); p=0,03[1]
- **População do estudo**: incluiu diferentes tumores do trato biliar.
- **Seleção molecular**: pacientes não foram selecionados conforme alterações moleculares acionáveis.
- **Contexto geográfico**: estudo conduzido no Reino Unido.

O perfil molecular pode orientar o

TERAPIA ALVO

- **CCA é uma doença molecularmente heterogênea[2]**
- **Identificação da mutação *IDH1*** permite oferecer uma terapia direcionada para aproximadamente 20% dos pacientes, viabilizando uma abordagem de medicina de precisão[2]

CCA: colangiocarcinoma; FOLFOX: ácido folínico, 5-fluorouracila e oxaliplatina; IDH1: isocitrato desidrogenase 1; SG: sobrevida global; IC: intervalo de confiança; HR: hazard ratio.
1. LAMARCA, A. et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. The Lancet Oncology, v. 22, n. 5, p. 690-701, 2021; 2. SALATI, M. et al. IDH Signalling Pathway in Cholangiocarcinoma: From Biological Rationale to Therapeutic Targeting. Cancers (Basel), v. 12, n. 11, p. 3310, 2020

SERVIER
moved by you

Diretrizes nacionais e internacionais recomendam ivosidenibe para pacientes elegíveis com CCA *IDH1* mutado[1-3]

ALINHAMENTO ENTRE DIRETRIZES

ESMO[1]

ATUALIZAÇÃO 2025

Categoria I, A

Prática padrão sustentada por evidência robusta.

NCCN[2]

VERSÃO 1.2026

Categoria 1

Evidência de alto nível e consenso uniforme.

SBOC[3]

NOVO NA RESSUBMISSÃO

Evidência alta
Recomendação forte

Recomendação nacional para CCA *IDH1* mutado em 2ª linha.

População alvo para a tecnologia em saúde

CCA localmente avançado ou metastático → Mutação *IDH1* confirmada → Pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica

CCA: colangiocarcinoma; ESMO: European Society for Medical Oncology; IDH1: isocitrato desidrogenase 1; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; SBOC: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica.

1. VOGEL, A. et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer. ESMO open, v. 10, n. 1, p. 104003, 2025; 2. NCCN Guidelines. Biliary Tract Cancers – v 1.2026. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf. Acesso em: 24/06/2026; 3. SBOC. Diretrizes de tratamentos oncológicos - tumores do trato gastroinstestinal superior - Vias biliares. Disponível em: https://2026.sboc.org.br/diretrizes-publicas/. Acesso em: 24/06/2026.

SERVIER moved by you

Evidências Científicas

SERVIER
moved by you

Revisão sistemática da literatura: pergunta de pesquisa

Pergunta: Em pacientes com **CCA localmente avançado ou metastático com mutação *IDH1* R132**, que foram previamente tratados com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica, o uso de ivosidenibe na dose diária total de 500 mg, é eficaz e seguro?

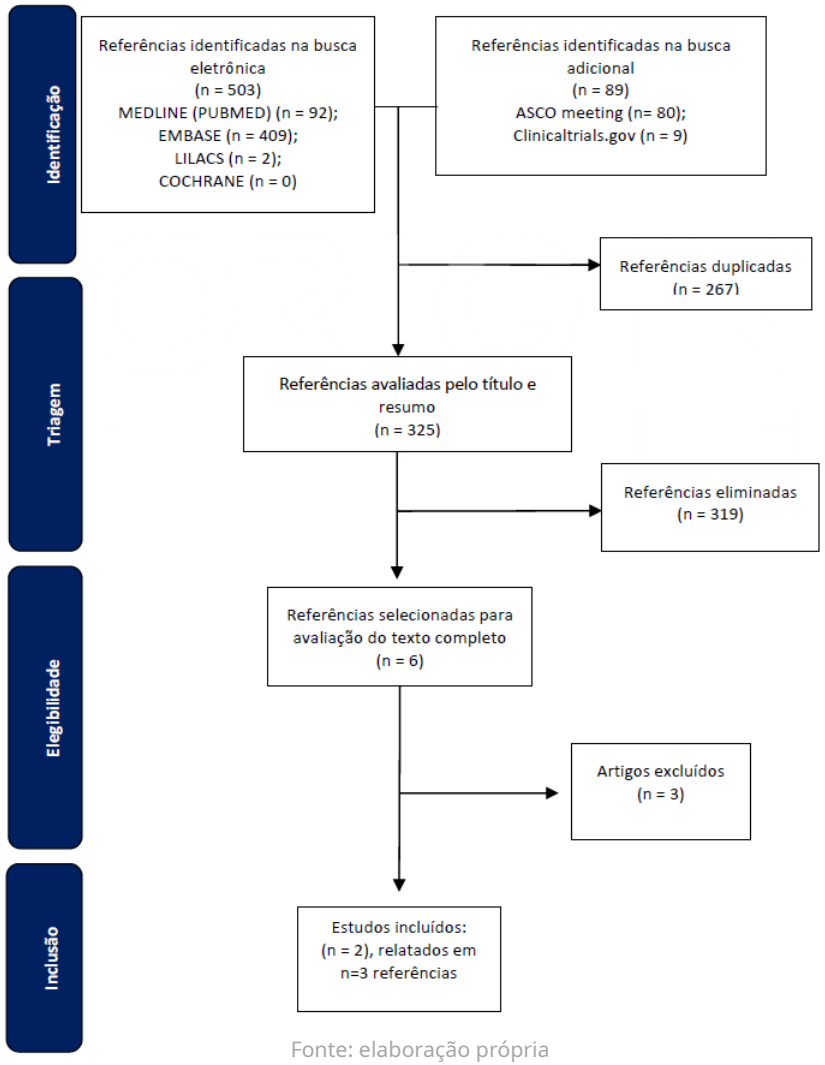
P – População	Adultos com CCA localmente avançado ou metastático, com mutação no gene *IDH1* R132 que foram previamente tratados com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica
I – Intervenção	Ivosidenibe 500 mg.
C – Comparação	Placebo, nenhum tratamento, ou tecnologias constantes no rol da ANS, incluindo quimioterapias
O – Desfechos (*outcomes*)	Primários: SLP, SG, eventos adversos graves Secundários: Quaisquer eventos adversos, qualidade de vida, taxa de resposta tumoral completa
T- Tipo de Estudo	Ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos que avaliem ivosidenibe em segunda ou posteriores linhas de tratamento.

Fonte: elaboração própria

CCA: colangiocarcinoma; IDH1: isocitrato desidrogenase 1; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global.

SERVIER
moved by you

Revisão sistemática: evidências clínicas identificadas



Fonte: elaboração própria

A revisão identificou 2 estudos elegíveis, reportados em 3 referências

Ensaio Clínico Randomizado ClarIDHy[1,2]

Evidência de Mundo Real
Niger, 2025[3]

Slide descritivo do dossiê submetido para o Rol da ANS
n: número.
1. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020;21(6):796-807. 2. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation. JAMA Oncol. 2021 Nov 1;7(11):1669. 3. NIGER, A. et al. Ivosidenib for IDH1-Mutant Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Insights From a Multicenter Real-World Study. Liver International, v. 45, n. 9, 2025.

SERVIER moved by you

ClarIDHy: estudo de fase 3 em CCA avançado com mutação *IDH1*[1]

Randomizado, multicêntrico, internacional, duplo-cego e controlado por placebo

Ensaio Clínico ClarIDHy

Critérios de elegibilidade[1]

- ≥18 anos de idade
- Diagnóstico histológico confirmado de CCA
- *Status* da mutação *IDH1* centralmente confirmado por NGS
- ECOG PS 0-1
- 1-2 linhas de terapia prévia (≥1 regime contendo gencitabina ou 5-FU)
- Doença mensurável por RECIST v1.1
- Função hematológica, hepática e renal adequadas

2:1
n=185

Ivosidenibe[1]
500 mg/dia VO em ciclos contínuos de 28 dias (± 2 dias)

Placebo[1]

Cruzamento permitido se progressão radiográfica da doença (“crossover”)

Desfecho primário[1]

SLP (por IRC central com base na avaliação do RECIST)

Desfechos secundários[1]

- SG
- Taxa de resposta global por RECIST
- Duração da resposta e tempo para resposta
- SLP (avaliação do investigador)
- Farmacocinética e farmacodinâmica
- QoL por EORTC
- Segurança

Fluxograma adaptado de referência 1

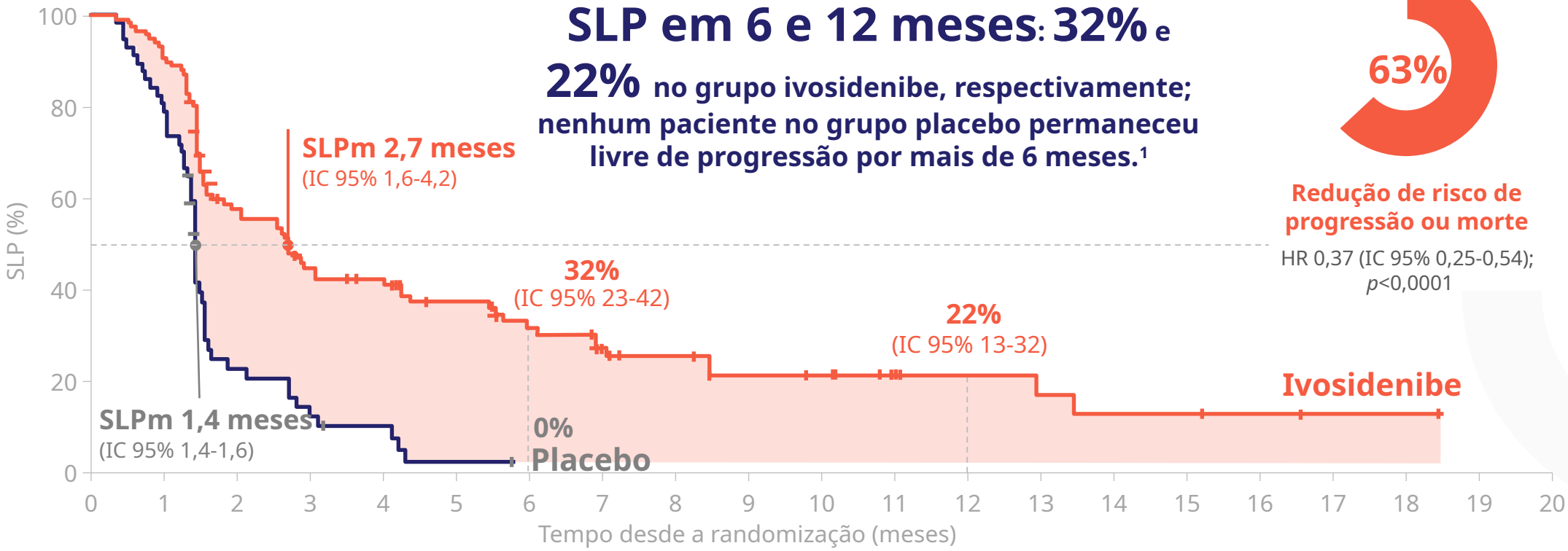
5-FU: 5-fluorouracila; CCA: colangiocarcinoma; ECR: ensaio clínico randomizado; ECOG PS: performance status do *Eastern Cooperative Oncology Group*; EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; IDH1: isocitrato desidrogenase 1; IRC: comitê de revisão independente; NGS: sequenciamento de nova geração; QoL: qualidade de vida; RECIST: critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; VO: via oral.

1. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, *et al.* Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020;21(6):796-807.

SERVIER
moved by you

Ivosidenibe: ganho significativo em SLPm com redução de 63% no risco de progressão ou morte[1]

Ensaio Clínico ClarIDHy



63%

Redução de risco de progressão ou morte

HR 0,37 (IC 95% 0,25-0,54); *p*<0,0001

Gráfico adaptado de referência 1.

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; SLPm: sobrevida livre de progressão mediana; SLP: sobrevida livre de progressão.

1. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, *et al.* Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020;21(6):796-807.

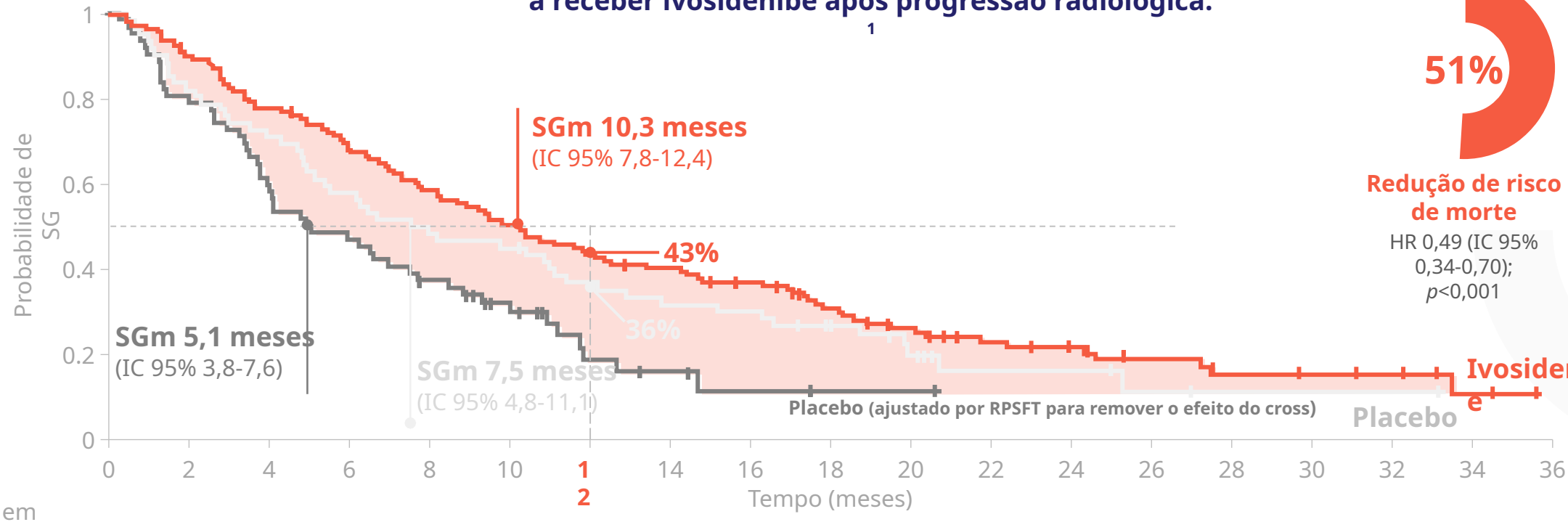
SERVIER
moved by you

Após ajuste pelo crossover, ivosidenibe apresentou redução de 51% no risco de morte[1]

Análise ajustada de sobrevida global

Ensaio Clínico ClarIDHy

70% dos pacientes do grupo placebo passaram a receber ivosidenibe após progressão radiológica.[1]



51%

Redução de risco de morte

HR 0,49 (IC 95% 0,34-0,70); *p*<0,001

Número em risco																		
Ivosidenibe	126	113	97	85	72	62	53	48	42	32	25	18	14	10	7	6	5	2
Placebo	61	50	43	35	29	27	21	18	17	12	8	4	4	2	1	1	1	
Placebo (ajustado para RPSFT)	61	49	37	29	21	14	6	4	2	1	1							

Gráfico adaptado de referência 1.

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; RPSFT: modelo estrutural de tempo de falha com manutenção da ordem; SGm: sobrevida global mediana ; SG: sobrevida global.

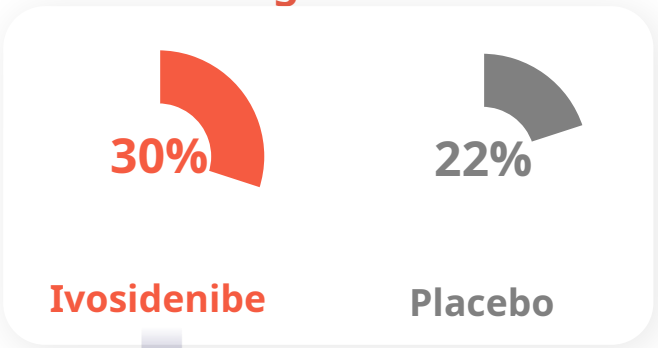
1. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, *et al.* Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation. JAMA Oncol. 2021 Nov 1;7(11):1669.

SERVIER moved by you

ClarIDHy: baixa frequência de eventos adversos graves relacionados ao tratamento com ivosidenibe[1,2]

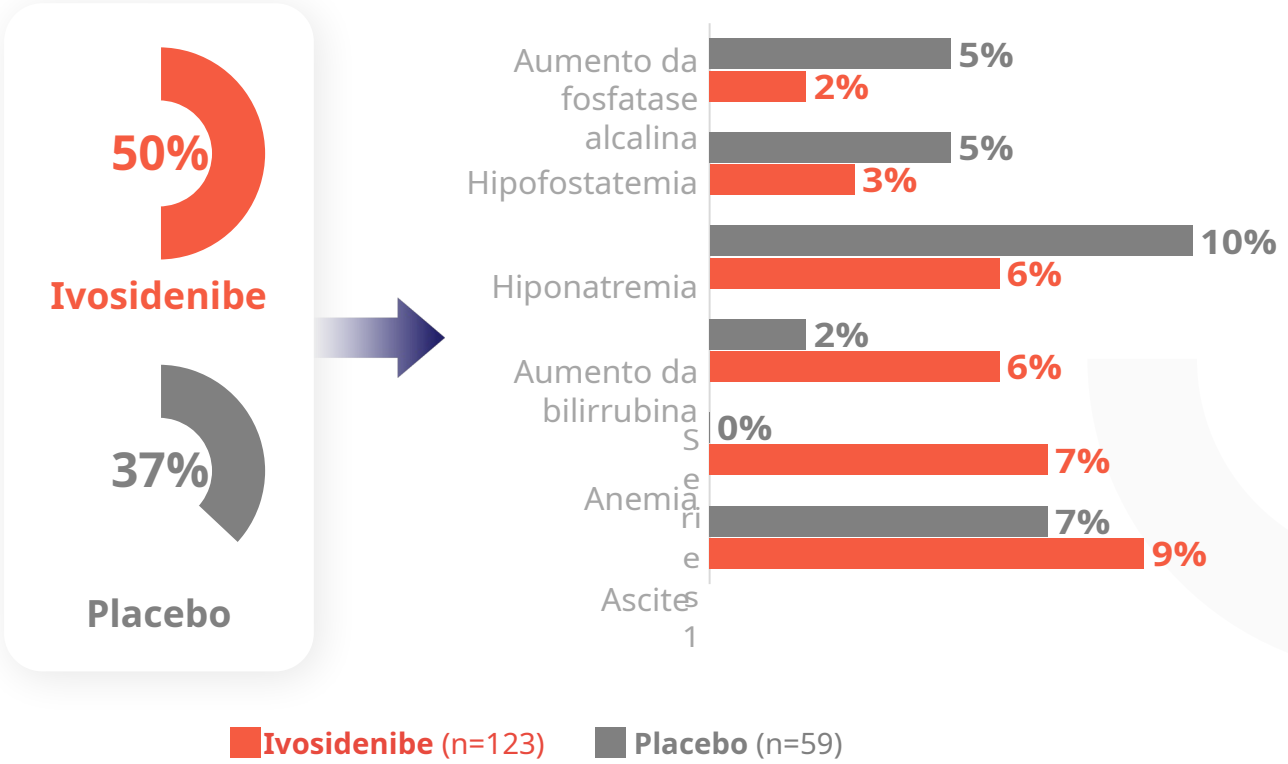
Ensaio Clínico ClarIDHy

EAs graves[1]



Adaptado de referência 1.

EAs grau ≥ 3 (≥ 5% dos pacientes)[2]



Adaptado de referência 2.

Não houve óbitos relacionados ao tratamento[1,2]

EAs: eventos adversos

1. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, *et al.* Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020;21(6):796-807.; 2. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, *et al.* Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. JAMA Oncol. 2021;7(11):1669-77.

SERVIER moved by you

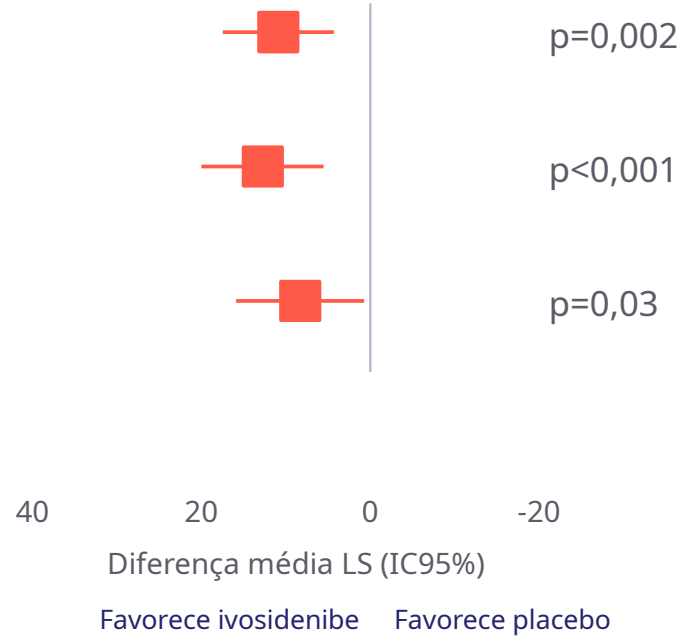
Qualidade de vida: diferenças em favor do ivosidenibe em domínios específicos[1]

Ensaio Clínico ClarIDHy

Seleção dos domínios com p<0,05.

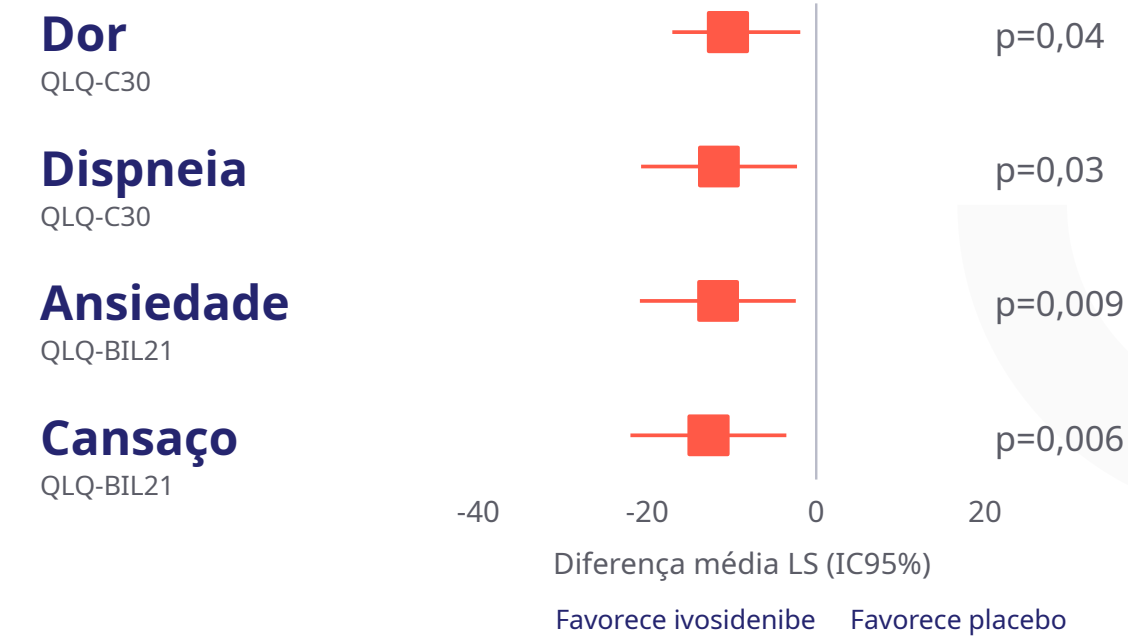
Funções

QLQ-C30



Sintomas

QLQ-C30 e QLQ-BIL21



Estado de saúde global/QoL: não foi observada diferença estatisticamente significativa (p=0,12).

Adaptado de referência 1.

ClarIDHy: ciclo 2, dia 1. Comparação com placebo QLQ-C30: ivosidenibe n=67 e placebo n=21. QLQ-BIL21: ivosidenibe n=65 e placebo n=20.
LS: mínimos quadrados; IC: intervalo de confiança; Funções: maior escore é melhor; Sintomas: menor escore é melhor; QoL: Qualidade de vida.

1. ZHU, A. X. et al. Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: the phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial. JAMA oncology, v. 7, n. 11, p. 1669-1677, 2021 (suplemento).

SERVIER
moved by you

Ivosidenibe em mundo real: estudo observacional retrospectivo multicêntrico[1]

Estudo de Mundo Real

Critérios de inclusão[1]

- CCA avançado com mutação *IDH1*
- A partir da 2ª linha de tratamento

Desfecho primário[1]

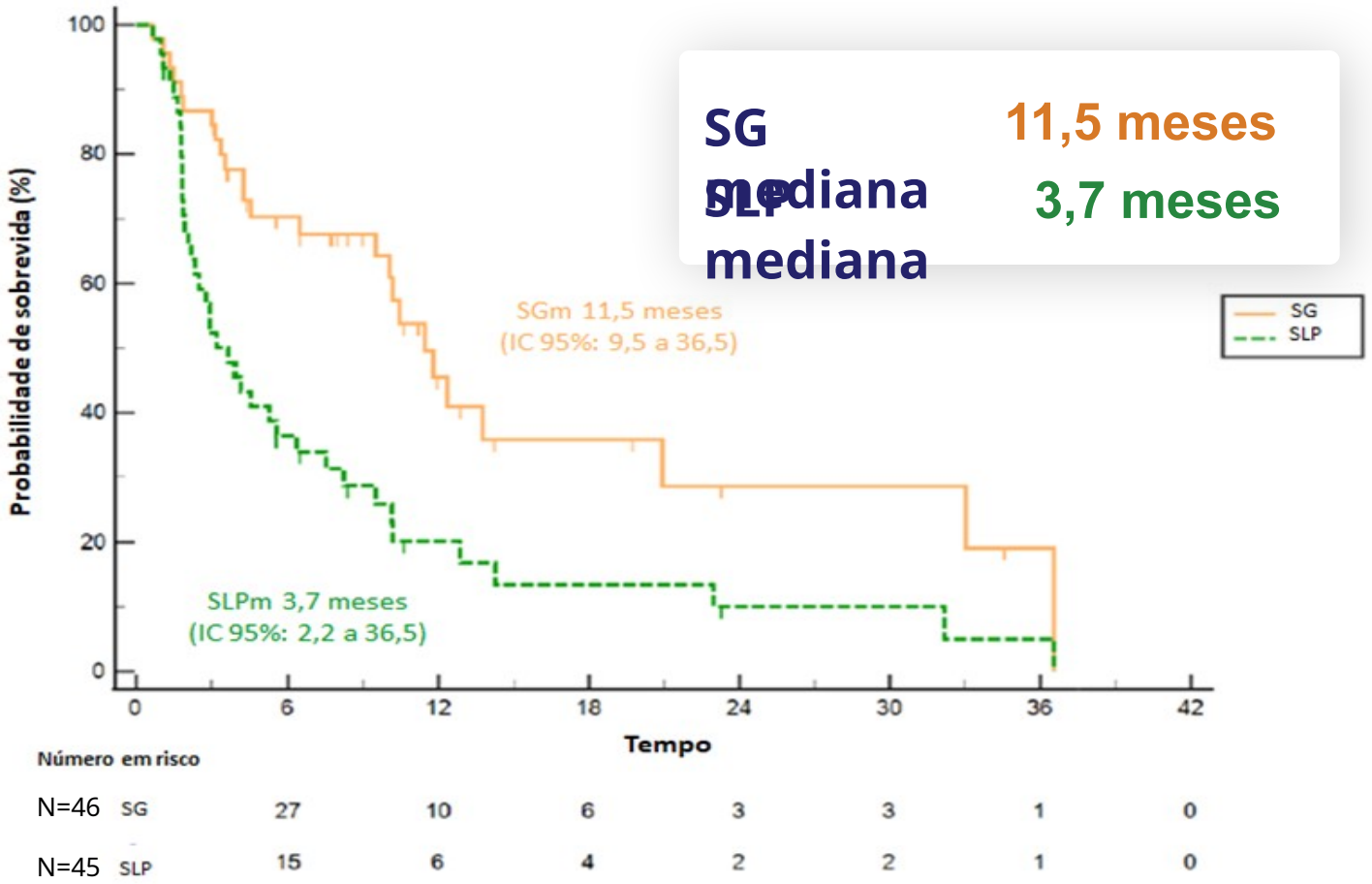
- Sobrevida livre de progressão

Outros desfechos[1]

- Sobrevida global, taxa de resposta global, taxa de controle da doença e segurança.

Ivosidenibe (n=46)

Sobrevida global e sobrevida livre de progressão



SG mediana	11,5 meses
SLP mediana	3,7 meses

Adaptado de referência 1.

CCA: Colangiocarcinoma; SLPm: sobrevida livre de progressão mediana; SGm: sobrevida global mediana; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global.

1. NIGER, A. et al. Ivosidenib for IDH1-Mutant Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Insights From a Multicenter Real-World Study. Liver International, v. 45, n. 9, 2025.

SERVIER moved by you

Evidência de mundo real: análise exploratória ajustada com FOLFOX/CAPOX[1]

Estudo de Mundo Real

Análise exploratória pré-planejada

Pacientes em 2ª linha de tratamento do CCA avançado com mutação *IDH1*

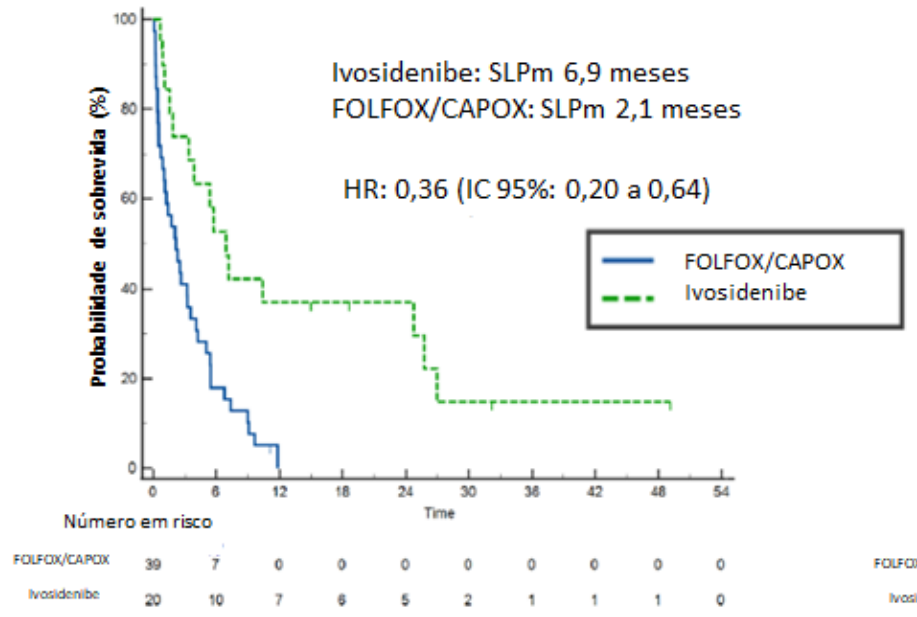
Objetivo

Comparar a efetividade do ivosidenibe com controle histórico tratado com FOLFOX/CAPOX, após ajuste por IPTW*

Grupos

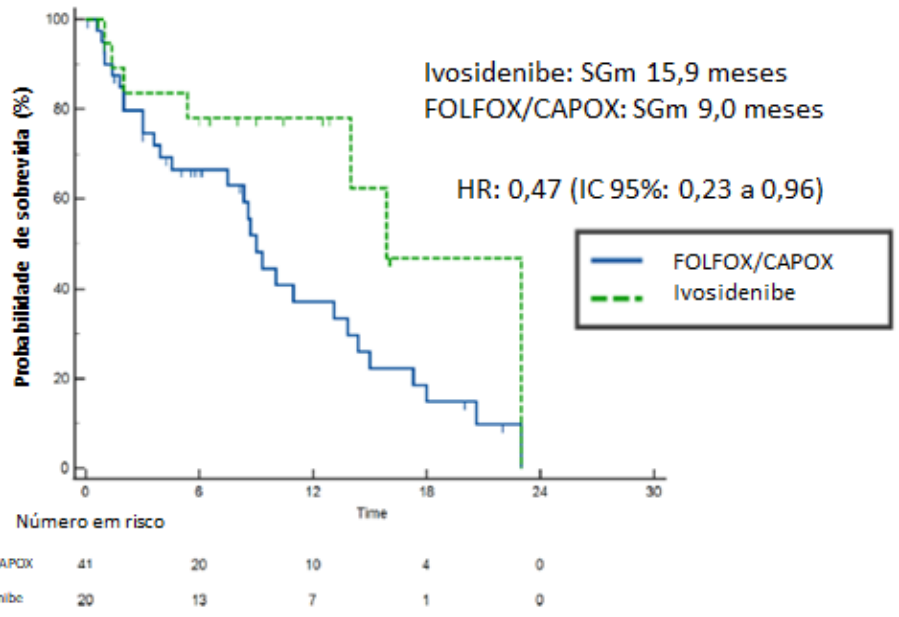
- **Ivosidenibe (n=20)**
- **FOLFOX/CAPOX (n=41)**

Sobrevida livre de progressão com ajuste IPTW



Adaptado de referência 1.

Sobrevida global com ajuste IPTW



Adaptado de referência 1.

*A diferença entre o FOLFOX e CAPOX é que no CAPOX a 5-FU é administrada por via oral – capecitabina que é um pró-fármaco da 5-FU

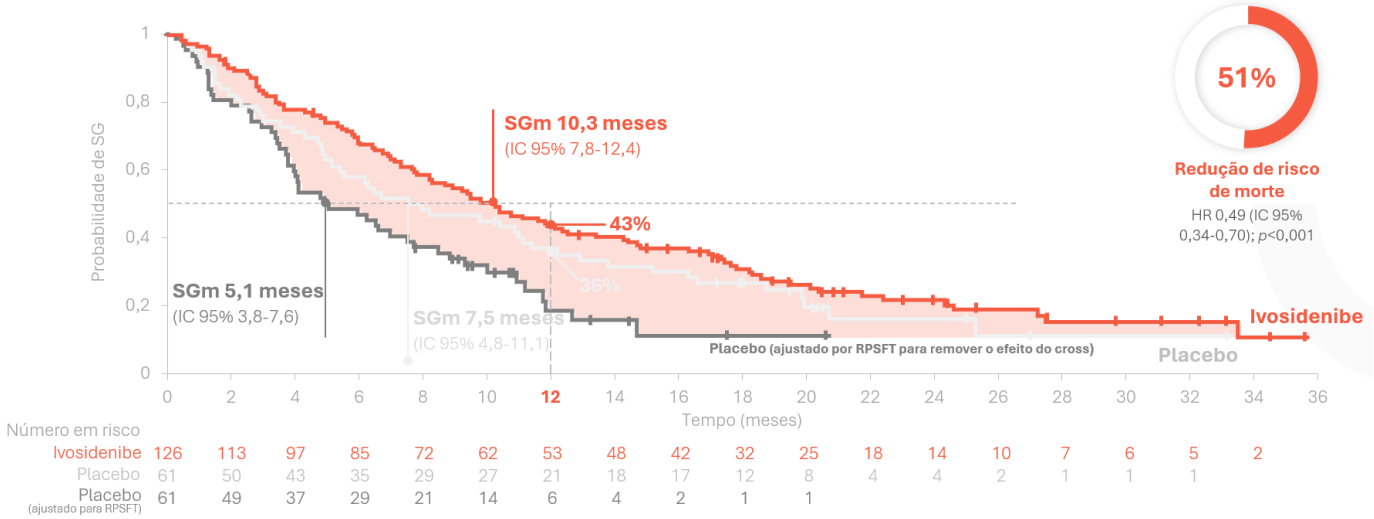
CCA: Colangiocarcinoma; SLPm: sobrevida livre de progressão mediana; SGm: sobrevida global mediana; FOLFOX: ácido folínico, 5-fluorouracila e oxaliplatina; CAPOX: capecitabina, ácido folínico e oxaliplatina; IPTW: ajuste de ponderação pela probabilidade inversa do tratamento; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança.

1. NIGER, A. et al. Ivosidenib for IDH1-Mutant Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Insights From a Multicenter Real-World Study. Liver International, v. 45, n. 9, 2025.

SERVIER moved by you

Evidências de Mundo Real Complementam os Resultados do ClarIDHy[1-3]

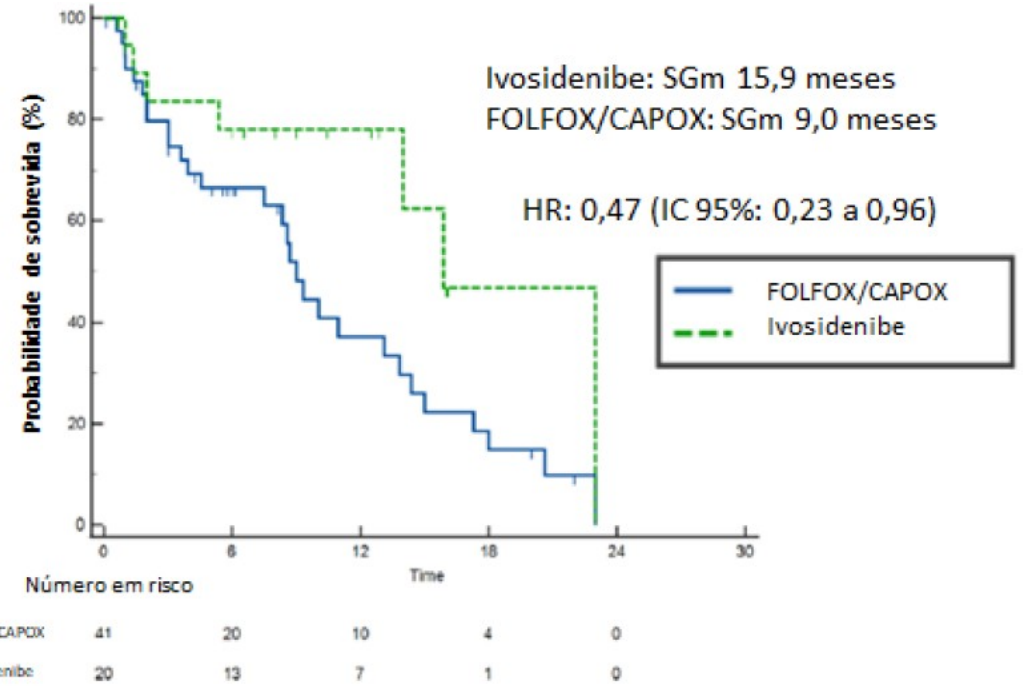
Ensaio Clínico



Adaptado da referência 2.

SGm: 10,3 meses (IC 95%: 7,8 a 12,4)

Evidência de Mundo



Adaptado da referência 3.

SGm: 15,9 meses

Gráficos com caráter informativo, sem intenção de comparação direta entre os estudos apresentados.

SGm: sobrevida global mediana; SG: Sobrevida global; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; RPSFT: modelo estrutural de tempo de falha com manutenção da ordem; FOLFOX: ácido folínico, 5-fluorouracila e oxaliplatina; CAPOX: capecitabina, ácido folínico e oxaliplatina.

1. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020;21(6):796-807; 2. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation. JAMA Oncol. 2021 Nov 1;7(11):1669. 3. NIGER, A. et al. Ivosidenib for IDH1-Mutant Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Insights From a Multicenter Real-World Study. Liver International, v. 45, n. 9, 2025.

SERVIER moved by you

A ressubmissão apresenta novas evidências e uma proposta econômica revisada para responder aos pontos levantados na avaliação inicial

Novas evidências clínicas

Estudo de mundo real com análise exploratória frente a controle histórico FOLFOX/CAPOX, complementando a evidência do ClarIDHy.[1,2]

Posicionamento terapêutico

Diretrizes internacionais e SBOC recomendam ivosidenibe para pacientes elegíveis com CCA *IDH1* mutado após tratamento prévio. [3-5]

Comparador da análise econômica

FOLFOX incorporado como comparador econômico em resposta aos pontos levantados na avaliação anterior.[5]

Nova proposta econômica

Condição comercial mais favorável, com redução expressiva do ICER e o impacto orçamentário projetado

FOLFOX: ácido folínico, 5-fluorouracila e oxaliplatina; CAPOX: capecitabina, ácido folínico e oxaliplatina; ICER: Razão de Custo-Efetividade Incremental; SBOC: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica.

1. NIGER, Monica et al. Ivosidenib for IDH1-Mutant Intrahepatic Cholangiocarcinoma: insights from a multicenter real-world study. Liver International, v. 45, n. 9, p. e70295, 2025; 2. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020;21(6):796-807; 3. VOGEL, A. et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer. ESMO open, v. 10, n. 1, p. 104003, 2025; 4. NCCN Guidelines. Biliary Tract Cancers – v 1.2026. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf. Acesso em: 24/06/2026; 5. SBOC. Diretrizes de tratamentos oncológicos - tumores do trato gastroinstestinal superior - Vias biliares. Disponível em: https://2026.sboc.org.br/diretrizes-publicas/. Acesso em: 24/06/2026.

SERVIER
moved by you

Evidência Econômica

SERVIER
moved by you

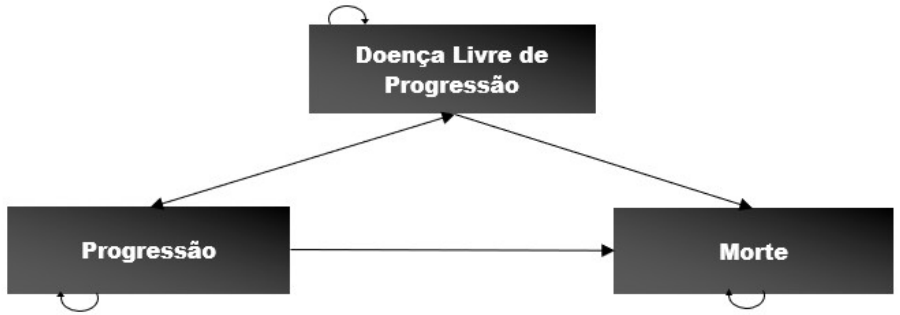
Parâmetros da avaliação econômica de custo-utilidade[1]

População-alvo

Adultos com CCA localmente avançado ou metastático, com mutação *IDH1*, previamente tratados com pelo menos uma linha de terapia sistêmica.

- **Ivosidenibe**
- **FOLFOX e placebo**

Modelo Markov com abordagem de sobrevida particionada



Perspectiva: Saúde Suplementar

Horizonte temporal: *lifetime*

Custo de Procedimentos: CBHPM porte 2024

Taxa de desconto: 5% para custos e efetividade

Custos de Medicamentos:

- ✓ CMED maio/2026, PF ICMS 18%[2]
- ✓ Ivosidenibe - Aplicação do desconto comercial proposto para o cenário a ser praticado.

FOLFOX: ácido folínico, 5-fluorouracila e oxaliplatina ; CCA: colangiocarcinoma; IDH: isocitrato desidrogenase; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos; PF: preço fábrica; ICMS: Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços.

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Secretaria de Ciência T e I em SD de G e I de T em S. DIRETRIZ DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE. Disponível em: https://rebrats.saude.gov.br/images/DiretrizesMetodologicas/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica_3ed.pdf. Acesso em: 29/04/2026; 2. Lista de preços de medicamentos – CMED. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/preços. Acesso em: 12/05/2026.

SERVIER moved by you

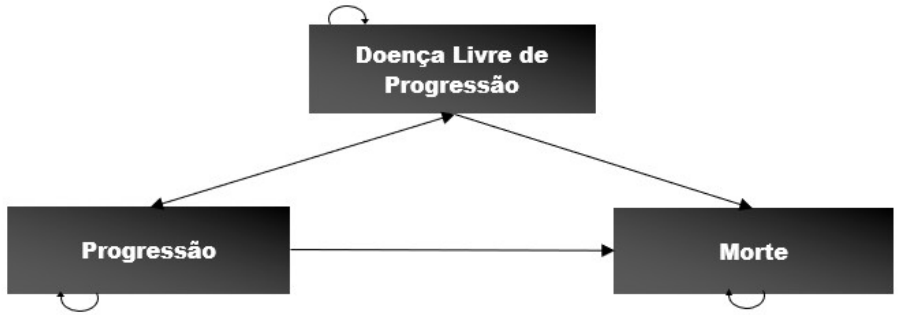
Parâmetros da avaliação econômica de custo-utilidade[1]

População-alvo

Adultos com CCA localmente avançado ou metastático, com mutação *IDH1*, previamente tratados com pelo menos uma linha de terapia sistêmica.

- **Ivosidenibe**
- **FOLFOX e placebo**

Modelo Markov com abordagem de sobrevida particionada



Perspectiva: Saúde Suplementar

Horizonte temporal: *lifetime*

Custo de Procedimentos: CBHPM porte 2024

Taxa de desconto: 5% para custos e efetividade

Custos de Medicamentos:

- ✓ CMED maio/2026, PF ICMS 18%[2]
- ✓ **Ivosidenibe - Aplicação do desconto comercial proposto para o cenário de incorporação.**

-36,4%

FOLFOX: ácido folínico, 5-fluorouracila e oxaliplatina; CCA: colangiocarcinoma; IDH: isocitrato desidrogenase; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos; PF: preço fábrica; ICMS: Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços.

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Secretaria de Ciência T e I em SD de G e I de T em S. DIRETRIZ DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE. Disponível em: https://rebrats.saude.gov.br/images/DiretrizesMetodologicas/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica_3ed.pdf. Acesso em: 29/04/2026; 2. Lista de preços de medicamentos – CMED. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/preços. Acesso em: 12/05/2026.

SERVIER
moved by you

Fontes de evidência clínica utilizadas no modelo econômico

CENÁRIO DE ENSAIOS CLÍNICOS

INTERVENÇÃO

ClarIDHy[1,2]

Avalia ivosidenibe em CCA avançado com mutação *IDH1*, em ensaio de fase 3.

Fonte clínica do ivosidenibe.

COMPARADOR

ABC-06[3]

Avalia FOLFOX após progressão, em ensaio randomizado de fase 3.

Fonte clínica do comparador FOLFOX.

CENÁRIO DE MUNDO REAL

PRÁTICA CLÍNICA

Niger *et al.*, 2025[4]

Avalia ivosidenibe na prática clínica e inclui comparação exploratória com FOLFOX/CAPOX.

Cenário complementar de mundo real

FOLFOX: ácido folínico, 5-fluorouracila e oxaliplatina.

1. Abou-Alfa GK et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy). Lancet Oncol. 2020;21(6):796–807; 2. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation. JAMA Oncol. 2021 Nov 1;7(11):1669; 3. Lamarca A et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06). Lancet Oncol. 2021;22(5):690–701; 4. Niger M et al. Ivosidenib for IDH1-Mutant Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Insights From a Multicenter Real-World Study. Liver Int. 2025;45(9):e70295.

SERVIER
moved by you

Resultados da análise econômica de custo-utilidade

Cenário com dados de ensaio clínico

	Custo total	AVAQ	AVG	Custo incremental	Ganho em AVAQ	Ganho em AVG
Ivosidenibe	**R$ 414.922**	0,99	1,45	**R$ 326.277**	**0,45**	**0,68**
FOLFOX	**R$ 88.644**	0,54	0,77	–	–	–

RCEI / AVAQ R$ 739.081

RCEI / AVG R$ 486.385

***Ivosidenibe com desconto proposto para incorporação.**

Cenário com dados de mundo real

	Custo total	AVAQ	AVG	Custo incremental	Ganho em AVAQ	Ganho em AVG
Ivosidenibe	**R$ 414.922**	0,99	1,45	**R$ 359.337**	**0,54**	**0,80**
FOLFOX	**R$ 55.584**	0,44	0,65	–	–	–

RCEI / AVAQ R$ 665.597

RCEI / AVG R$ 451.853

***Ivosidenibe com desconto proposto para incorporação.**

Resultados consistentes entre diferentes fontes de evidência, com ganhos incrementais em AVAQ e AVG.

RCEI: razão de custo-efetividade incremental; BSC: melhor cuidado de suporte; AVAQ: anos de vida ajustado pela qualidade de vida; AVG: anos de vida ganho; FOLFOX: ácido folínico, 5-fluorouracila e oxaliplatina.

SERVIER
moved by you

AIO: população, premissas e proposta comercial

População-alvo

Pacientes adultos com CCA localmente avançado ou metastático com mutação *IDH1*, previamente tratados com pelo menos uma linha de terapia sistêmica.

Intervenção: Ivosidenibe

Comparador: FOLFOX

Perspectiva: Saúde Suplementar

Horizonte temporal: 5 anos

Taxa de desconto: não se aplica.

Período de tratamento: 6,5 meses de tratamento médio com ivosidenibe, calculado com base nos dados do ECR ClarIDHy.

Custos indiretos: não considerados

Análise de cenários

Medicamentos

- ✓ CMED maio/2026, PF ICMS 18%
- ✓ Ivosidenibe - Aplicação do desconto comercial proposto para o cenário a ser praticado.

Teste diagnóstico para mutação *IDH1*

AIO: análise do impacto orçamentário; CCA: colangiocarcinoma; IDH1: isocitrato desidrogenase 1; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PF: preço fábrica; ICMS: Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços; ECR: ensaio clínico randomizado; FOLFOX: ácido folínico, 5-fluorouracila e oxaliplatina.

SERVIER
moved by you

AIO: população, premissas e proposta comercial

População-alvo

Pacientes adultos com CCA localmente avançado ou metastático com mutação *IDH1*, previamente tratados com pelo menos uma linha de terapia sistêmica.

Intervenção: ivosidenibe

Comparador: FOLFOX

Perspectiva: Saúde Suplementar

Horizonte temporal: 5 anos

Taxa de desconto: não se aplica.

Período de tratamento: 6,5 meses de tratamento médio com ivosidenibe, calculado com base nos dados do ECR ClarIDHy[1,2]

Custos indiretos: não considerados

Análise de cenários

Medicamentos

- ✓ CMED maio/2026, PF ICMS 18%
- ✓ **Ivosidenibe - Aplicação do desconto comercial proposto para o cenário de incorporação.**

-36,4%

Teste diagnóstico para mutação *IDH1*

AIO: análise do impacto orçamentário; CCA: colangiocarcinoma; IDH1: isocitrato desidrogenase 1; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PF: preço fábrica; ICMS: Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços; ECR: ensaio clínico randomizado; FOLFOX: ácido folínico, 5-fluorouracila e oxaliplatina.

1. Abou-Alfa GK et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy). Lancet Oncol. 2020;21(6):796–807; 2. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation. JAMA Oncol. 2021 Nov 1;7(11):1669

SERVIER moved by you

Premissas da AIO: diagnóstico e participação de mercado

Teste diagnóstico *IDH1*

Teste considerado para pacientes com CCA avançado elegíveis à identificação da mutação *IDH1*;

NGS já incorporado na saúde suplementar para condições específicas;

O programa IDHentifique disponibiliza gratuitamente o teste NGS para pacientes com CCA em escala nacional, permitindo a identificação da mutação *IDH1* R132.

Participação de mercado

Cenário atual

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ivosidenibe	**0%**	**0%**	**0%**	**0%**	**0%**
FOLFOX	100%	100%	100%	100%	100%

Cenário proposto

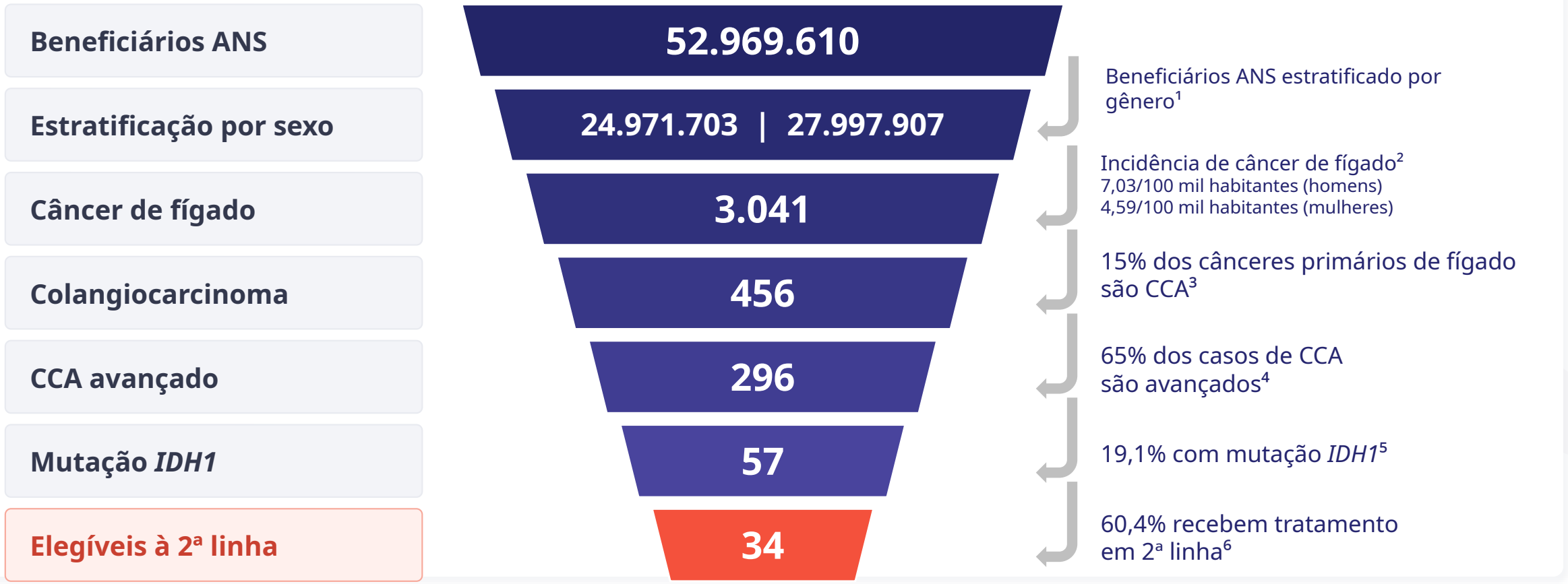
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ivosidenibe	**25%**	**40%**	**55%**	**70%**	**85%**
FOLFOX	75%	60%	45%	30%	15%

Premissa de participação de mercado revisada em linha com a recomendação da ANS na análise anterior

AIO: análise do impacto orçamentário; CCA: colangiocarcinoma; NGS: sequenciamento de nova geração; IDH1: isocitrato desidrogenase; SSS: sistema de saúde suplementar; FOLFOX: ácido folínico, 5-fluorouracila e oxaliplatina.

SERVIER moved by you

AIO: apenas 34 novos pacientes são estimados como elegíveis no primeiro ano



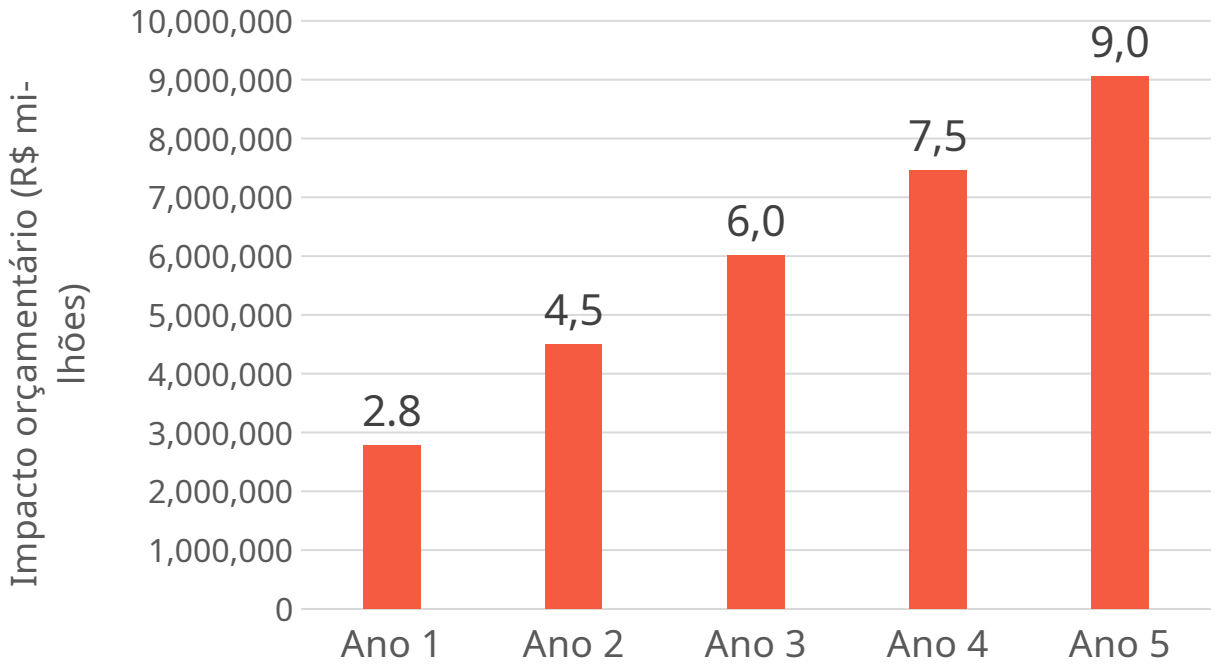
AIO: análise do impacto orçamentário; ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar; CCA: colangiocarcinoma; IDH1: isocitrato desidrogenase 1.

1. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Dados Gerais [Internet]. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/perfil-do-setor/dados-gerais. 2. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2026: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/17914/1/Estima2026_completo%20%281%29.pdf. Acesso em: 05/03/2026; 3.Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020 Sep 30;17(9):557–88. 4.Valle JW, Lamarca A, Goyal L, Barriuso J, Zhu AX. New horizons for precision medicine in biliary tract cancers. Vol. 7, Cancer Discovery. American Association for Cancer Research Inc.; 2017. p. 943–62. 5.Lamarca A, Kapacee Z, Breeze M, Bell C, Belcher D, Staiger H, et al. Molecular profiling in daily clinical practice: practicalities in advanced cholangiocarcinoma and other biliary tract cancers. J Clin Med. 2020;9(9):1–18. 6Chamberlain CX, Faust E, Goldschmidt D, Webster N, Boscoe AN, Macaulay D, et al. Burden of illness for patients with cholangiocarcinoma in the United States: a retrospective claims analysis. J Gastrointest Oncol. 2021 Apr;12(2):658–68.

SERVIER
moved by you

AIO: impacto incremental de R$ 2,8 milhões no primeiro ano

Impacto orçamentário incremental por ano considerando a inclusão dos custos do teste NGS



Média anual do impacto orçamentário incremental

R$ 5,9
Milhões

Impacto orçamentário incremental para 172 pacientes elegíveis acumulado em 5 anos

R$ 29,8
milhões

Resultados já incorporam o desconto comercial de 36,4% proposto para o cenário de incorporação.

NGS: sequenciamento de nova geração.

SERVIER
moved by you

Ivosidenibe: recomendações internacionais de ATS e reembolso

CCA localmente avançado ou metastático, com mutação no gene *IDH1* R132 que foram previamente tratados com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica.

AGÊNCIA	PAÍS / REGIÃO	STATUS DA DECISÃO	DATA
HAS[1]	 França	Parecer favorável	Dez. 2023
NICE[2]	 Reino Unido	Recomendado para uso no NHS	Jan. 2024
SMC[3]	 Escócia	Aceito para uso no NHS Scotland	Set. 2024
PBAC / PBS[4]	 Austrália	Listagem para reembolso no PBS	Nov. 2024

ATS: avaliação de tecnologias em saúde; CCA: colangiocarcinoma; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; HAS: *Haute Autorité de Santé;* SMC: *Scottish Medicines Consortium;* PBAC: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.*

1. Haute Autorité de Santé.Tibsovo [Internet]. France: HAS; 2024. Disponível em: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20364_TIBSOVO_Cholangio_PIC_INS_AvisDef_CT20364.pdf. Acesso em: 30/01/2026; 2. National Institute for Health and Care Excellence. Ivosidenib for treating advanced cholangiocarcinoma with an IDH1 R132 mutation after 1 or more systemic treatments [Internet]. London: NICE; 2024. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta948/resources/ivosidenib-for-treating-advanced-cholangiocarcinoma-with-an-idh1-r132-mutation-after-1-or-more-systemic-treatments-pdf-82615675254469. Acesso em: 30/01/2026; 3. Scottish Medicines Consortium.Tibsovo (ivosidenib) [Internet]. Escócia: SMC; 2024. Disponível em: https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ivosidenib-tibsovo-full-smc2664/. Acesso em: 30/01/2026; 4. Public Summary Document – November 2024 PBAC Meeting. Disponível em: https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product. Acesso em: 30/01/2026.

SERVIER
moved by you

Conclusão econômica

BENEFÍCIO CLÍNICO



Ganhos de saúde demonstrados

O modelo econômico demonstra ganhos em AVAQ e anos de vida com ivosidenibe em comparação ao FOLFOX, de forma consistente nos cenários avaliados.

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO



População elegível reduzida

34 novos pacientes elegíveis no primeiro ano, com impacto incremental estimado em R$ 2,8 milhões.

INOVAÇÃO TERAPÊUTICA



Opção direcionada à mutação *IDH1*

Terapia direcionada à mutação *IDH1* para pacientes com CCA avançado ou metastático previamente tratados.

RECONHECIMENTO INTERNACIONAL



Recomendações favoráveis em ATS

Ivosidenibe recebeu recomendações ou decisões favoráveis de ATS e reembolso em diferentes sistemas de saúde.

AVAQ: anos de vida ganho ajustado pela qualidade de vida; AVG: anos de vida ganho; AIO: análise de impacto orçamentário; IDH 1: isocitrato desidrogenase 1; ATS: avaliação de tecnologias em saúde; CCA: colangiocarcinoma; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; HAS: Haute Autorité de Santé; SMC: Scottish Medicines Consortium; PBAC*: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*

1. Consultas – ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/. Acesso em: 16/12/2024; 2. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, *et al.* Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020;21(6):796-807.; 3. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, *et al.* Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. JAMA Oncol. 2021;7(11):1669-77; 4. Consultas – ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=TIBSOVO. Acesso em: 16/12/2024.

SERVIER
moved by you

Proposta de ressubmissão e alinhamento com as discussões da ANS

PROPOSTAS EM DISCUSSÃO

Uso de RWE (evidências de mundo real)

- Validação dos benefícios terapêuticos na prática assistencial.
- Análise de desfechos clínicos de longo prazo.

Proposta de desconto

- Maior previsibilidade de custo e sustentabilidade para o sistema.
- Alinhamento com mecanismos de controle de impacto orçamentário.

CONVERGÊNCIA COM DISCUSSÕES DA ANS

Incorporação mais baseada em valor

Uso de evidências de mundo real para apoiar decisões de incorporação e reajuste.

Controle de impacto e sustentabilidade

Discussão de mecanismos para promover acesso com melhor uso dos recursos do sistema.

Desconto válido para futuras indicações

A proposta de desconto da tecnologia também poderá ser aplicada a futuras submissões de novas indicações da mesma tecnologia.

ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar.

Obrigado

SERVIER
moved by you

NATS UB

Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde

Ivosidenibe no tratamento do paciente adulto com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático, com mutação no gene IDH1 R132 tratados anteriormente com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica

UAT 219

Os autores declaram ser colaboradores e consultores da Unimed do Brasil

Introdução

- Tumor agressivo que surge do epitélio da árvore biliar
- Diagnosticado em estadio avançado (irressecável ou metastática)
- Necessidade não atendida após progressão a pelo menos uma linha prévia de tratamento sistêmico
- Inibidor da isocitrato desidrogenase 1 (IDH1)

Harrison JM, Visser BC. Cholangiocarcinoma. Surg Clin North Am. 2024;104(6):1281-1293
Elias et al. Advancements in cholangiocarcinoma: evolving strategies for diagnosis, treatment, and palliation over three decades. Chin Clin Oncol. 2024;13(5):70
Kale et al. Recent Trends in Liver Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Diagnostic Techniques. Cureus. 2024;16(10):e72239
Uson Junior PLS, Borad MJ. Clinical Utility of Ivosidenib in the Treatment of IDH1-Mutant Cholangiocarcinoma: Evidence To Date. Cancer Manag Res. 2023;15:1025-1031

NATSUB Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde
Unimed Brasil

Dúvida Clínica

Qual a eficácia e segurança do ivosidenibe no tratamento do paciente adulto com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático, com mutação no gene IDH1 R132 tratado anteriormente com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica?	
População	Paciente adulto com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático, com mutação no gene IDH1 R132 tratado anteriormente com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica
Intervenção	Ivosidenibe
Comparação	-
Outcome/desfecho	Primário: Sobrevida livre de progressão. Secundário: Sobrevida global, qualidade de vida, segurança

Unimed Brasil

NATSUB Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde

Metodologia

- Bases eletrônicas consultadas
- Descritores e estratégias de busca
- Tipo de estudo
- Sem restrição quanto ao idioma ou data da publicação
- RRA, NNT
- RoB 2.0
- GRADE
- Outubro de 2026

https://statpages.info/

NATSUB
Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde
Unimed Brasil

Resultados: processo de seleção dos estudos



Estudo ClarIDHy

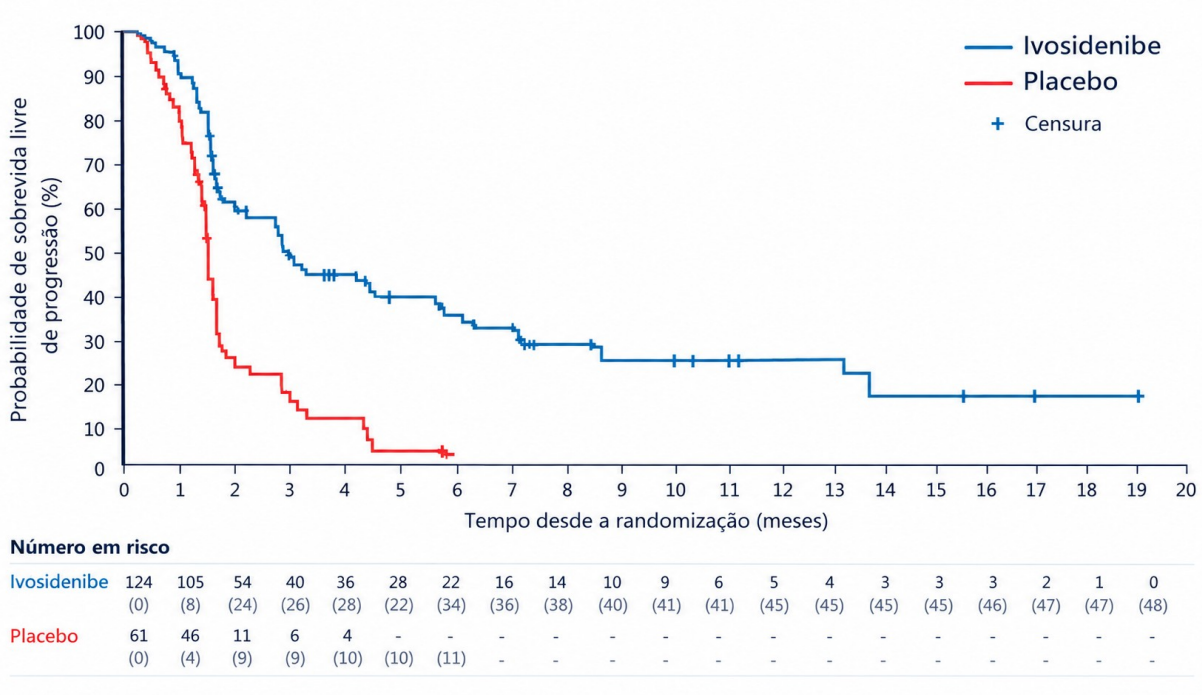


Abou-Alfa et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020;21(6):796-807
Robins JM, Tsiatis AA. Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. Commun Stat. 1991;20(8):2609–2631

Unimed Brasil

NATSUB Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde

Estudo ClarIDHy: sobrevida livre de progressão



Adaptado de Abou-Alfa et al., 2020

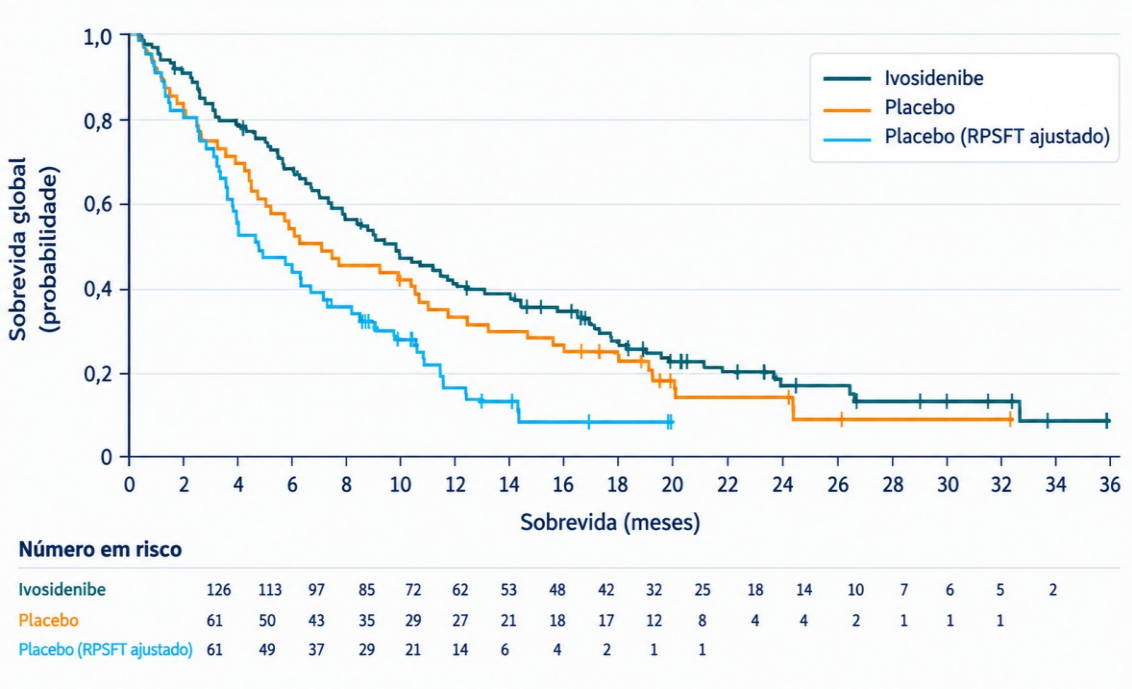
Desfecho primário	Ivosidenibe (n=124)	Placebo (n=61)
	Meses (IC95%)	Meses (IC95%)
SLP mediana	2,7 (1,6 a 4,2)	1,4 (1,4 a 1,6)
HR (IC95%)	0,37 (0,25 a 0,54)*	
SLP 6 meses (IC95%)	32% (23 a 42)	0%
SLP 12 meses (IC95%)	22% (13 a 32)	0%

*Diferença significativa

Abou-Alfa et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020;21(6):796-807

NATSUB Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde
Unimed Brasil

Estudo ClarIDHy: sobrevida global



Adaptado de Zhu et al., 2021

Desfecho secundário	Ivosidenibe (n=124)	Placebo (n=61)
	Meses (IC95%)	Meses (IC95%)
SG mediana	10,3 (7,8 a 12,4)	7,5 (4,8 a 11,1)
HR (IC95%)	0,79 (0,56 a 1,12)	
HR (IC95%) ajustado para o *crossover*	0,49 (0,34 a 0,7)*	

*Diferença estatisticamente significativa

Zhu et al. Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. JAMA Oncol. 2021;7(11):1669-1677

NATSUB Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde
Unimed Brasil

Estudo ClarIDHy: resposta tumoral e progressão da doença

	Ivosidenibe (n=124)	Placebo (n=61)	RRA (IC95%)	NNT (IC95%)
Doença progressiva	41	35	0,22 (0,07 a 0,36)*	4 (2 a 13)
Doença estável	63	17	0,207 (0,33 a 0,06)*	4 (3 a 16)
Resposta parcial	3	0	-0,33 (-0,33 a 0,36)	-

Legenda: RRA: redução do risco absoluto; NNT: número necessário para tratar
*Diferença estatisticamente significativa

Abou-Alfa et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020;21(6):796-807

NATSUB Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde
Unimed Brasil

Estudo ClarIDHy: eventos adversos

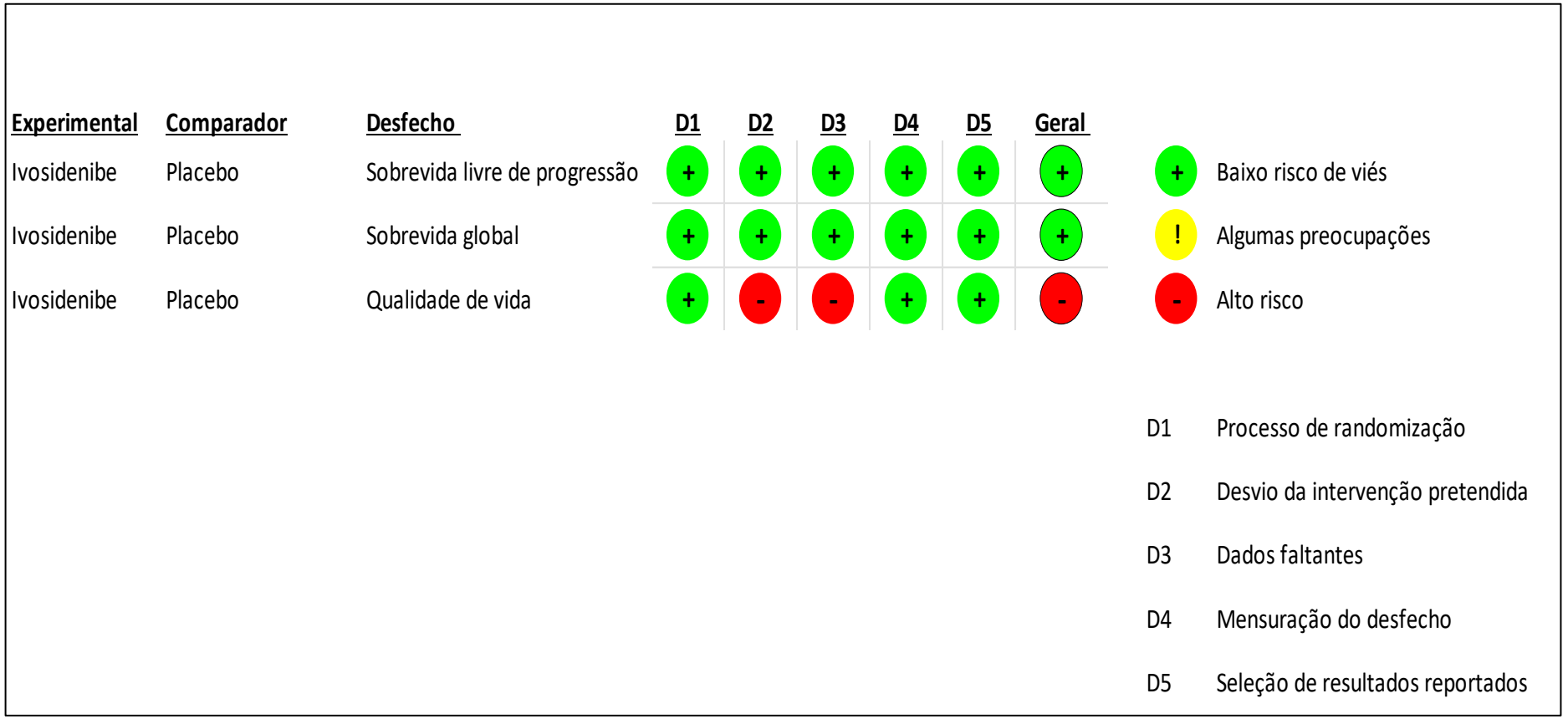
	Ivosidenibe (n=121)	Placebo (n=59)	RRA (IC95%)
Grau ≥3 mais comum em ambos os grupos: ascite	9 (7%)	4 (7%)	-0,022 (-0,24 a 0,29)
Graves	36 (30%)	13 (22%)	-0,086 (-0,22 a 0,08)
Emergentes do tratamento que exigiram redução da dose	4 (3%)	0	-0,335 (-0,33 a 0,27)
Emergentes do tratamento que levaram à descontinuação	7 (6%)	5 (8%)	0,095 (-0,17 a 0,4)

Legenda: RRA: redução do risco absoluto; NNT: número necessário para tratar

Abou-Alfa et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020;21(6):796-807

NATSUB Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde
Unimed Brasil

Resultados: risco de viés



Fonte: elaboração NATS.UB

Resultados: qualidade da evidência

Ivosidenibe comparado a Placebo para colangiocarcinoma

Paciente ou população: Pacientes com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático com a mutação IDH1
Intervenção: Ivosidenibe
Comparação: Placebo

Desfechos	Nº de participantes (estudos) Seguimento	Certeza da evidência (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com Placebo	Diferença de risco com Ivosidenibe
Sobrevida livre de progressão (SLP) seguimento: 6 meses	185 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ Alta[a]	**HR 0.37** (0.25 para 0.54) [Progressão livre de doença]	**Baixo**	
				1 por 1.000[b]	**76 mais por 1.000** (23 mais para 176 mais)
Sobrevida Global (SG) seguimento: 6 meses	185 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ Alta[a]	**HR 0.46** (0.28 para 0.75) [Sobrevida Global]	**Baixo**	
				5 por 1.000[c]	**84 mais por 1.000** (14 mais para 225 mais)
Qualidade de vida avaliado com: EORTC QLQ-C30 Escala de: 0 para 100 seguimento: 1 meses	82 (1 ECR)	⊕⊕◯◯ Baixa[a,d,e]	-	A média qualidade de vida variou de **-13,1** pontos	MD **9.8 pontos mais alto** (2.8 mais alto para 16.7 mais alto)

* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).
CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **MD:** Mean difference

Fonte: elaboração NATS.UB

NATS.UB Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde
Unimed Brasil

Discussão

- Aumento na sobrevida livre de progressão
- Sobrevida global (após ajuste estatístico)
- Perfil favorável de segurança e tolerabilidade
- Qualidade de vida (avaliação limitada pelo tamanho amostral)

Abou-Alfa et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020;21(6):796-807
Zhu et al. Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. JAMA Oncol. 2021;7(11):1669-1677
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Ivosidenib (Tibsovo®) monotherapy: technical summary [Internet]. Dublin: NCPE; 2025 Mar 7 [citado 2026 out 10]. Disponível em: https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2025/02/Technical-Summary-Ivosidenib-23016-FINAL.pdf
Simões et al. Systematic review of randomized clinical trials of patients with IDH1 R132-mutant cholangiocarcinoma treated with ivosidenib. J Assist Farm Farmacoecon [Internet]. 23º de julho de 2026

NATSUB Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde
Unimed Brasil

Discussão

- Número de participantes
- Ausência de grupo controle com outro tratamento ativo
- Niger et al., 2025: observacional, retrospectivo, comparação com controle histórico (FOLFOX/CAPOX 2013 – 2021)
- Confundimento por indicação, diferenças temporais, seleção de pacientes
- Variáveis não mensuradas: estado clínico; extensão e carga tumoral; velocidade de progressão; acesso ao tratamento; seleção médica; características moleculares adicionais; tratamentos subsequentes; cuidados de suporte; período histórico em que o paciente foi tratado

Niger et al. Ivosidenib for IDH1-Mutant Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Insights From a Multicenter Real-World Study. Liver Int. 2025;45(9):e70295
Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. Multivariate Behav Res. 2011;46(3):399-424
Giordano et al. The importance and implications of comparator selection in pharmacoepidemiologic research. Curr Epidemiol Rep. 2018;5(3):272-283
Jarada et al. Selection Bias in Real-World Data Studies Used to Support Health Technology Assessments: A Case Study in Metastatic Cancer. Curr Oncol. 2023;30(2):1945-1953

NATSUB Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde
Unimed Brasil

Agências de ATS

2008/2026 - Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)*
✓Recomendado

2024 - The Scottish Medicines Consortium (SMC)
✓Recomendado

National Institute for Health and Disability Insurance (RIZIV/INAMI)
✓Não avaliado

2024 - Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE)
✓Recomendado

2024/2025 - Haute Autorité de Santé (HAS)
✓Recomendado

Comissão nacional de incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)
✓Não avaliado

2024 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)#
✓Recomendado

2026 - Canada's Drug Agency (CDA)
✓Em andamento (Maio)

* **Reavaliado devido ultrapassar €30 milhões (decisão vigente)**
- Benefício adicional não comprovado; medicamento permanece comercializado e sujeito a reembolso após negociação de preço

\# **Avaliado**
- Jul/2024 - Incertezas econômicas e de custo-efetividade

Reavaliado
- Nov/2024 - Negociação econômica e revisão das estimativas

Avaliação econômica e Impacto Orçamentário

NATS.UB
Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde

Avaliação de custo-efetividade

Pacientes adultos com CCA localmente avançado ou metastático, com mutação no gene IDH1 R132 que foram tratados anteriormente com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica

- Ivosidenibe
- FOLFOX

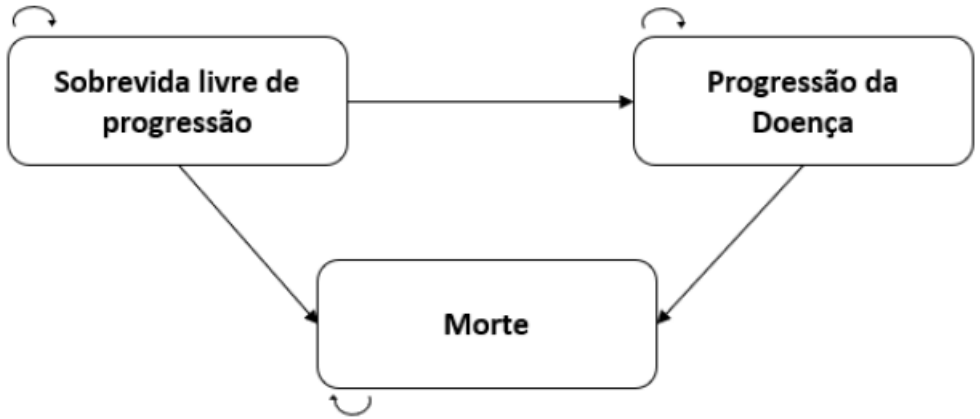


Figura do material do proponente

- Perspectiva da Saúde Suplementar
- Horizonte temporal por toda vida (40 anos)
- Taxa de desconto (5%)
- Modelo de Markov (com sobrevida particionada)
- Transparência: não foram apresentadas curvas de sobrevida alternativas

NATSUB Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde

Unimed Brasil

Modelo de custo-efetividade

O que mudou entre 2024 e 2026?

Dimensão	2024	2026
Comparador principal	Placebo (BSC)	FOLFOX
Evidência para comparação	ClarIDHy	ClarIDHy + Niger*
Tipo de evidência comparativa	Randomizada	Observacional para FOLFOX
Incerteza principal	Ausência de comparador ativo	Validade da estimativa frente ao comparador ativo

*** Cenário alternativo com dados do ABC-06**

Abou-Alfa GK et al. Lancet Oncol. 2020;21:796–807
Zhu AX et al. JAMA Oncol. 2021;7:1669–1677
Niger M et al. Liver Int. 2025;45:e70295
Lamarca A et al. Lancet Oncol. 2021;22:690–701

NATSUB Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde
Unimed Brasil

Modelo de custo-efetividade

Pontos de atenção

- A principal crítica de 2025 foi parcialmente atendida. Entretanto, a inclusão de um comparador clinicamente apropriado não significa que a estimativa de efetividade relativa tenha se tornado mais robusta

- Utilidades: Novamente não foram feitos ajustes das utilidades para a população brasileira conforme recomendado pela diretriz da REBRATS

- Custos do ivosidenibe: Novamente considerou-se o uso do ivosidenibe até a transição para o estado de progressão da doença

- Extrapolação de SG: Log-normal no caso-base - transparência insuficiente sobre distribuições alternativas, ajuste e plausibilidade de longo prazo. O NICE discutiu a gama generalizada como alternativa mais conservadora, por exemplo

Modelo de custo-efetividade

Como o benefício frente ao FOLFOX foi estimado?

Premissas não adequadamente validadas:

- Transportabilidade entre populações;
- Adequação dos HRs;
- Proporcionalidade dos riscos.

ClarIDHy
Curvas de SG e SLP do ivosidenibe

Niger et al. (2025)
HRs da comparação observacional

Curvas modeladas de SG e SLP do FOLFOX

Desfecho	HR não ajustado	HR IPTW
SG	0,46 (0.22-0.96)	0,47 (0.23-0.96)
SLP	0,47 (0.26-0.84)	0,36 (0.20-0.64)

Porque utilizar os HRs não ajustados no caso-base?

Abou-Alfa GK et al. Lancet Oncol. 2020;21:796–807
Zhu AX et al. JAMA Oncol. 2021;7:1669–1677
Niger M et al. Liver Int. 2025;45:e70295

NATSUB Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde
Unimed Brasil

Modelo de custo-efetividade

Resultados

Indicador	2024: Placebo	2026: Niger sem desconto	2026: Niger com desconto	2026: ABC-06 com desconto
Comparador	Placebo/BSC	FOLFOX	FOLFOX	FOLFOX
Custo incremental	R$ 638.727	R$ 596.275	R$ 361.784	R$ 332.861
AVAQ incremental	0,50	0,54	0,54	0,45
Anos de vida incrementais	0,72	0,80	0,80	0,68
RCUI (R$/AVAQ)	1.285.673	1.097.005	665.597	739.081

NATSUB Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde

Unimed Brasil



Figura 2. Diagrama de tornado – análise univariada – Cenário estudo Niger et al., 2025.

Figura do material do proponente

Modelo de custo-efetividade

Sensibilidade probabilística

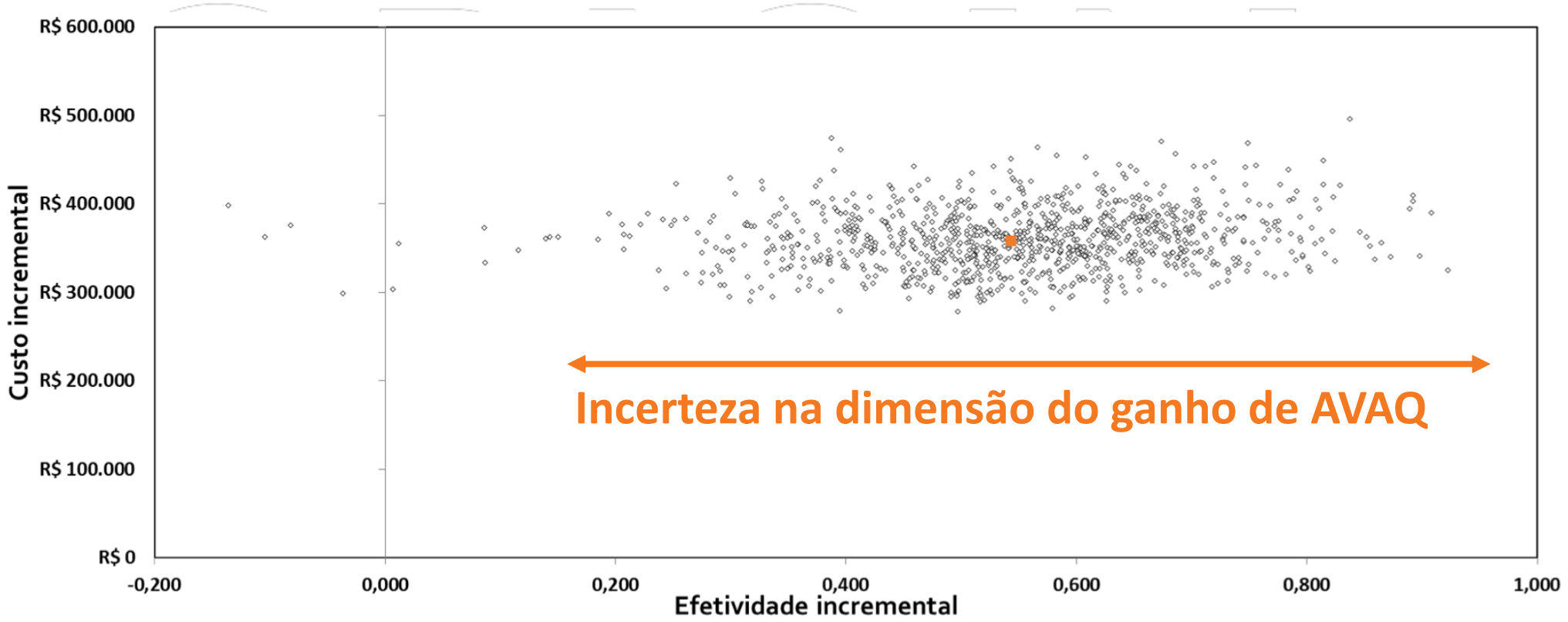


Figura 4. Plano de custo efetividade de ivosidenibe *versus* FOLFOX – Estudo Niger et al., 2025.

Avaliação de impacto orçamentário

- ✓ Perspectiva da Saúde Suplementar
- ✓ Horizonte temporal: 5 anos
- ✓ Modelo estático
- ⚠ Custos apenas de aquisição do Ivosidenibe

PF 18%: R$ 105.807,25 (60 comprimidos 250mg – CMED maio 2026)
Preço com desconto proposto (~ 37%): R$ 67.302,62

Não incorpora custos de seguimento
Faz modelagem separada com custos com teste genético (“Os Laboratórios Servier assumirão integralmente o financiamento da testagem molecular dos pacientes elegíveis, sem qualquer transferência desse custo para as operadoras de saúde. Adicionalmente, foram selecionados parceiros com capacidade operacional para atendimento em âmbito nacional”)

Unimed Brasil

NATSUB Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde

Avaliação de impacto orçamentário

O que mudou entre 2024 e 2026?

Parâmetro	2024	2026
Pacientes elegíveis/ano	29-30	34-35
Difusão no ano 1	5%	25%
Difusão no ano 5	45%	85%
AIO em 5 anos	R$ 24,9 milhões	R$ 49,1 milhões
AIO em 5 anos, com desconto	-	R$ 27,1 milhões

NATSUB Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde
Unimed Brasil

Conclusão

- O ivosidenibe é efetivo para o tratamento de CCA em relação ao placebo para ganho de sobrevida livre de progressão com toxicidade relativamente favorável. No entanto, não há evidência clara quanto ao benefício do ivosidenibe em relação ao FOLFOX;
- O benefício em termos de qualidade de vida é incerto;
- A dimensão do ganho em anos de vida ajustados para qualidade é incerta;
- A despeito do desconto, seguem valores altos de RCUI com incerteza do real benefício do ivosidenibe e com DUT proposta não estrita.

NATSUB Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde
Unimed Brasil

Parecer

A Unimed do Brasil posiciona-se desfavorável a incorporação.

Unimed Brasil

NATSUB Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde

nats.ub@unimed.coop.br



NATS UB

Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde

Unimed Brasil

56ª Reunião Técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar - COSAÚDE

Dra. Luiza Dib B. B. Faria
Oncologista Clínica – Hospital Sírio Libanês Brasília
Coordenadora da Pequisa Clínica - Hospital Sírio Libanês Brasília
Membro do Comitê de Tumores Gastrointestinais Alto - SBOC
Membro do Liaison Committee – LACOG GI

Conflitos de Interesse

- De acordo com a Resolução CFM 1595/2000 e a RDC 96/2008 da ANVISA, declaro:

  - Participação em protocolos de pesquisa clínica: **BMS, MSD, Roche, Servier, Janssen, Amgen, Astellas, Daichii-Sankyo, Agenus, Revolution Medicine**

  - Advisory board: **Servier, MSD, Astellas, Be One**

  - Palestras em eventos de educação médica/ participação de congressos: **BMS, MSD, Roche, Janssen, Astra Zeneca, Pfizer, Servier, Be One, Astellas, Adium**

  - Não possuo ações de nenhuma companhia farmacêutica

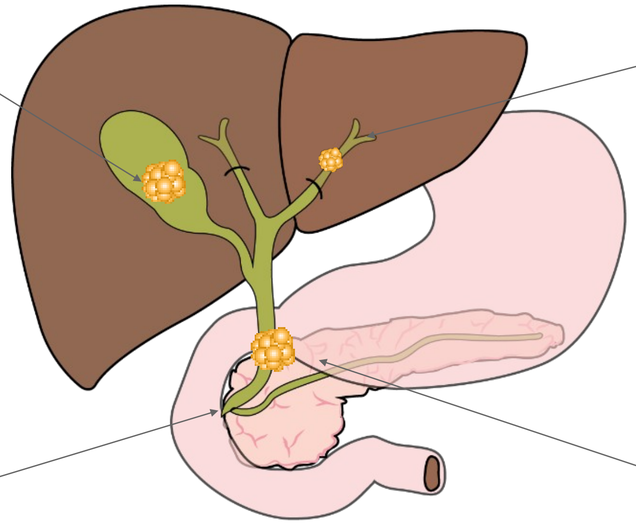
Fatores de risco

Carcinoma da Vesícula Biliar (CVB)

- Mulheres > homens[1,2]
- Fatores de risco: pedra na vesícula, pólipos da VB, colecistite crônica, febre tifoide, obesidade, diabetes[1,2]

Câncer da Ampola de Vater (AV)

- Não tem uma etiologia bem definida e pode ser mais semelhante ao CCR[3]



Colangiocarcinoma Intra-hepático (CCI)

- Fatores de risco: colangite esclerosante primária, cirrose, infecção parasitária, obesidade, diabetes, hepatites B/C crônicas, hepatolitíase, síndrome de Lynch, papilomatose biliar, anomalias morfológicas dos dutos biliares[1,2]

Colangiocarcinoma Extra-hepático (CCE): peri-hilar (CCp) e distal (CCd)

- Homens > mulheres[1]
- Fatores de risco: colangite esclerosante primária, pedra na vesícula, síndrome de Lynch, infecção parasitária, anomalias morfológicas dos dutos biliares[1,2]

1. Bridgewater JA, Goodman KA, Kalyan A, et al. Biliary tract cancer: epidemiology, radiotherapy, and molecular profiling. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:194–203.
2. Valle JW, Lamarca A, Goyal L, et al. New horizons for precision medicine in biliary tract cancers. *Cancer Discov*. 2017;7:943–962.

Câncer de fígado no Brasil

Recorte da incidência no triênio 2026–2028 | Estimativa INCA 2026



2,9%

dos casos incidentes em **homens** correspondem a câncer de fígado.

Distribuição dos casos de fígado por sexo

Entre todos os casos de câncer de fígado



Homens
59,4%

Mulheres
40,6%

Leitura rápida

1. O câncer de fígado tem **maior ocorrência proporcional em homens**.
2. **Homens** representam **59,4%** dos casos de fígado; mulheres, **40,6%**.
3. No panorama geral do INCA, fígado **não está entre as localizações mais frequentes no total da população**.

Fonte: INCA. Estimativa 2026: Incidência de Câncer no Brasil.

Fígado no Brasil: incidência e mortalidade

Fígado e vias biliares intra-hepáticas | IARC/GLOBOCAN 2024–2050

Incidência

Novos casos estimados

2024	2050
14,9 mil	28,6 mil

+92% novos casos estimados quase dobram até 2050.

Mortalidade

Óbitos estimados

2024	2050
13,6 mil	26,2 mil

+93% óbitos estimados também praticamente dobram até 2050.

No INCA 2026–2028, fígado corresponde a **2,9%** dos casos incidentes em homens.

Mensagem-chave:
a carga do câncer de fígado praticamente dobra até 2050.

Fonte: IARC/WHO – Global Cancer Observatory; INCA – Estimativa 2026.

Câncer de fígado e vias biliares intra-hepáticas

Sobrevida relativa em 5 anos e distribuição dos casos por estágio

Dados de base dos EUA (SEER / Cancer Stat Facts)

Sobrevida global em 5 anos

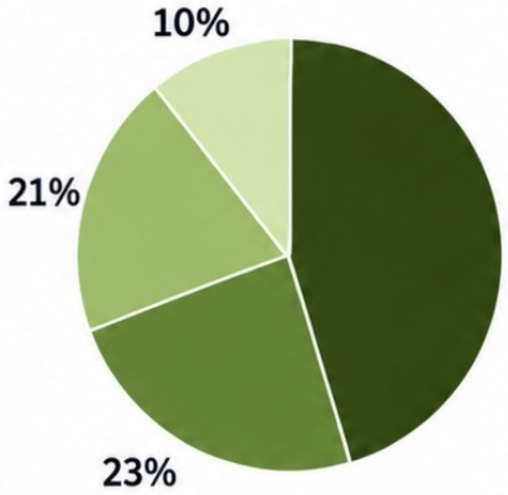
21,9%

Sobrevida relativa em 5 anos

2016–2022

Base de dados dos EUA

Casos por estadiamento ao diagnóstico



- **Localizado (45%)** — Confinado ao sítio primário
- **Regional (23%)** — Disseminação para linfonodos regionais
- **Distante (21%)** — Metastático
- **Desconhecido (10%)** — Sem estadiamento

Doença local avançada & metastática

Leitura rápida

1. A SG em 5 anos é de **21,9%**, indicando **prognóstico ainda desfavorável.**
2. Quase metade dos casos é diagnosticada em **estágio localizado (45%).**
3. Os dados apresentados são provenientes de **base populacional dos EUA** e servem como referência internacional.

Fonte: SEER / Cancer Stat Facts – Liver and Intrahepatic Bile Duct Cancer (EUA).

Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer

n = 410

Multicêntrico
Fase III Randomizado
Controlado
Colangiocarcinoma irressecável ou metastático
ECOG 0-2

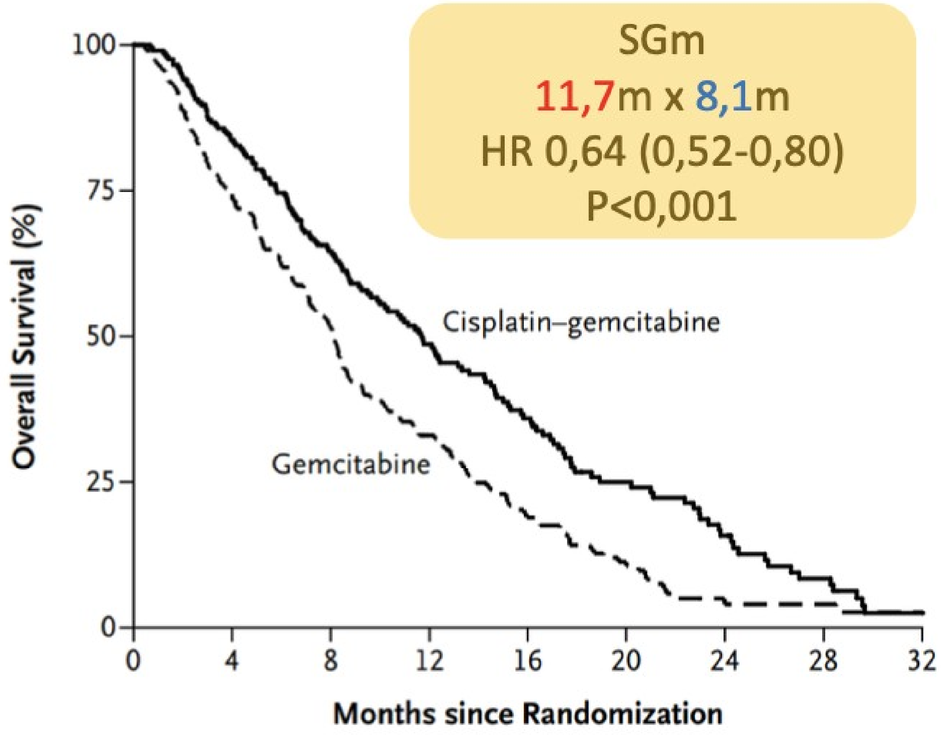
Cisplatina 25 mg/m2 D1, D8 + Gencitabina 1000 mg2 D1, D8 a cada 21 dias

Gencitabina 1000 mg2 D1, D8 a cada 28 dias

População
Idade mediana: 63 anos
Metastático: 75%
Vesícula Biliar: 36% / VVBB: 59% / Ampular: 5%
Adenocarcinoma: 92%
ECOG 0 31% / ECOG 1 55%

Objetivo Primário
- SG

Objetivo Secundário
- SLP
- Segurança
- TRO



N Engl J Med 2010;362:1273-81.



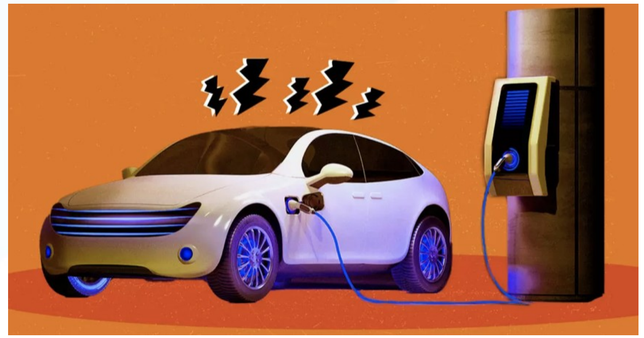






2010









2022

1ª linha paliativa atual em câncer de vias biliares avançado

GemCis + imunoterapia | opções atuais aprovadas pela ANVISA e incorporadas ao Rol ANS

Ambos os esquemas: aprovados pela ANVISA e incorporados ao Rol ANS

TOPAZ-1

Estudo fase 3 randomizado

Durvalumabe + gemcitabina/cisplatina

Durvalumabe 1500 mg Q3W + GemCis
até 8 ciclos

→

Manutenção com durvalumabe
Q4W até progressão

- Fase 3 randomizado
- 1ª linha para doença irressecável / metastática
- Aprovado pela ANVISA
- ROL ANS

Backbone GemCis + manutenção com imunoterapia

KEYNOTE-966

Estudo fase 3 randomizado

Pembrolizumabe + gemcitabina/cisplatina

Pembrolizumabe 200 mg Q3W + GemCis
Cisplatina: máximo 8 ciclos
Gemcitabina: sem máximo predeterminado

→

Pembrolizumabe
até 35 ciclos

- Fase 3 randomizado
- 1ª linha para doença irressecável / metastática
- Aprovado pela ANVISA
- ROL ANS

Estratégia fase 3 com GemCis + imunoterapia

Fontes: TOPAZ-1 (3-year OS update) e KEYNOTE-966 (longer-term follow-up).

Dados atualizados de sobrevida global na 1ª linha paliativa

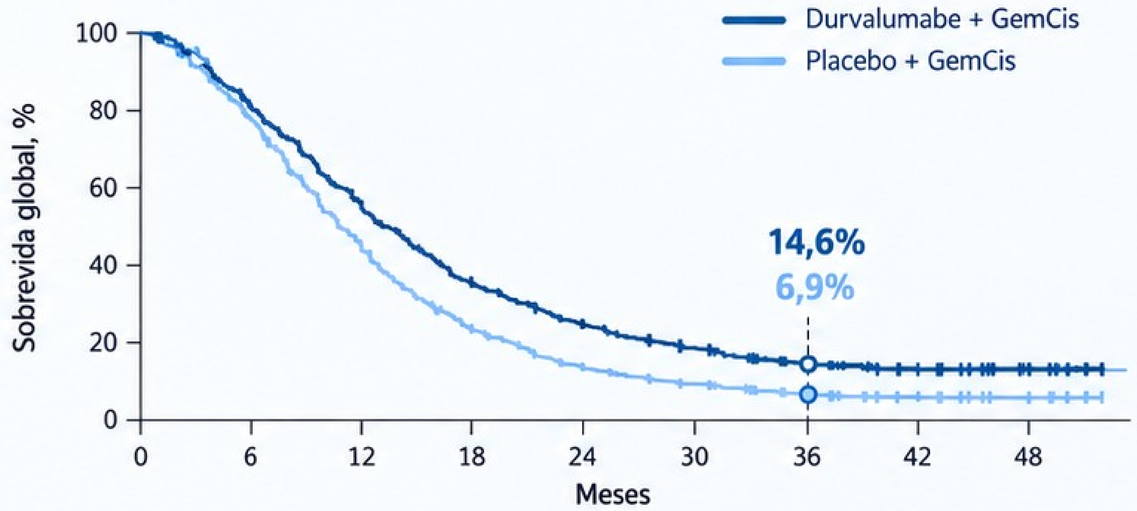
TOPAZ-1 e KEYNOTE-966 | curvas de Kaplan–Meier e principais achados

doença avançada / irressecável / metastática

TOPAZ-1

3 anos de seguimento

Durvalumabe + GemCis

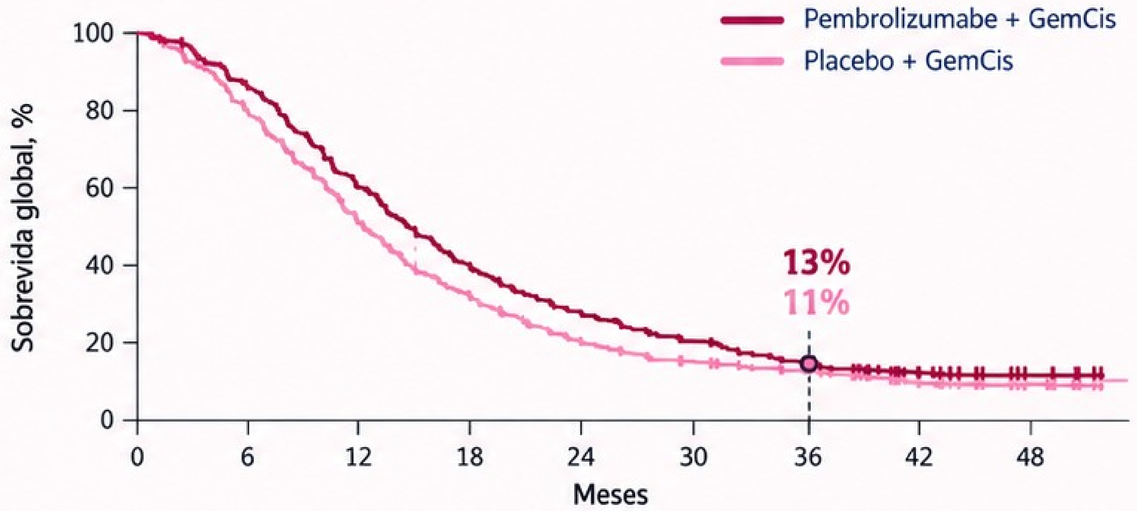


- HR para SG: **0,74** (IC 95% 0,63–0,87)
- SG em 36 meses: **14,6%** vs **6,9%**
- Seguimento mediano: **41,3 meses**
- Benefício sustentado em longo prazo

KEYNOTE-966

longer-term follow-up

Pembrolizumabe + GemCis



- HR para SG: **0,86** (IC 95% 0,75–0,98)
- Mediana de SG: **12,7** vs **10,9 meses**
- SG em 36 meses: **13%** vs **11%**
- Sem novos sinais de segurança

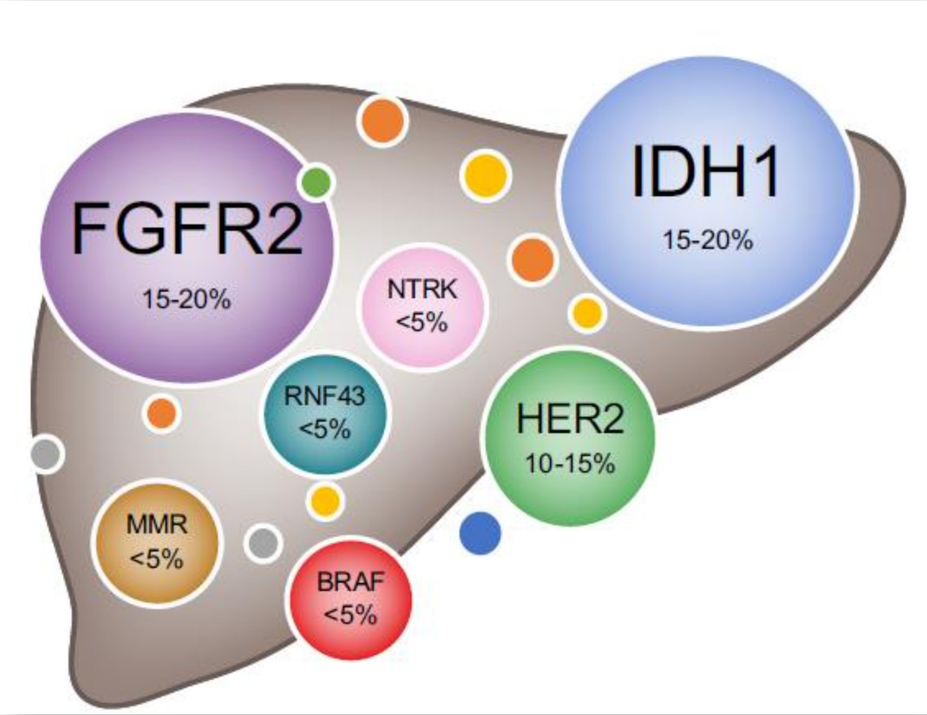
TOPAZ-1: separação mais robusta e sustentada de SG.

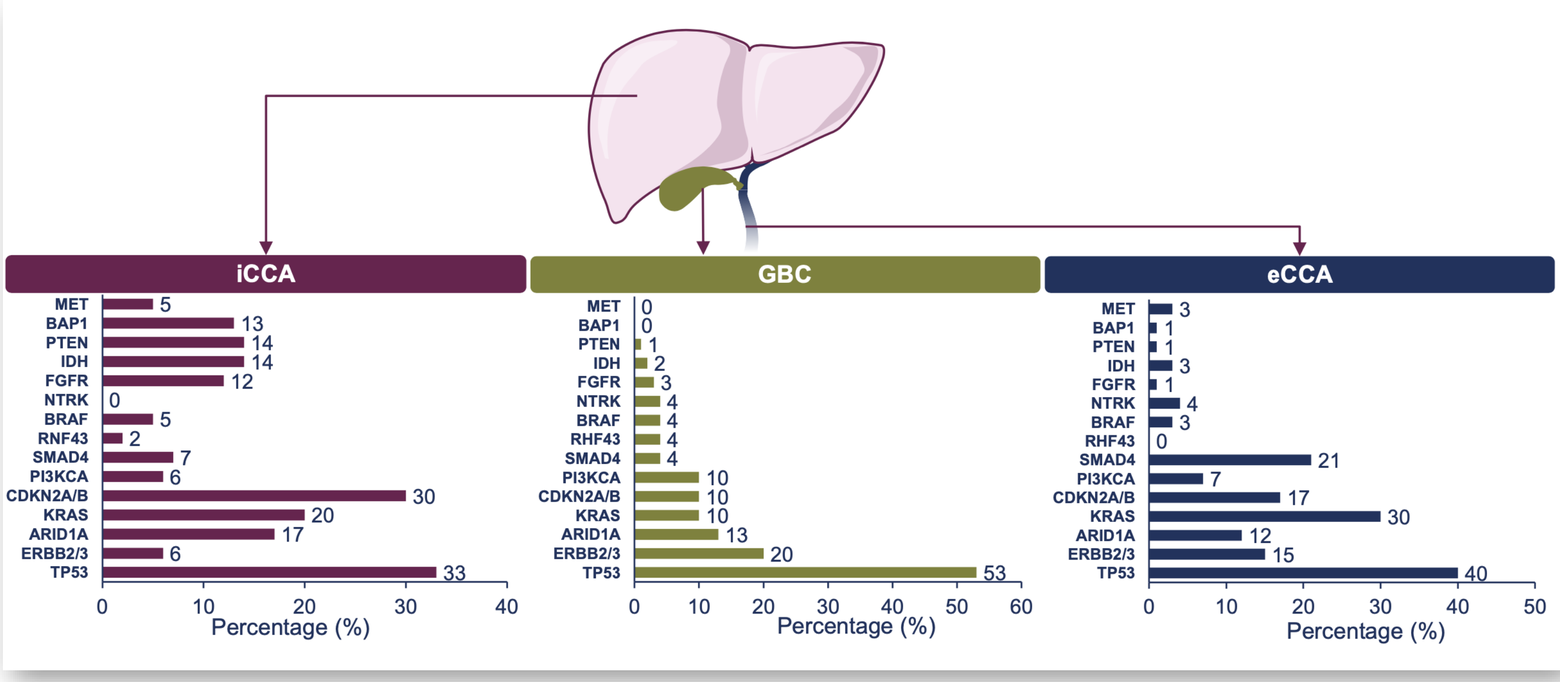
KEYNOTE-966: confirma o ganho de SG com IO + GemCis.

Em conjunto, os estudos consolidam **GemCis + imunoterapia como base da 1ª linha paliativa.**

Fontes: TOPAZ-1 3-year OS update; KEYNOTE-966 longer-term follow-up.

Alterações moleculares





Lamarca et al Journal of Hepatol 2020

Na prática, poucos pacientes avançam para novas linhas de tratamento

Câncer de vias biliares | dados de vida real | Pérez-Valderrama et al., ASCO 2022

413 pacientes

Trajetória do tratamento na prática clínica

1ª linha

85%

quimioterapia baseada em gemcitabina

2ª linha

46%

recebem novo tratamento

predomínio de 5-FU

3ª linha

16%

chegam à 3ª linha

A maioria NÃO chega à 2ª linha

46% recebem tratamento de 2ª linha

Ou seja, **mais da metade não avança** para uma nova linha terapêutica.

Na prática clínica, alguns pacientes **sequer iniciam tratamento sistêmico.**

Leitura rápida

1. A **1ª linha** é predominantemente baseada em gemcitabina (85%).
2. Apenas **46%** dos pacientes recebem 2ª linha; só **16%** alcançam 3ª linha.
3. Isso reforça a necessidade de **planejar o tratamento precocemente**, porque muitos pacientes perdem a chance de linhas subsequentes.

Duração mediana da 1ª linha: **3,2 meses.**

Fonte: Pérez-Valderrama B et al. ASCO 2022. Abstract 4559.

A maioria dos pacientes NÃO chega a tratamento personalizado em linhas tardias

Câncer de vias biliares avançado | elegibilidade e acesso diminuem nas linhas subsequentes

Menos de 40–50%
dos pacientes com doença avançada são elegíveis para tratamento de 2ª linha.

Apenas ~15%
recebem algum tipo de tratamento personalizado na 2ª linha ou além.

Pacientes com alvos acionáveis (ex.: KRAS, HER2) que não recebem estratégia guiada por biomarcadores tendem a ter **piores desfechos**.

A eficácia das terapias-alvo tende a ser maior quando usadas **mais cedo** no curso da doença.

Queda progressiva no acesso às linhas subsequentes

Proporção estimada de pacientes que recebem tratamento paliativo sistêmico (pSACT) em cada linha.



Mensagem prática: quanto mais se posterga a estratégia personalizada, menor a chance de o paciente realmente chegar a ela.

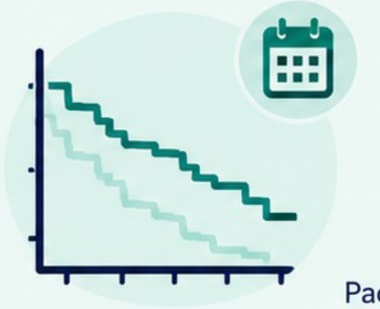
Fontes: Lagenfelt et al. *BMC Cancer* (2026); Zheng-Lin et al. *NPJ Precision Oncology* (2026); Bekaii-Saab et al. JCO (2026); Garajová et al. *Life* (2023); Rimassa et al. Lancet Oncol (2025).

E no Brasil?

Dados de vida real com quimio-imunoterapia na 1ª linha no câncer de vias biliares avançado

Estudo multicêntrico brasileiro | coorte ICI n = 152

1ª linha: QT + imunoterapia



SG mediana

15,5 meses

IC 95%: 12,3–21,5

Pacientes brasileiros com câncer de vias biliares avançado tratados com quimio-imunoterapia em vida real.

88,1% **receberam durvalumabe + gemcitabina/cisplatina**

Quem chegou à 2ª linha?

59 de 152 pacientes

59 pacientes

38,8% da coorte

receberam tratamento de 2ª linha

Entre os que chegaram à 2ª linha, a SG mediana desde o início da 1ª linha foi de

18,0 meses

IC 95%: 14,1–30,9

Vida real no Brasil

Coorte multicêntrica com 152 pacientes em centros oncológicos brasileiros.

Benefício de SG com QT + imunoterapia na 1ª linha

SG mediana de 15,5 meses (IC 95%: 12,3–21,5) em vida real.

Menos de 4 em cada 10 pacientes chegaram à 2ª linha

Apenas 38,8% da coorte (59 de 152) receberam tratamento de 2ª linha.

Mensagem prática: além do ganho em 1ª linha, o acesso à 2ª linha foi limitado — **reforçando a importância de otimizar a estratégia inicial.**

Fonte: Da Fonseca LG et al. Real-world outcomes of chemoimmunotherapy in advanced biliary tract cancer: a multicenter study with a propensity-matched historical cohort. *ESMO Real World Data and Digital Oncology*, 2026.

ESMO Guideline 2024 – manejo do câncer de vias biliares avançado

Algoritmo terapêutico com destaque para opções biomoleculares, nível de evidência e MCBS

GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

ESMO OPEN SCIENCE FOR OPTIMAL CANCER CARE

I = evidência de alta qualidade | A = forte recomendação favorável
MCBS = magnitude do benefício clínico

BTC
(câncer de vias biliares)

Estágio inicial (ressecável)

- Cirurgia (R0, quando possível)
- Capecitabina adjuvante [II, A]
- Vigilância

Localmente avançado (não ressecável)

- Perfil molecular
- Cisplatina + gemcitabina + durvalumabe [I, A]
  Cisplatina + gemcitabina + pembrolizumabe [I, A]
- Após progressão / todos os pacientes
- FOLFOX [I, A; MCBS 1]

Avançado / metastático

- Perfil molecular
- Cisplatina + gemcitabina + durvalumabe [I, A]
  Cisplatina + gemcitabina + pembrolizumabe [I, A]
- Após progressão / tratamento direcionado por biomarcadores

Mutação IDH1	FGFR2 fusão/rearranjo	BRAF V600E	MSI-H / dMMR	HER2 superexpressão/ amplificação	*NTRK* fusão	*NTRK* fusão
Ivosidenib [I, A; MCBS 2] (ESCAT I-A)	Futibatinib [III, A; MCBS 3] Pemigatinib [III, A; MCBS 2]	Dabrafenibe + trametinibe [III, A; MCBS 3]	Pembrolizumabe [III, A; MCBS 3]	Trastuzumabe deruxtecana [III, A; MCBS 3] Zanidatamabe [III, A; MCBS 3]	Tratectinib [III, A; MCBS 3] Larotrectinib [III, A; MCBS 3]	Entrectinib [III, A; MCBS 3]

Destaque ESMO – Ivosidenib

- Nível de evidência / recomendação: **[I, A]**
- MCBS: **2**
- ESCAT: **I-A**

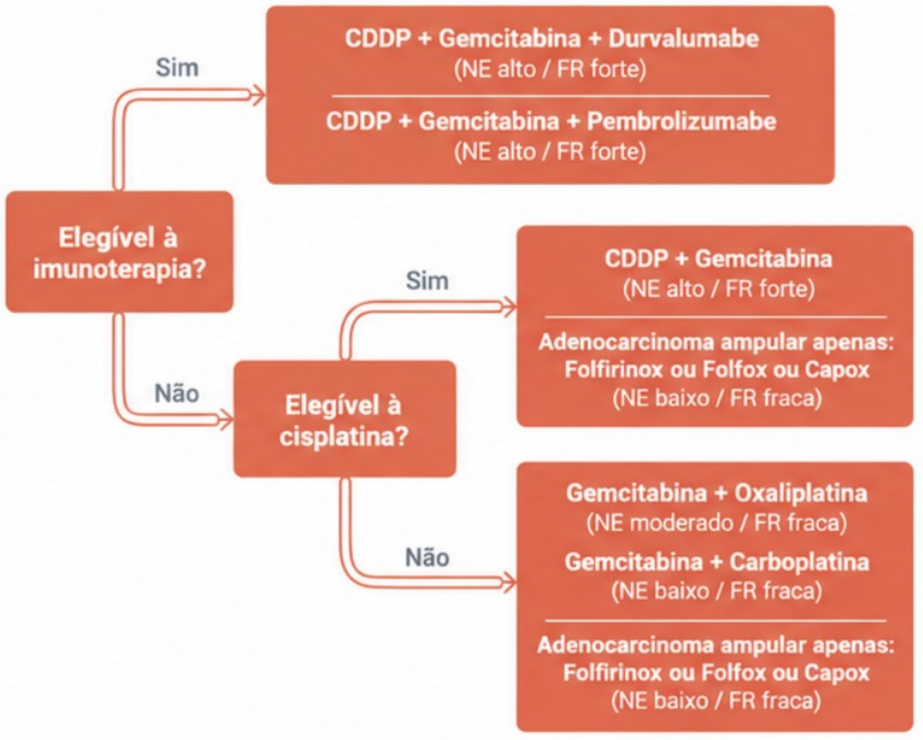
Opção recomendada para pacientes com BTC avançado/metastático com mutação IDH1.

Baseado na ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer (2024).

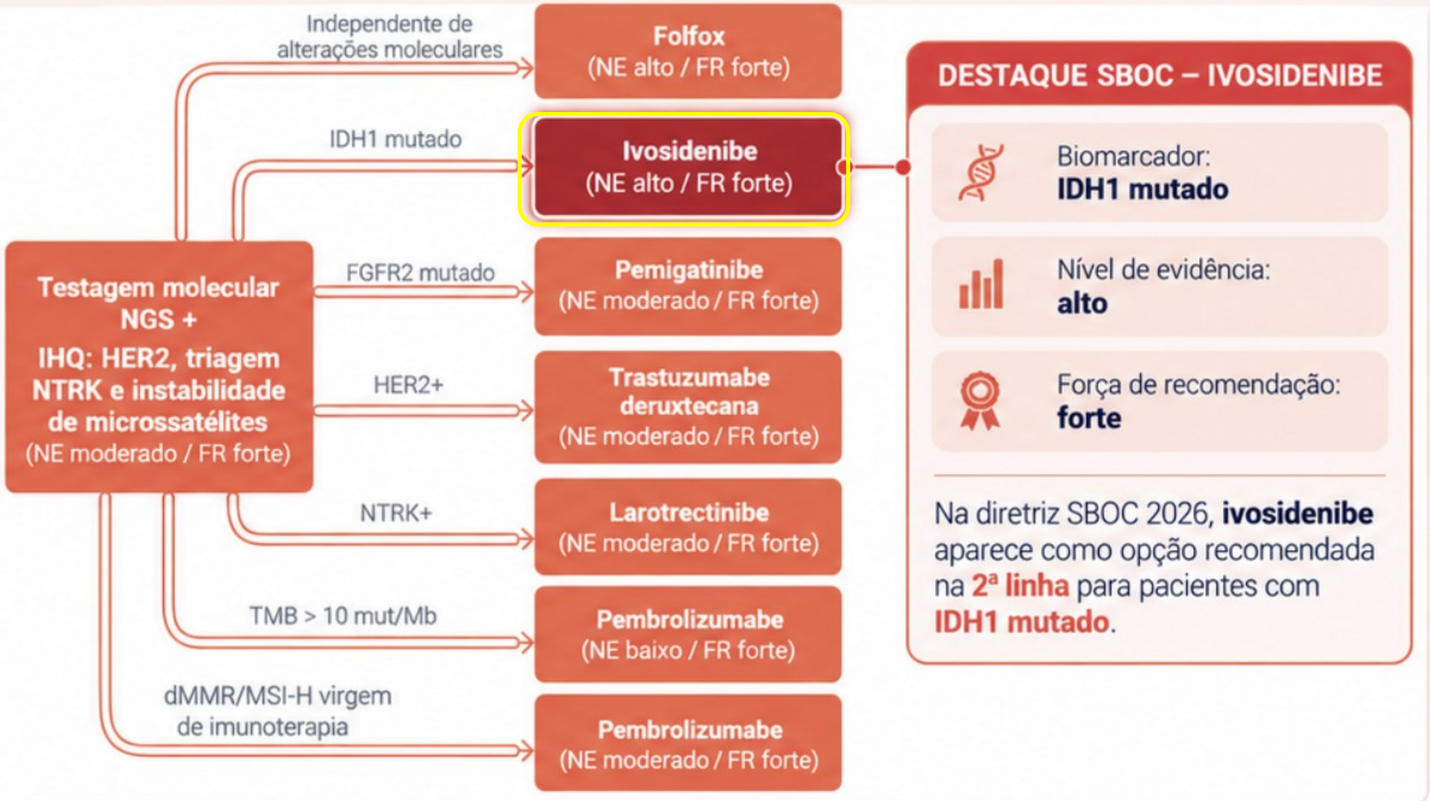
Doença avançada: algoritmo terapêutico com destaque para Ivosidenibe

Diretrizes de Tratamentos Oncológicos – versão SBOC 2026

1ª linha



2ª linha



DESTAQUE SBOC – IVOSIDENIBE

- Biomarcador: **IDH1 mutado**
- Nível de evidência: **alto**
- Força de recomendação: **forte**

Na diretriz SBOC 2026, **ivosidenibe** aparece como opção recomendada na **2ª linha** para pacientes com **IDH1 mutado**.

Como ler a diretriz | **NE** = nível de evidência | **FR** = força de recomendação | O perfil molecular direciona a escolha da 2ª linha

Quando não há alvo molecular — ou não há acesso à terapia-alvo?

2ª linha no câncer de vias biliares avançado | estudo ABC-06

ABC-06 | fase III randomizado

Na ausência de alvo acionável (ou sem acesso à terapia-alvo), mFOLFOX é a opção padrão de 2ª linha.

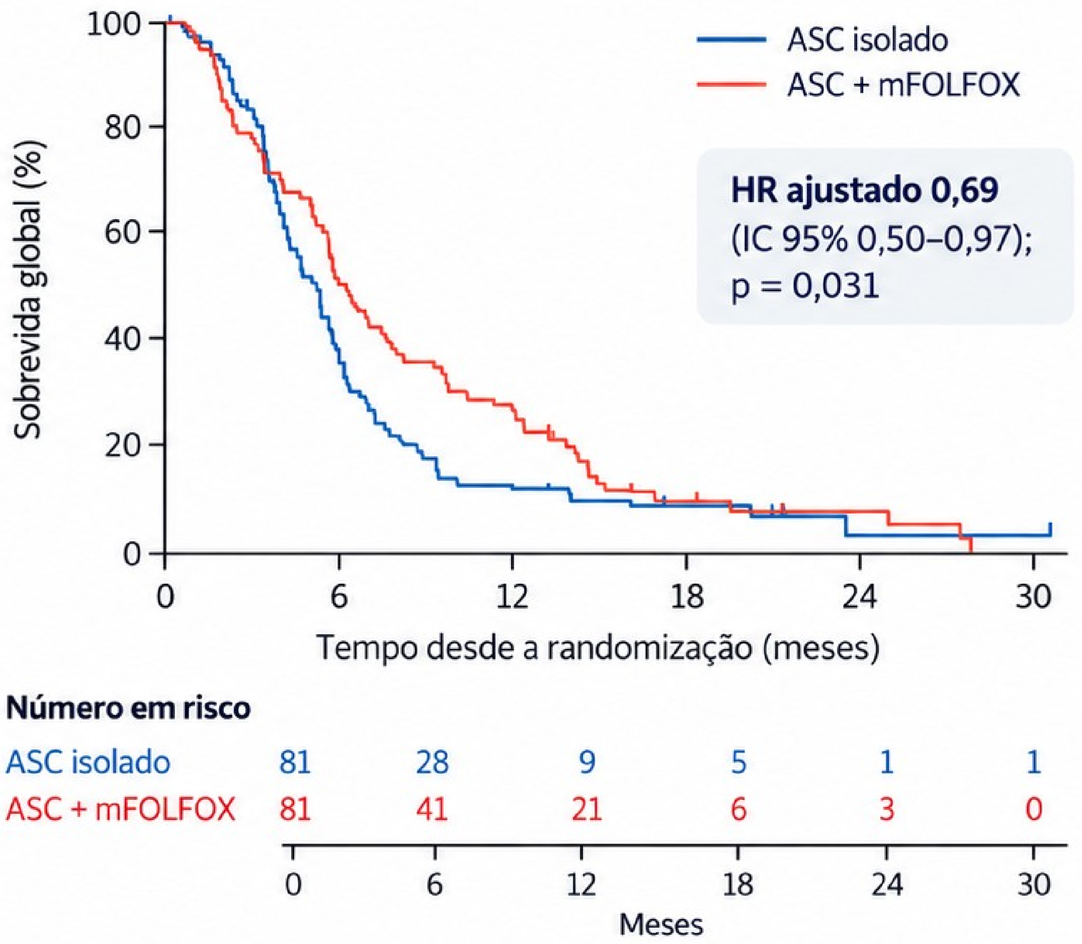
⚠ Benefício limítrofe / modesto

- Ganho absoluto de SG discreto.
- Decisão deve considerar performance status, toxicidade e objetivos de cuidado.
- Nem todo paciente terá benefício clínico relevante.

SG mediana		SG mediana	HR ajustado
6,2 meses	vs	**5,3 meses**	**0,69**
ASC + mFOLFOX		ASC isolado	IC 95% 0,50–0,97 p = 0,031

🎯 **Mensagem prática:** sem alvo molecular ou sem acesso, considerar mFOLFOX — mas discutir o benefício modesto com o paciente.

Sobrevida global (KM)



Baseado em Lamarca et al. ABC-06: ASC isolado vs ASC + mFOLFOX após cisplatina/gemcitabina em câncer de vias biliares avançado.

IDH1 mutado no colangiocarcinoma

Biomarcador-alvo mais frequente em BTC | racional biológico para ivosidenibe

≈14%

dos colangiocarcinomas apresentam mutação de *IDH1*

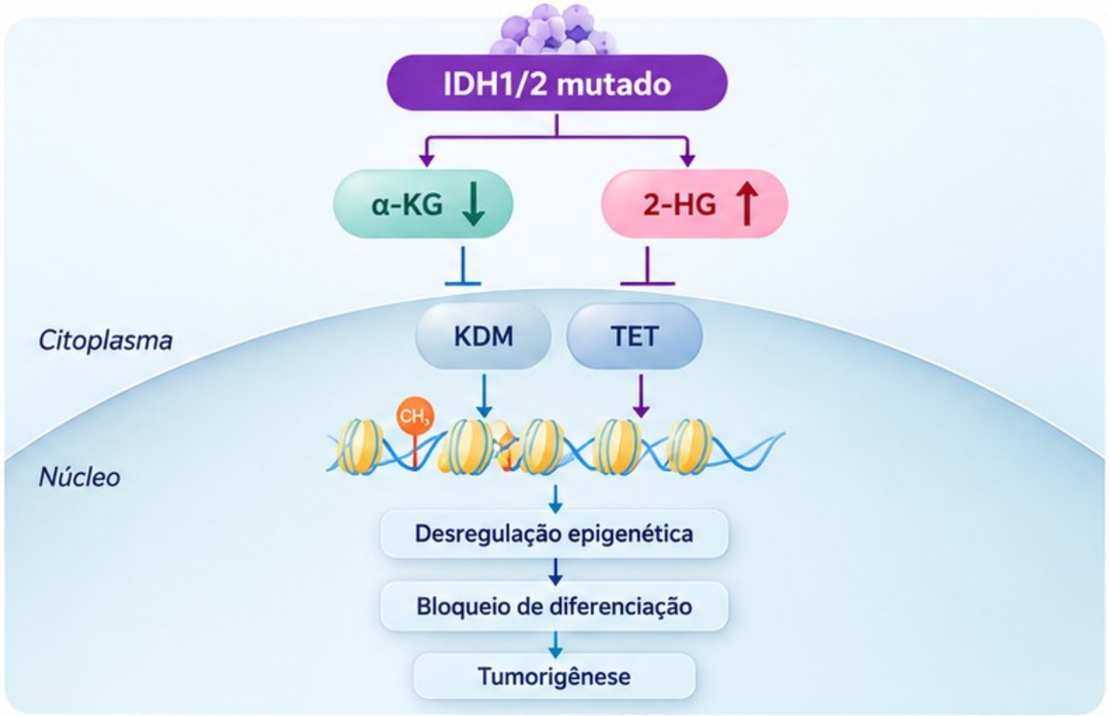
Alterações mais comuns:
R132C, R132L, R132G, R132H e R132S

IDH2 é muito menos frequente

Por que isso importa?

1. *IDH1* mutado é um alvo molecular acionável em BTC.
2. Seu efeito biológico é predominantemente epigenético.
3. Na prática clínica, controle de doença costuma ser mais esperado do que respostas profundas.

Mensagem-chave: ***IDH1*** mutado define um subgrupo biologicamente distinto e tratável com terapia-alvo.



Como o ivosidenibe age

Inibição seletiva de IDH1 mutado → Redução de 2-HG → Restauração parcial da diferenciação celular → Estabilização / controle de doença

O mecanismo epigenético ajuda a explicar a baixa TxR e o papel central do controle de doença.

Adaptado de Yang et al., *Clin Cancer Res* 2012.

ClarIDHy: desenho do estudo e perfil da população

Fase III randomizado em colangiocarcinoma avançado com mutação de *IDH1*

Desenho do estudo (ClarIDHy)

- Triagem molecular: **m*IDH1* confirmado** por NGS
- **Colangiocarcinoma avançado** previamente tratado
- **1–2 linhas prévias** (incluindo gemcitabina ou 5-FU)
- **ECOG 0–1**

Randomização 2:1 duplo-cego fase III (n=187)

- **Ivosidenibe** 500 mg VO 1x/dia (n=126)
- **Placebo** (n=61)

Cross-over permitido na progressão radiológica

Endpoint primário: SLP por IRC cega | **Secundários-chave:** SG, ORR, HRQoL e segurança

Características dos pacientes

1 linha prévia **52,4%**	≥2 linhas prévias **47,6%**
ECOG 0 **39,7%**	ECOG 1 **59,5%**
Intra-hepático **89,7%**	Metastático **92,9%**

Leitura rápida

1. População fortemente enriquecida para colangiocarcinoma intra-hepático.
2. Maioria com doença metastática e performance status preservado.
3. Estudo desenhado para pacientes previamente tratados, cenário de 2ª linha.

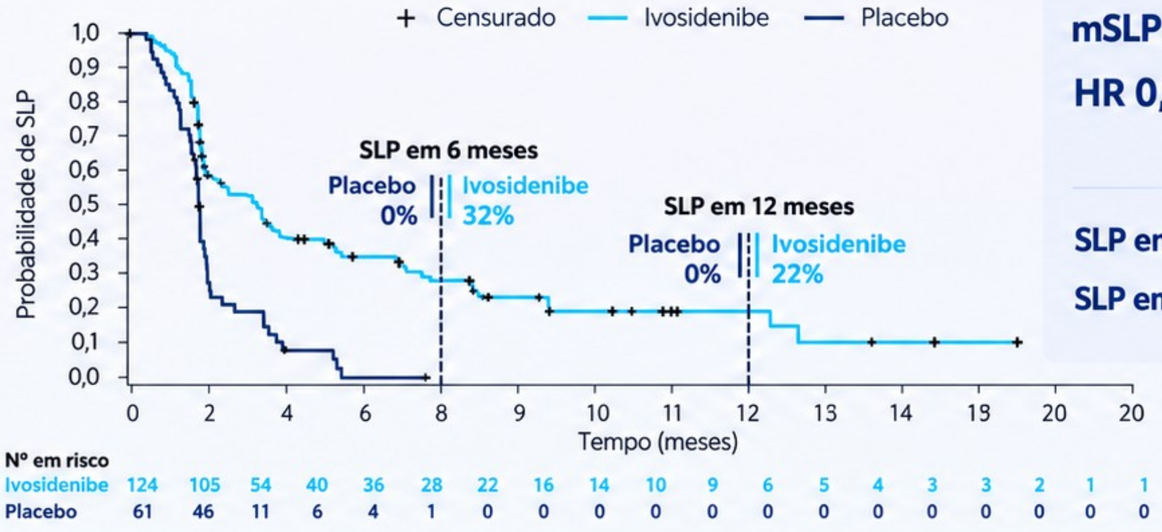
Adaptado de Abou-Alfa et al., *Lancet Oncol* 2020; Zhu et al., *JAMA Oncol* 2021.

Objetivo primário: SLP favoreceu ivosidenibe

Benefício robusto e consistente nos principais subgrupos

Sobrevida livre de progressão (SLP)

(avaliação independente)



Nº em risco																			
Ivosidenibe	124	105	54	40	36	28	22	16	14	10	9	6	5	4	3	3	2	1	1
Placebo	61	46	11	6	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

mSLP: 2,7 vs 1,4 meses

HR 0,37 (IC 95% 0,25–0,54)
p < 0,0001

SLP em 6 meses: 32% vs 0%

SLP em 12 meses: 22% vs 0%

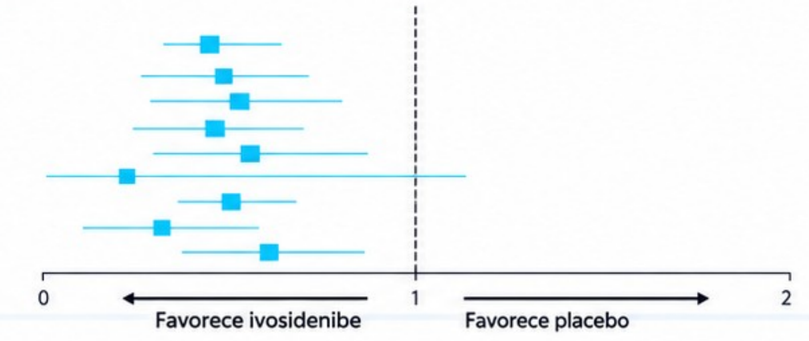
Interpretação clínica

1. SLP foi o endpoint primário e foi claramente positivo.
2. O benefício é compatível com o mecanismo epigenético de ivosidenibe.
3. TxR é baixa, mas controle de doença é mais esperado do que resposta profunda.
4. ORR: 2% vs 0% | DCR: 53% vs 28%.

Mensagem-chave: em *mIDH1*, o benefício se expressa sobretudo por estabilização da doença.

Consistência nos subgrupos

Subgrupo	Eventos/N	HR	IC 95%
Global	**126/185**	**0,37**	**0,25 – 0,54**
1 linha prévia	66/106	0,37	0,22 – 0,61
≥2 linhas	60/79	0,41	0,23 – 0,73
Feminino	74/117	0,36	0,22 – 0,59
Masculino	52/68	0,45	0,25 – 0,81
Localmente avançado	7/14	0,20	0,04 – 1,11
Metastático	119/171	0,41	0,28 – 0,60
ECOG 0	41/68	0,26	0,12 – 0,54
ECOG ≥1	85/117	0,52	0,33 – 0,80

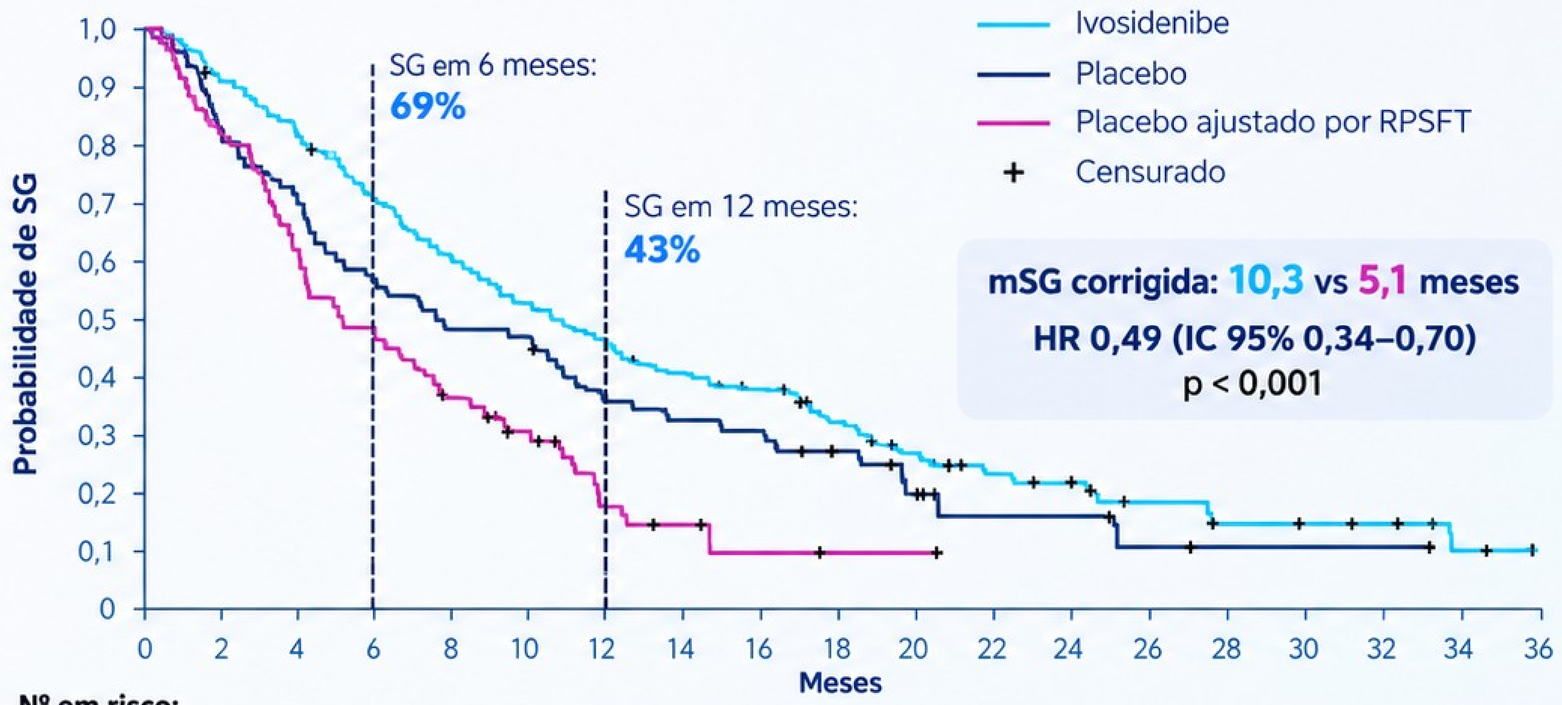


Adaptado de Abou-Alfa et al., *Lancet Oncol* 2020.

SG final: efeito preservado após correção para crossover (RPSFT)

O alto crossover diluiu a SG não corrigida — por isso a análise ajustada é essencial

Sobrevida Global na população Intenção de Tratar



mSG corrigida: 10,3 vs 5,1 meses

HR 0,49 (IC 95% 0,34–0,70)

p < 0,001

Nº em risco:

Ivosidenibe	126	113	97	85	72	62	53	48	42	32	25	18	14	10	7	6	5	2
Placebo	61	50	43	35	29	27	21	18	17	12	8	4	4	2	1	1	1	
Placebo (ajust. RPSFT)	61	49	37	29	21	14	6	4	2	1	1							

Por que corrigir a SG?



dos pacientes inicialmente em placebo migraram para ivosidenibe na progressão radiológica.

Esse crossover importante atenua artificialmente a diferença de SG na análise não ajustada.

Como ler este resultado

1. Mesmo com crossover elevado, ivosidenibe mostrou benefício de SG após correção por RPSFT.
2. O efeito em SG é coerente com o ganho em SLP e com o mecanismo biológico.
3. A interpretação clínica deve considerar o crossover como parte central do estudo.

Mensagem-chave: o benefício em SG existe, mas precisa ser interpretado à luz do crossover de 70,5%.

Adaptado de Zhu et al., JAMA Oncol 2021.

Segurança e qualidade de vida

Benefício clínico com tolerabilidade aceitável e sinais favoráveis em HRQoL

Principais eventos adversos

TEAEs grau ≥3

53,0%
Ivosidenibe (n=166)

37,3%
Placebo (n=59)

Descontinuação por EA

6,6%
Ivosidenibe (n=123)

8,5%
Placebo (n=59)

Redução de dose

3,0%
Ivosidenibe (n=123)

0%
Placebo (n=59)

Interrupções por EA

30,1%
Ivosidenibe (n=123)

18,6%
Placebo (n=59)

EA mais comuns (qualquer grau)

Total ivosidenibe (n=166)

Náusea	38,0%
Diarreia	33,1%
Fadiga	28,9%
Dor abdominal	22,3%
Redução do apetite	21,7%
Ascite	19,9%
Vômitos	19,9%

EA grau ≥3 mais comuns

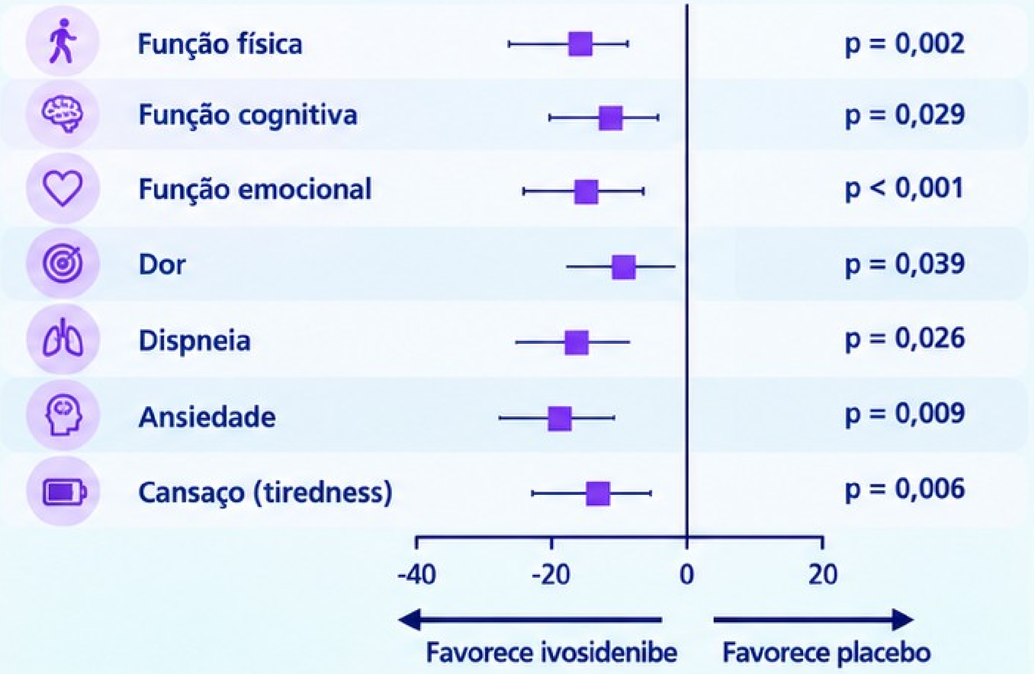
Total ivosidenibe (n=166)

Ascite	9,0%
Anemia	7,2%
Bilirrubina elevada	5,4%

Qualidade de vida (HRQoL)

Domínios com benefício para ivosidenibe vs placebo

Diferença média dos mínimos quadrados (IC 95%)



Apesar da baixa TxR, ivosidenibe ajuda a **preservar sintomas e qualidade de vida**, o que é particularmente relevante em doença avançada.

Adaptado de Zhu et al., *JAMA Oncol* 2021.

Baixa TxR, mas controle de doença duradouro

O mecanismo epigenético favorece estabilização prolongada mais do que respostas profundas

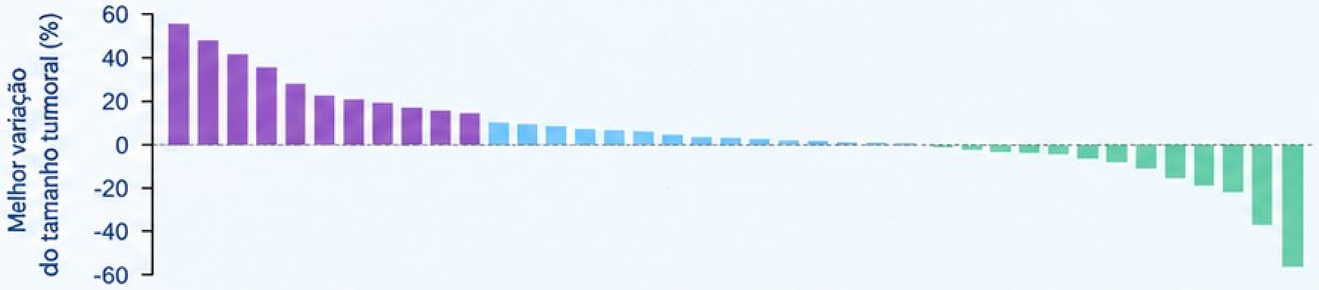
Duração do tratamento com ivosidenibe

Cada barra representa um paciente (exemplo ilustrativo, adaptado do estudo ClarIDHy)



Melhor variação percentual do tamanho tumoral

Cada barra representa um paciente (exemplo ilustrativo, adaptado do estudo ClarIDHy)



≈16%

dos pacientes permaneceram em tratamento com ivosidenibe por ≥1 ano

n≈26, incluindo pacientes crossover

Como interpretar

1. TxR objetiva é baixa: **ORR 2% vs 0%.**
2. Controle de doença é relevante: **DCR 53% vs 28%.**
3. Pacientes tratados por ≥1 ano tiveram mais redução tumoral e maior proporção de benefício prolongado.
4. Esse padrão é biologicamente coerente com um mecanismo epigenético, no qual estabilização é um desfecho esperado.

Duração mediana do tratamento com ivosidenibe: **2,8 meses**

Mensagem prática: em *mIDH1*, o sucesso de ivosidenibe não deve ser julgado apenas pela taxa de resposta — o valor clínico está no controle de doença, na preservação de qualidade de vida e na existência de grandes respondedores / respondedores longos.

Adaptado de Abou-Alfa et al., *Lancet Oncol* 2020; Zhu et al., *JAMA Oncol* 2021; dados de respondedores longos do estudo ClarIDHy.

2024 ESMO GASTROINTESTINAL CANCERS
Annual Congress
MUNICH GERMANY
26-29 JUNE 2024

ProvIDHE – dados de mundo real

1 Por que este estudo?

O ivosidenibe já havia demonstrado **eficácia** no estudo ClarIDHy em pacientes com *mIDH1* CCA.

Eram necessários mais dados de vida real e de longo prazo sobre segurança e eficácia do ivosidenibe.

O **ProvIDHe** foi criado para fornecer acesso ao ivosidenibe e consolidar evidências de seu uso na prática clínica.

2 Desenho do estudo

Estudo fase 3b | Internacional | Braço único

Objetivo primário
- Segurança

Objetivos secundários
- Eficácia na prática clínica
- Qualidade de vida
- Utilização de recursos

Critérios de inclusão
- Adultos com CCA localmente avançado/ metastático *mIDH1*
- Pelo menos 1 linha sistêmica prévia
- ECOG 0–1
- Função orgânica adequada
- QTcF < 450 ms

Tratamento
- Ivosidenibe 500 mg VO 1x/dia
- Ciclos de 28 dias
- Mantido enquanto houver benefício clínico e tolerabilidade

3 População

298 pacientes

15 países

63 mediana de idade (anos)

59% mulheres

Respondedores longos (LR):
53/298 = 18%
definidos como ≥12 meses de tratamento

4 Mensagem principal

1 em cada 6 pacientes tornou-se respondedor longo.

O estudo confirmou **benefício clínico sustentado** na prática real.

Perfil de **segurança consistente,** sem novos sinais.

Adaptado do pôster 348P – ProvIDHe study.

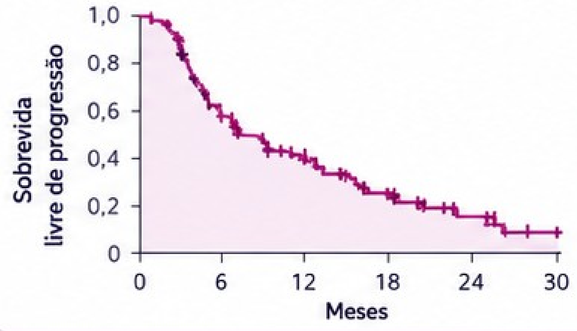
Resultados centrais do ProvIDHe

Foco em respomdedores longos (LR) tratados com ivosidenibe

Eficácia

FAS (N = 298)

População total do estudo

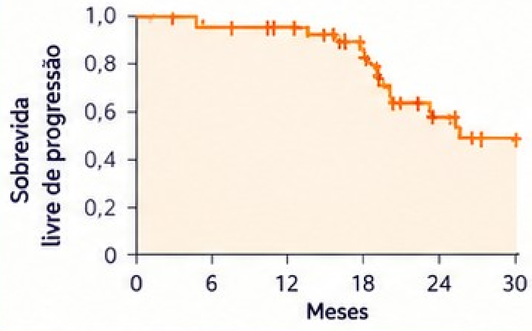


Mediana de SLP (mPFS)
5,6 meses

Mediana de SG (mOS)
16,4 meses

LR (n = 53)

Respondedores longos (≥12 meses de tratamento)



Mediana de SLP (mPFS)
19,6 meses

Mediana de SG (mOS)
Não alcançada

Respondedores longos tiveram benefício muito prolongado

Em comparação com a população total (FAS), os respondedores longos (LR) apresentaram SLP marcadamente maior (19,6 vs. 5,6 meses) e SG não alcançada (vs. 16,4 meses), demonstrando benefício de longa duração com ivosidenibe.

Melhor resposta

Resposta	Total (N = 298)	LR (n = 53)
Taxa de resposta objetiva (ORR)	8,1%	20,8%
Resposta completa (CR)	0,3%	1,9%
Resposta parcial (PR)	7,7%	18,9%
Doença estável (SD)	46,6%	79,2%

O controle de doença (CR + PR + SD) foi especialmente frequente entre os respondedores longos (79,2% vs. 46,6% no total).

Segurança

Evento adverso relacionado ao tratamento (TRAE)	Total (N = 297)	LR (n = 53)
Pelo menos 1 TRAE	**52,2%**	**67,9%**
TRAE grau ≥3 (entre pacientes com evento relacionado)	**24,0%**	**27%**
Eventos adversos graves relacionados	**4%**	**4%**
Descontinuação por TRAE relacionado	**0%**	**0%**

Os eventos adversos graves relacionados foram raros (4% em ambos os grupos) e nenhum paciente descontinuou o tratamento por TRAE relacionado.

Leitura prática

1. **18% atingiram ≥12 meses de tratamento**
2. **SLP e SG foram claramente superiores nos LR**
3. **Benefício sustentado com segurança manejável**

2024 ESMO GASTROINTESTINAL CANCERS
Annual Congress

MUNICH GERMANY
26-29 JUNE 2024

Ivosidenibe em vida real no colangiocarcinoma com mutação IDH1

Pôster 362P — estudo observacional após progressão em terapia prévia

Objetivo

Avaliar padrões de tratamento, efetividade clínica e segurança do **ivosidenibe em monoterapia na 2ª linha (2L)** em pacientes com colangiocarcinoma (CCA) mIDH1 após progressão em 1ª linha.

Desenho do estudo

Estudo **retrospectivo observacional** de prontuários → EUA → Adultos com CCA avançado/metastático **mIDH1** → Ivosidenibe em monoterapia **na 2L**

Análise de Kaplan-Meier para SG; demais desfechos por estatística descritiva.

População analisada

- ***n* = 55** pacientes
- Idade mediana: **62 anos**
- **54,5%** mulheres
- ECOG 1: **74,5%**
- Doença metastática ao diagnóstico: **78,2%**
- CCA intra-hepático: **81,8%**

Perfil biológico / clínico

Mutações IDH1 mais frequentes:
R132C 45,5% | R132L 20,0%

Comorbidades:
hipertensão 69,1% | diabetes 34,5%

Status de performance (ECOG):
ECOG 0: 5,5% | ECOG 2–3: 20,0%

Mensagem-chave

Coorte de prática clínica com pacientes predominantemente intra-hepáticos, metastáticos e previamente tratados — cenário típico de 2ª linha para mIDH1 CCA.

Adaptado do pôster 362P: Real-World Clinical Outcomes in Patients With mIDH1 Cholangiocarcinoma Treated With Ivosidenib After Progression on Previous Therapy.

Ivosidenibe em vida real no colangiocarcinoma com mutação IDH1

Efetividade clínica e segurança na 2ª linha

Controle de doença:
87,3%
PR + SD

SG mediana:
18,5 meses
IC 95% 13,0 – NR

Duração mediana do tratamento:
10,4 meses

Em tratamento na revisão do prontuário:
47,3%

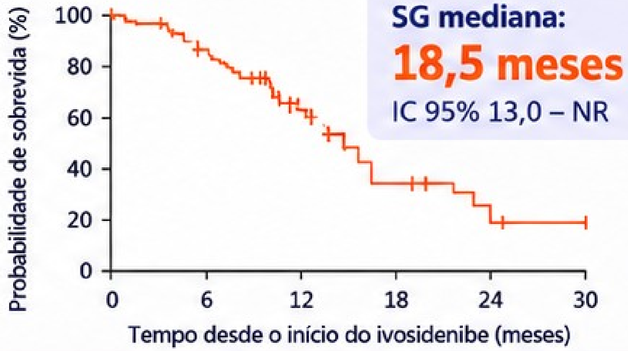
Resposta clínica



Resposta parcial (PR) | Doença estável (SD) | Progressão (PD) | Desconhecido/ NE

Maioria dos pacientes alcançou benefício clínico, predominantemente por controle da doença.

Sobrevida global



SG mediana:
18,5 meses
IC 95% 13,0 – NR

Tempo (meses)	Taxa de sobrevida estimada (%)
6	92,3%
9	80,3%
12	74,2%
18	51,0%
24	34,0%

Segurança

87,3%
sem eventos adversos grau ≥3

Eventos grau ≥3 mais relatados:
prolongamento de QT 7,3%
e fadiga 5,5%

Pausa por evento adverso:
7,3%

Descontinuação por evento adverso:
0%

Mensagem-chave

Na prática clínica, o ivosidenibe mostrou atividade clínica relevante, com controle de doença duradouro, SG encorajadora e perfil de segurança manejável em pacientes com mIDH1 CCA após progressão prévia.

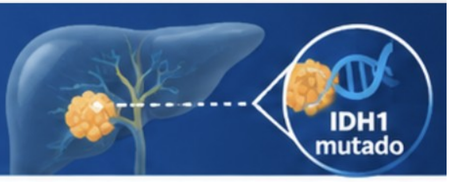
Adaptado do pôster 362P: Real-World Clinical Outcomes in Patients With mIDH1 Cholangiocarcinoma Treated With Ivosidenib After Progression on Previous Therapy.

2024 ESMO GASTROINTESTINAL CANCERS
Annual Congress

MUNICH GERMANY
26-29 JUNE 2024

Figura 1. Contexto e desenho do estudo

Comparação entre ivosidenibe e FOLFOX em colangiocarcinoma com mutação em *IDH1* (IDH1m CCA)



Contexto clínico

~70% dos casos de CCA são diagnosticados em estágio avançado/ metastático.

10–20% dos pacientes com iCCA apresentam mutação em **IDH1**.

Ivosidenibe é terapia-alvo oral; **FOLFOX** é uma opção de 2ª linha (2L).

Pergunta do estudo

Como o **ivosidenibe** se compara ao **FOLFOX** em eficácia, no **mundo real** e em um **cenário híbrido** (mundo real + ensaios clínicos)?

Fontes de dados

IVO (ivosidenibe)

ClarIDHy (ECR) n = 112 — Ensaio clínico randomizado (ECR)

ProvIDHe (mundo real) n = 260 — Mundo real (dados observacionais)

IVO pooled n = 372

FOLFOX

ABC-06 (ECR) n = 81 — Ensaio clínico randomizado (ECR)

EviDHence (mundo real) n = 26 — Mundo real (dados observacionais)

FOLFOX pooled n = 107

Métodos

Cenário mundo real: comparação ProvIDHe vs EviDHence com ponderação por escore de propensão.

Cenário híbrido: pooling dos estudos + **MAIC** para aproximar as populações.

Desfechos principais: SLP (PFS) e SG (OS).

Como a hipótese de riscos proporcionais foi violada, a métrica principal foi o **RMST** (tempo médio de sobrevida restrita).

Pontos de atenção metodológicos

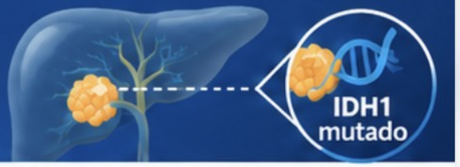
- Amostra pequena de FOLFOX no mundo real (n = 26).
- Perda de poder estatístico: ESS ~45% no mundo real e ~65% no cenário híbrido.
- Heterogeneidade entre estudos.

2024 ESMO GASTROINTESTINAL CANCERS
Annual Congress

MUNICH GERMANY
26-29 JUNE 2024

Figura 2. Principais resultados e conclusão

Resumo dos achados comparativos de ivosidenibe vs FOLFOX em *IDH1m* CCA



Resultados no mundo real

Análises no cenário de mundo real (*ProvIDHe vs. EviDHence*)

SLP em 6 meses

Tempo de sobrevida livre de progressão

IVO (ivosidenibe)	4,18 meses
FOLFOX	3,12 meses

Diferença: **+1,06 mês** (IC95%: 0,58–1,64), **favorecendo IVO.**

SG em 12 meses

Sobrevida global

IVO (ivosidenibe)	9,47 meses
FOLFOX	7,65 meses

Diferença: **+1,81 mês** (IC95%: 0,39–3,55), **favorecendo IVO.**

Diferenças estatisticamente significativas para SLP e SG.

Resultados no cenário híbrido (mundo real + ECR)

Análises combinadas (*ProvIDHe + EviDHence*)

SG em 12 meses

Sobrevida global

IVO (ivosidenibe)	8,88 meses
FOLFOX	6,96 meses

Diferença: **+1,92 mês** (IC95%: 0,89–2,86),

SLP em 18 meses

Tempo de sobrevida livre de progressão

IVO (ivosidenibe)	6,94 meses
FOLFOX	5,05 meses

Diferença: **+1,89 mês** (IC95%: 0,32–3,49).

SG em 18 meses

Sobrevida global

IVO (ivosidenibe)	11,70 meses
FOLFOX	7,77 meses

Diferença: **+3,93 meses** (IC95%: 2,29–3,47).

Benefício mais evidente nos tempos de seguimento mais tardios.

Limitações

- Amostra pequena de FOLFOX no mundo real (apenas 26 pacientes em 2L).
- Heterogeneidade entre estudos e populações.
- Dados indisponíveis e tempos de seguimento diferentes podem influenciar a comparação.

Conclusão prática

A **integração de evidências de mundo real** com ensaios clínicos fortalece a comparação entre **ivosidenibe** e **FOLFOX**.

No conjunto das evidências, o **ivosidenibe** se posiciona como uma **opção favorável em 2L ou linhas posteriores** para pacientes com CCA ***IDH1m***.

Índice de Priorização de Medicamentos - SBOC



Critérios invariáveis (SUS e SS)						Critérios variáveis (SUS e SS)						
1. Benefício Clínico				2. Lista da OMS		2. Necessidade clínica não atendida		4. Parâmetros de custo-efetividade			5. Impacto Orçamentário	
ESMO		ESMO (unidade de conversão)	Força de Recomendação Diretrizes SBOC		NÃO	SIM	NÃO	SIM	Não atende	Parâmetro inexistente	Sim	Gera aumento de custo	Não gera aumento de custo
			Fraca	Forte									
Cenário Curativo	A	8	0	2	0	1	0	3	0	1	2	0	2
	B	4	0	1	0	1	0	3	0	1	2	0	2
	C	1	0	1	0	1	0	3	0	1	2	0	2
Cenário Não Curativo	5	8	0	2	0	1	0	3	0	1	2	0	2
	4	6	0	2	0	1	0	3	0	1	2	0	2
	3	5	0	1	0	1	0	3	0	1	2	0	2
	2	2	0	1	0	1	0	3	0	1	2	0	2
	1	1	0	0	0	1	0	3	0	1	2	0	2

ASSOCIADO | INOVAÇÃO | ECOSSISTEMA

Pontuação: 4

Conclusões

Doença rara

IDH1 mutado em ~14% dos colangiocarcinomas, subgrupo biologicamente distinto

Necessidade não atendida

Só 38,8% chegam à 2ª linha no Brasil; mFOLFOX ganha 0,9 mês de SG

Terapia personalizada

SLP HR 0,37; SG corrigida 10,3 vs 5,1 meses; ESMO I-A e SBOC FR forte

Perfil de toxicidade

Descontinuação por EA: 6,6% vs 8,5% com placebo; 0% em vida real

Comodidade posológica

500 mg VO 1x/dia, em casa

Qualidade de vida

HRQoL favorece ivosidenibe em 7 domínios, incluindo dor e função física

Ivosidenibe é a melhor opção de tratamento para pacientes com colangiocarcinoma avançado com mutação de IDH1 em 2ª linha

Fontes: Abou-Alfa et al., Lancet Oncol 2020; Zhu et al., JAMA Oncol 2021; Lamarca et al. (ABC-06); Da Fonseca et al., 2026; ESMO 2024; SBOC 2026; ProvIDHe, ESMO GI 2024.

UAT 219

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

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

56ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

20/10/2026

PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO

- **Protocolo:** 2026.2.000376
- **Proponente:** Laboratórios Servier do Brasil Ltda
- **Nº UAT: 219**
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia: Ivosidenibe**
- **Indicação de uso:** Tratamento de pacientes adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático com mutação no gene IDH1 R132, tratados anteriormente com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol:** Quimioterapia com ou sem imunoterapia contemplados na SS

2ª Submissão: Avaliada em Agosto/2025 para essa mesma indicação com RF Desfavorável (UAT 148)

CONTEXTUALIZAÇÃO

- O **colangiocarcinoma (CCA)** é um **câncer ultrarraro** das vias biliares que se origina nas células que revestem os ductos biliares. Apresenta sinais e sintomas inespecíficos.

- Em cerca de 60-70% dos casos é diagnosticado em **estágios avançados, com** prognóstico desfavorável.

- Aproximadamente 40% a 50% dos pacientes apresentam **alterações moleculares alvo-específicas**, sendo a **mutação IDH1 R132** encontrada **em cerca de 10% a 20% dos casos**.

- O tratamento padrão em pacientes com doença avançada ou metastática, em 1ª linha, é quimioterapia (com cisplatina ou gencitabina) ± imunoterapia (durvalumabe ou pembrolizumabe). Após progressão da doença, o esquema mais utilizado atualmente é o FOLFOX (leucovorina, 5-fluorouracil e oxaliplatina).

CONTEXTUALIZAÇÃO

- O **ivosidenibe** é indicado em bula para o tratamento, em monoterapia, de pacientes adultos com CCA localmente avançado ou metastático e mutação no gene IDH1 R132, previamente tratados com ao menos uma linha de terapia sistêmica.

- Atualmente, **a terapia-alvo para pacientes com mutação IDH1 R132**, assim como o **teste genético para essa mutação**, não são de cobertura obrigatória.

O PROPONENTE fundamentou a ressubmissão em:

- **Novas evidências clínicas e econômicas**, incluindo dados de mundo real, atualização epidemiológica e informações adicionais para reduzir incertezas identificadas anteriormente.

- **Nova proposta comercial, com revisão do valor da tecnologia para o setor de saúde suplementar.**

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

O uso da ivosidenibe é eficaz/efetivo e seguro para o tratamento de adultos com colangiocarcinoma (CCA) localmente avançado ou metastático, com mutação no gene IDH1 R132, que foram previamente tratados com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica, quando comparado ao placebo ou outra terapia ativa disponível na saúde suplementar?

P (população)	Adultos com CCA localmente avançado ou metastático, com mutação no gene IDH1 R132, que foram previamente tratados com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica
I (intervenção)	Ivosidenibe
C (comparadores)	Placebo, nenhum tratamento ou quimioterapia constante na saúde suplementar
O (desfechos)	**Primários:** Sobrevida global (SG), Sobrevida livre de progressão (SLP) e Eventos adversos graves (EA graves) **Secundários:** Taxa de resposta completa (TRC), Qualidade de vida (QV) e Quaisquer eventos adversos (EA)
T (tipos de estudos)	Ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência deles, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e históricas, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais)

- **Os PARECERISTAS selecionaram o ensaio clínico randomizado ClarlDHy (19 referências):**

- Resultados extraídos das publicações de **Abou-Alfa et al, 2020 (pivotal)** e **Zhu et al, 2021 (dados de seguimento).**

Em comparação com a UAT 148:

- Os PARECERISTAS incluíram duas referências adicionais para o estudo ClarlDHy:
  - **Prager, 2024** (análise SG considerando *crossover* ajustado) e **Valle, 2025** (avaliação risco-benefício).
- O PROPONENTE incluiu, além das duas publicações do ClarlDHy, 1 estudo observacional comparativo:
  - **Niger et al, 2025:** comparou o ivosidenibe em monoterapia com o esquema quimioterápico FOLFOX (leucovorina + 5-fluorouracil + oxaliplatina) ou CAPOX (Capecitabina + oxaliplatina).

CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO

Estudo (N° registro)	ClarIDHy9 (NCT02989857)
Publicação (Autor, ano)	**Abou-Alfa, 2020 e Zhu et al, 2021** (6 países - 49 centros)
Desenho	**Estudo clínico controlado, randomizado, fase III; Ivosidenibe *versus* Placebo 2:1**
População (n)	**Adultos com colangiocarcinoma histologicamente confirmado e avançado (irressecável ou metastático), com mutação do IDH1 com pelo menos 1 linha de tratamento prévio** **187 pacientes randomizados:** **126 pacientes receberam ivosidenibe** (500mg oral 1x/dia) **e 61 receberam placebo** em ciclos de 28 dias **Em ambos os grupos, a idade mediana foi acima de 60 anos, maioria de mulheres**, aproximadamente **60% com ECOG 1** e 3% com ECOG 2, **cerca de 90% apresentaram colangiocarcinoma intra-hepático**; **90% metastático; mais de 50% com 1 linha prévia** de tratamento A **principal mutação identificada foi a IDH1 R132C**: 68% ivosidenibe; 74% placebo **72,9% (43/59) participantes do grupo placebo migraram para o grupo intervenção** (***crossover***) quando progressão radiológica, conforme avaliação do investigador

CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO

Estudo (N° registro)	ClarIDHy9 (NCT02989857)
Desfechos e *time point* de avaliação	**Desfecho primário:** **Sobrevida livre de progressão (SLP)** (tempo desde a randomização até a progressão radiográfica da doença, de acordo com RECIST 1.1, ou morte por qualquer causa), por centro independente. **Desfechos secundários:** Sobrevida global (SG); Taxa de resposta objetiva (RECIST); Duração da resposta e tempo até a resposta; SLP avaliada pelo pesquisador; Farmacocinética e farmacodinâmica; QV relacionada à saúde (EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BIL21); QV para avaliação econômica (EQ-5D-5L). **Tempo de seguimento: até 36 meses**
Principais critérios de inclusão e exclusão	**Critérios de inclusão:** ≥ 18 anos; Colangiocarcinoma histologicamente confirmado, avançado com mutação de IDH1. Pelo menos 1 linha de tratamento prévia para doença avançada (irressecável ou metastática), sendo um deles algum regime de quimioterapia, dentre outros. **Critérios de exclusão:** Pacientes que receberam quimioterapia ou radioterapia menos de duas semanas antes do início do estudo. Receberam irradiação hepática, quimioembolização ou ablação por radiofrequência pelo menos 4 semanas antes do início do estudo. Pacientes com as seguintes comorbidades.
Financiamento	**Agios Pharmaceuticals** (elaboração do protocolo, coleta, análise e interpretação dos dados, e apoio para a escrita)

CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO

De acordo com o fluxograma do estudo de acompanhamento Zhu, 2021:

TOTAL
187

- **Ivosidenibe: 126**
- **Placebo: 61**

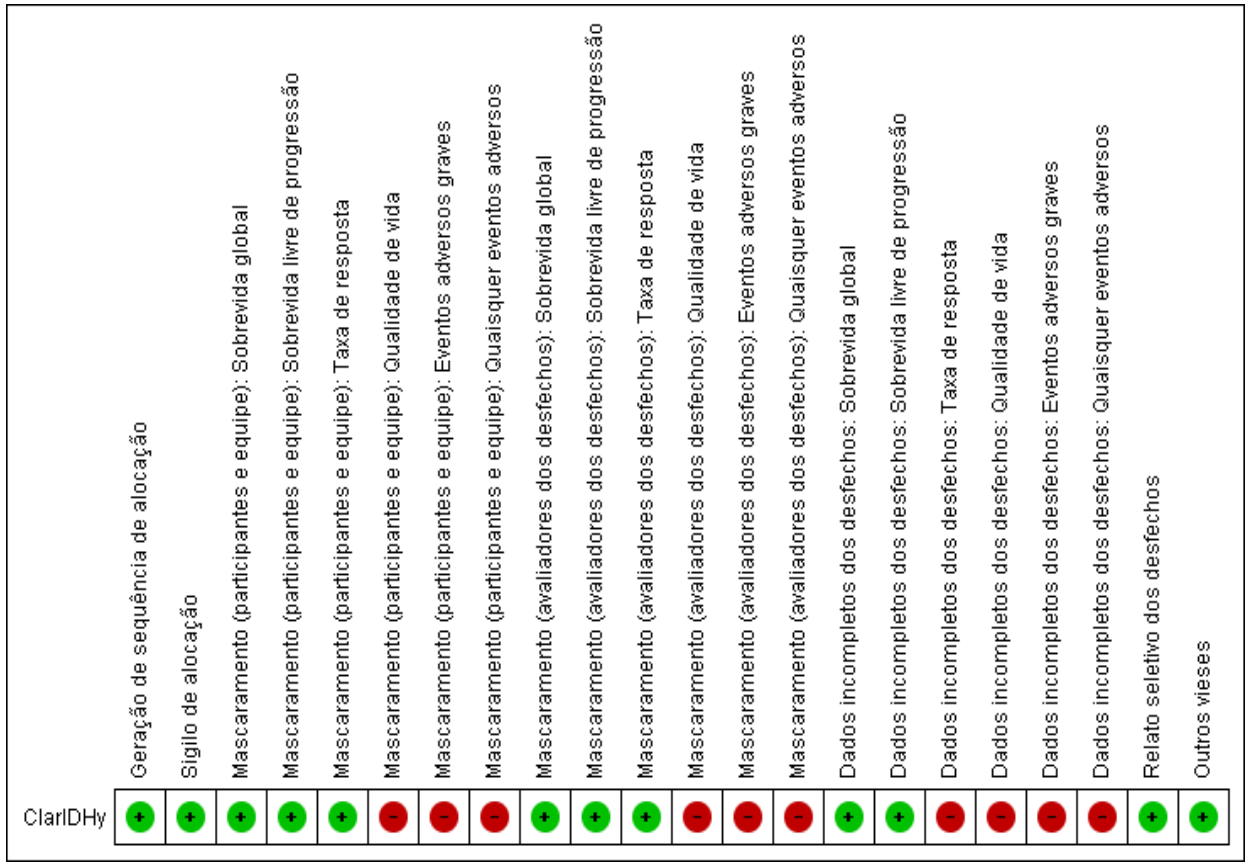
174 descontinuaram o tratamento (93%)

- **115 dos 126 (91%)**
  - **Duração mediana do tratamento: 2,8 meses** (0,1 a 34,4 meses)
- **59 dos 61 (97%)**
  - **Duração mediana do tratamento: 1,6 meses** (0 a 6,9 meses)
- ***Crossover*: 43 pacientes tratados com placebo (72,9%, 43/59) passaram a receber ivosidenibe**
  - **2,7 meses** (0,3 a 29,8 meses) para o grupo que cruzou para **ivosidenibe**

Ao final do seguimento houve:

- **93 mortes**
  1 perda de seguimento
  8 retiraram consentimento
- **43 mortes**
  nenhuma perda de seguimento
  9 retiraram consentimento

RISCO DE VIÉS OU QUALIDADE METODOLÓGICA



- Os PARECERISTAS (ferramenta da Cochrane (versão 1.0 e 2.0), consideraram o estudo com **alto risco de viés** em domínios como **mascaramento de participantes e equipe e mascaramento de avaliadores** (desfechos de segurança e qualidade de vida); e **dados incompletos** (desfechos de segurança, taxa de resposta e qualidade de vida).
- Ambos PROPONENTE e PARECERISTAS penalizaram o estudo ClarIDHy9 pela **alta quantidade de perdas de participantes que afetaram os desfechos de segurança, taxa de resposta e qualidade de vida**.

Não foram apresentadas diferenças quanto à avaliação da qualidade metodológica/risco de viés do ECR ClarIDHy9 em relação às avaliações apresentadas e discutidas na análise anterior (UAT 148).

RESULTADOS E CERTEZA DA EVIDÊNCIA (GRADE)

❑ Pelos resultados do ECR ClarIDHy[9] observou-se que o tratamento com ivosidenibe comparado ao placebo:

DESFECHOS	RESULTADOS	INTERPRETAÇÃO E CERTEZA DA EVIDÊNCIA	
Sobrevida global (SG) *Timepoint* até 36 meses	**Estimativa pontual de redução de 21% no risco de morte** IC compatível com redução de 44% a aumento de 12% Análise ITT ➧ HR 0,79; IC 95% 0,56 a 1,12 ➧ **10,3 meses (ivosidenibe) *versus* 7,5 meses (placebo)**	⊕⊕◯◯ **Baixa** ◍ Imprecisão	**Ivosidenibe pode aumentar a SG quando comparado ao placebo** No entanto, a **magnitude do benefício** deve ser considerada. ➧ DM da mediana de SG entre os grupos de foi 2,8 meses
Sobrevida global (SG) ajustada pelo método RPSFT* (considerando *crossover* de 70%)	**Nesta análise ajustada, a mediana de SG foi de 5,1 meses (IC95% 3,8-7,6 meses) no grupo placebo,** com a **estimativa pontual indicando uma redução de 51% no risco de morte**, com IC compatível com uma redução de 66% a 30% do risco ➧ HR, 0,49; IC 95%, 0,34-0,70 O método RPSFT estima a sobrevida que esses pacientes teriam apresentado na ausência do tratamento após o *crossover* e pressupõe que o efeito do ivosidenide seja constante, independentemente do momento de início do tratamento.		

RESULTADOS E CERTEZA DA EVIDÊNCIA (GRADE)

- Pelos resultados do ECR ClarIDHy[9] observou-se que o tratamento com ivosidenibe comparado ao placebo:

DESFECHOS	RESULTADOS	INTERPRETAÇÃO E CERTEZA DA EVIDÊNCIA	
Sobrevida livre de progressão (SLP)	**Estimativa pontual de redução de 63% no risco de progressão ou morte** IC compatível com redução de 46% a 75% ➧ HR 0,37; IC 95% 0,25 a 0,54 ➧ **2,7 meses (ivosidenibe) *versus* 1,4 meses (placebo)**	⨁⨁⨁⨁ **Alta** ●	**Ivosidenibe aumenta a SLP quando comparado ao placebo** No entanto, a **magnitude do benefício** deve ser considerada ➧ DM da mediana de SLP entre os grupos de 1,3 meses
Taxa de resposta objetiva parcial O estudo não relatou resultados quanto à taxa de resposta completa	**Estimativa pontual de aumento de 3,47 vezes no risco de resposta objetiva parcial no grupo ivosidenibe** ➧ RR 3,47; IC 95%: 0,18–66,17 Resposta parcial em 3/124 pacientes (2,4%) no grupo ivosidenibe e em 0/61 (0%) no grupo placebo	⨁⨁◯◯ **Baixa** ◍ Imprecisão e limitações metodológicas	**O ivosidenibe pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na taxa de resposta objetiva parcial**

RESULTADOS E CERTEZA DA EVIDÊNCIA (GRADE)

DESFECHO (QV)	RESULTADOS	INTERPRETAÇÃO E CERTEZA DA EVIDÊNCIA	
EQ-5D-5L (escala de 0-100; quanto maior melhor) Ivosidenibe = 50 Placebo = 9 *Timepoint* até 24 meses	**Diferença média entre os grupos foi de 7,40 pontos** ➧ IC 95%: 1,01–13,79 Embora a estimativa pontual supere o limiar de 5 pontos considerado como diferença minimamente importante para comparações intergrupos (Bourke, 2024), o IC inclui valores inferiores a esse limiar, o que gera **incerteza quanto à magnitude e à relevância clínica do benefício**	⨁⨁◯◯ **Baixa** ◍ Limitações metodológicas e Imprecisão	**O ivosidenibe pode melhorar a qualidade de vida quando comparado ao placebo**
QLQ-C30 (escala funcional; quanto maior, melhor) Ivosidenibe = 50 placebo = 9 *Timepoint* até 24 meses	**Diferença média de 12,3 pontos** ➧ IC 95%: 3,85–20,78 A DM de 12,3 pontos indica que o **ivosidenibe demonstrou melhora na função**, sugerindo um benefício potencial clinicamente relevante. Entretanto, o IC inclui valores inferiores ao limiar de diferença minimamente importante (entre 5 e 10 pontos, conforme Musoro, 2023), **o que gera incerteza quanto à relevância clínica do efeito** **Os domínios de dor e de perda de apetite não atingiram significância estatística, nem relevância clínica**		
QLQ-BIL21 (específica para CCA; quanto maior a pontuação, pior a QV) *Timepoint* até 24 meses	**Não foram observadas diferenças significativas em: dor: +4,4;** IC 95% −5,82 a 14,55) e **perda de apetite:** −6,1; IC 95%−15,34 a 3,12 *não há uma DMI específica e validada para o EORTC QLQ-BIL21. Considera-se diferenças de 5 a 10 pontos em uma escala de 0 a 100 como clinicamente relevantes		

RESULTADOS E CERTEZA DA EVIDÊNCIA (GRADE)

DESFECHOS	RESULTADOS	CERTEZA DA EVIDÊNCIA	
Eventos adversos graves (grau ≥ 3)	**Estimativa pontual de aumento de 47%** IC compatível com redução de 12% a um aumento de 147% ➧ RR 1,47; IC 95% 0,88 a 2,47 EA graves (grau ≥ 3) mais comuns: Ivosidenibe: ascite e anemia Placebo: ascite e hiponatremia	⨁⨁◯◯ Baixa ◍ **Imprecisão e limitações metodológicas**	**Ivosidenibe pode resultar em um aumento na proporção de eventos adversos graves quando comparado ao placebo**
Quaisquer eventos adversos	**Estimativa pontual de um aumento de 1%** IC compatível com redução de 6% a um aumento de 8% ➧ RR 1,01; IC 95% 0,94 a 1,08 Um total de 95,9% dos participantes do grupo ivosidenibe e em 94,9% no placebo tiveram pelo menos um EA EA mais comuns (grau 1 a 2): náusea e diarreia em ambos os grupos	⨁⨁⨁◯ Moderada ◍ **Limitações metodológicas**	**É provável que o ivosidenibe tenha pouco ou nenhum efeito na proporção de quaisquer eventos adversos quando comparado ao placebo**

AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA (GRADE)

Ivosidenibe para pacientes adultos com colangiocarcinoma avançado ou metastático com mutação IDH1 R132, com pelo menos uma linha de tratamento sistêmica.

População: adultos com colangiocarcinoma avançado ou metastático com mutação IDH1 R132, com pelo menos uma linha de tratamento sistêmica.
Contexto: ambulatorial
Intervenção: ivosidenibe
Comparação: placebo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% IC)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com placebo	Risco com ivosidenibe				
Sobrevida global Time-point: até 36 meses	820 por 1.000	742 por 1.000 (617 para 853)	HR 0,79 (0,56 a 1,12)	187 (1 ECR)	⨁⨁◯◯ Baixa a	**Ivosidenibe pode aumentar a SG quando comparado ao placebo**. No entanto, a magnitude do benefício deve ser considerada uma vez que a mediana de SG foi de 10,3 meses no grupo ivosidenibe *versus* 7,5 meses no grupo placebo.
Sobrevida livre de progressão Time-point: até 24 meses	820 por 1.000	469 por 1.000 (348 para 603)	HR 0,37 (0,25 a 0,54)	185 (1 ECR)	⨁⨁⨁⨁ Alta	**Ivosidenibe aumenta a SLP quando comparado ao placebo**. No entanto, a magnitude do benefício deve ser considerada uma vez que a mediana de SLP foi de 2,7 meses no grupo ivosidenibe *versus* 1,4 meses no grupo placebo.
Taxa de resposta objetiva Time-point: até 24 meses	-	-	RR 3,47 (0,18 a 66,17)	185 (1 ECR)	⨁⨁◯◯ Baixa b,c	**O ivosidenibe pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na taxa de resposta objetiva parcial**, sendo que 3/124 participantes do grupo ivosidenibe e nenhum do grupo placebo (0/61) apresentaram taxa de resposta objetiva parcial.

AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA (GRADE)

Qualidade de vida EQ-5D-5L (0-100, quanto maior, melhor) Time-point: 24 meses	A diferença média do início ao final do estudo é de 4,6 [desvio padrão, DP 13,48] para ivosidenibe e -2,8 [DP 7,76] para placebo no início do terceiro ciclo de tratamento.		DM 7,40 mais alto (1,01 a 13,79 mais alto)	55 (1 ECR)	⨁⨁◯◯ Baixa c,d	**O ivosidenibe pode melhorar a qualidade de vida quando comparado ao placebo.**
Eventos adversos graves Time-point: até 48 meses	237 por 1.000	346 por 1.000 (209 para 586)	RR 1,47 (0,88 a 2,47)	182 (1 ECR)	⨁⨁◯◯ Baixa b,c	**Ivosidenibe pode resultar em um aumento na proporção de eventos adversos graves quando comparado ao placebo.**
Quaisquer eventos adversos Time-point: até 48 meses	949 por 1.000	959 por 1.000 (892 para 1.000)	RR 1,01 (0,94 a 1,08)	182 (1 ECR)	⨁⨁⨁◯ Moderadac	**É provável que o ivosidenibe tenha pouco ou nenhum efeito na proporção de quaisquer eventos adversos quando comparado ao placebo.** **Um total de 95,9% dos participantes do grupo ivosidenibe e em 94,9% no placebo tiveram pelo menos um evento adverso.**

* O risco no grupo de intervenção (e seu IT de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IC: intervalo de confiança; HR: Hazard ratio; RR: Risco relativo.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group
Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito.
Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.
Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito observada.
Muito baixa: há pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Explicações
a. Imprecisão: intervalo de confiança contempla redução importante ou aumento do risco de morte (redução de dois níveis).
b. Imprecisão: Intervalo de confiança contempla redução, não efeito ou aumento de eventos (redução de um nível).
c. Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito (desfechos de segurança, QV e taxa de resposta); de viés de performance e detecção (desfechos de segurança e QV) (redução de um nível).
d. Imprecisão: intervalo de confiança de 95% cruza o limiar de diferença minimamente significativo da escala de QV, definido em 5 pontos para comparações intergrupos (Bourke, 202412). (redução de um nível).

LIMITAÇÕES

- As evidências clínicas são oriundas de um único ECR avaliando ivosidenibe comparado ao placebo (ClarIDHy9).

- Não foi identificado estudo com comparação direta entre ivosidenibe e quimioterapia (± imunoterapia) atendendo aos demais componentes da PICOS do RAC.

- Foram observadas limitações metodológicas e imprecisão de algumas estimativas de efeito, principalmente relacionadas ao alto número de perdas do estudo e perda do mascaramento após progressão da doença.

AGÊNCIAS DE ATS

- **CDA-AMC, Canadá:** Atualmente em análise para a população proposta. RF prevista para novembro/2026.
- **NICE (Inglaterra):** Recomendado. Fica disponível para NHS com desconto a partir de um acordo comercial.
- **PBS (Austrália):** Recomendado. Foi considerada a necessidade de tratamento para pacientes com prognóstico ruim, RCEI alta ao preço proposto e redução adicional de preço será necessária.
- **SMC (Escócia):** Recomendado, somente no contexto do acordo *NHS Scotland Patient Access Scheme* (PAS).
- **CONITEC (Brasil):** Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.
- **HAS (França):** Recomendado. Incorporação apenas para pacientes com colangiocarcinoma metastático ou localmente avançado com mutação IDH1 R132 que passaram por algum tratamento sistêmico e **são inelegíveis** para o esquema de quimioterapia FOLFOX.

OBS.: Todos os acessos ocorreram em 21/09/2026

Alterações do proponente - UAT 148 x UAT 219

Parâmetro	Proposta Anterior (2024)	Proposta Atual (2026)
Comparador Principal	Melhor tratamento de suporte/Placebo	FOLFOX
Base de Evidência	Ensaio ClarIDHy	Ensaio ClarIDHy Niger et al., 2025 ABC-06
Preço de Tabela CMED	R$ 104.783,15	R$ 105.807,25
Proposta Comercial	Sem desconto formal	R$ 67.302,62 (36,4% de desconto)
RCUI do Caso Base	R$ 1.285.673/AVAQ (vs. Melhor tratamento de suporte)	R$ 665.597/AVAQ (vs. FOLFOX c/ desconto)
AIO Acumulada em 5 Anos	R$ 37,3 milhões	R$ 30 milhões
Taxa de difusão	15% a 70%	25% a 85%

Resultados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- **Tipo de estudo:** custo-utilidade (modelo de Markov e sobrevida particionada)
- **Horizonte temporal:** *lifetime* (40 anos)
- **Comparador:** FOLFOX
- **Razão de custo-efetividade incremental:**

Cenário	AVAQ	AVG
Sem desconto (estudo observacional comparativo Niger, 2025)	R$ 1.097.005	R$ 744.722
Com desconto (estudo observacional comparativo Niger, 2025)	R$ 665.597	R$ 451.853
Sem desconto (ensaio clínico ABC-06, 2021)	R$ 1.259.741	R$ 829.029
Com desconto (ensaio clínico ABC-06, 2021)	R$ 739.081	R$ 486.385

Elementos para cautela na interpretação dos resultados:

- ✓ As estimativas para o comparador FOLFOX foram obtidas de evidência de comparação indireta (Niger et al., 202510) ou de ensaio clínico aberto, que comparou o FOLFOX aos cuidados usuais (ABC-06, 202115). Nenhuma das fontes estabelece comparação direta com o ivosidenibe. As fragilidades das fontes de efeito comprometem a comparabilidade entre as tecnologias e aumentam a incerteza dos resultados da avaliação econômica.

- ✓ Os parâmetros de custos de eventos adversos e de fim de vida foram baseados em opinião de especialistas e em estudo observacional.

Considerações sobre a AIO:

- ✓ Os PARECERISTAS adotaram uma projeção de participação de mercado mais acelerada, considerando que o ivosidenibe representa uma nova alternativa terapêutica em um cenário com opções limitadas de tratamento. As diferenças entre as estimativas populacionais do PROPONENTE e dos PARECERISTAS decorrem das taxas de adoção consideradas.

- ✓ No que se refere à estimativa de pacientes elegíveis ao teste oncogenético, a estimativa do PROPONENTE mostrou-se com quantitativo de pacientes superior à dos PARECERISTAS, uma vez que estes não restringiram a população a pacientes em segunda linha.

- ✓ Tanto o PROPONENTE quanto os PARECERISTAS atualizaram o preço do teste genético para diagnóstico da mutação, optando por utilizar valores médios do D-TISS de 2025.

Comparativo entre a proposta e o parecer

	Proposta	RAC
População elegível (média anual)	34 pacientes 298 pacientes - teste	35 pacientes 183 pacientes - teste
Comparadores	FOLFOX	FOLFOX
Difusão	25% a 85% em 5 anos	25% a 95% em 5 anos
População tratada	Média de 19 pacientes/ano	Média de 21 pacientes/ano
Custos considerados	Custos médicos diretos (medicamentos)	Custo de aquisição de ivosidenibe
Impacto Incremental	Cenário 1: R$ 30 milhões em 5 anos (média anual R$ 6 milhões) – com desconto e custo do teste Cenário 2: R$ 52 milhões em 5 anos (média anual R$ 10 milhões) – sem desconto e com custo do teste	Cenário 1: R$ 37 milhões (média anual R$ 7 milhões) com desconto e custo do teste Cenário 2: R$ 64 milhões em 5 anos (média anual R$ 13 milhões) sem desconto e com custo do teste

CONCLUSÃO

- Embora a avaliação econômica tenha demonstrado maior benefício do ivosidenibe, as limitações metodológicas comprometem a robustez dos resultados e restringem a generalização das conclusões.

- No cenário projetado, que considera o custo do teste oncogenético para identificação da mutação na população elegível e o desconto comercial, o impacto orçamentário incremental foi de R$ 37 milhões no total de 5 anos (média anual R$ 7 milhões), para uma população elegível de 35 pessoas, em média, ao ano, com taxa de difusão de 25% a 95%. Já no cenário alternativo, que não considera o desconto comercial oferecido, o impacto orçamentário incremental foi de R$ 64 milhões (média anual de R$ 13 milhões), considerando a mesma taxa de difusão e a mesma população.

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 @ANS_reguladora company/ans_reguladora @ans.reguladora ansreguladorao

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

Lista de Presença

56ª Reunião Técnica da COSAÚDE

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	AILIME PERITO FEIBER HECK	COFFITO
2	ANA CAROLINE ZIMMER GELALTTI	GRUPO BRASILEIRO DE ONCOLOGIA TORACICA
3	ANA LÚCIA PADUELLO	CNS
4	ANA ZILLES SCHUCH	ANS
5	ANTONIO PAZIN FILHO	CNI NATS HCFMRP USP
6	BEATRIZ AMARAL	ABRAMGE
7	BEATRIZ TORRES	BIORED BRASIL
8	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
9	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
10	CARMEM LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	COFEN
11	CÁSSIO IDE ALVES	ABRAMGE
12	CLARICE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
13	CLAUDIA SOARES ZOUAIN	ANS
14	CLAUDIO MAIEROVITCH PESSANHA HENRIQUES	ABRASCO
15	DANIEL BARAUNA	CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES
16	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON DPE/RJ
17	ELDSAMIRA MASCARENHAS	SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA
18	FLÁVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS
19	FLAVIA TANAKA	ANS

20	FLÁVIO HENRIQUE VALICELLI	SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC)
21	FLÁVIO HENRIQUE VALICELLI	SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC)
22	GIULIO DE LOS SANTOS FORTUNA	UNIMED DO BRASIL
23	HELENA ESTEVES	ONCOGUIA
24	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
25	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
26	JOAO HENRIQUE VOGADO ABRAHAO	CONASS
27	JOÃO PAULO DIAS DE ARAÚJO	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
28	JÚLIA TEIXEIRA TUPINAMBÁS	UNIMED BH
29	JULIANA AMARAL DE MIRANDA	ANS
30	JULIANA FESTA	SERVIER
31	LISLAINE A. WENSING	MERCK S/A
32	LUCIANA FERREIRA FRANCO	SBPC/ML
33	LUIZA DIB BATISTA BUGIATO FARIA	REPRESENTANTE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA
34	LUIZA LEAL DO NASCIMENTO COSTA	FENASAÚDE - CNSEG
35	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
36	MARCELO FERNANDES DE QUEIROZ	CNC
37	MARIA DA,GLÓRIA CRUVINEL HORTA	UNIMED DO BRASIL
38	MARIANA MICHEL BARBOSA	UNIMED
39	MARTA SUNDFELD	ANS
40	MAURO DANIEL SPINA DONADIO	PESSOA FÍSICA REPRESENTANDO PROPONENTE SERVIER
41	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS

42	MIRIAN CARVALHO LOPES	ANS
43	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
44	NATÁLIA CALDEIRA DE CARVALHO	MERCK
45	NATHALIA VANESSA DE LIMA CALDAS E SOUSA	CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA
46	PRISCILA TORRES DA SILVA	BIORED BRASIL
47	SILVANA MÁRCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BRASIL/ UNIMED BH
48	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
49	TALITA BARBOSA GOMES	VFF
50	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE