Dados da UAT

Nº da UAT: 148

Tecnologia em saúde: Ivosidenibe

Indicação de uso: Tratamento de pacientes adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático, que apresentam a mutação no gene IDH1 R132, e que tenham recebido pelo menos uma linha prévia de tratamento sistêmico. A indicação proposta é para utilização na segunda linha de tratamento, após progressão da doença com a primeira linha terapêutica padrão.

Tipo de tecnologia em saúde: Medicamento

Tipo de PAR: Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol

Procedimento/evento em saúde no Rol: -

No. da DUT: -

Fonte: FORMROL

Resumo Executivo

Contexto:

O colangiocarcinoma (CCA) se origina no epitélio do trato biliar e destaca-se pela sua agressividade e dificuldade de diagnóstico, sendo frequentemente diagnosticado em estágios avançados. Apesar de ser considerado um câncer raro, o CCA é a segunda neoplasia hepática mais comum, correspondendo a aproximadamente 15% de todos os casos de tumores hepáticos e 3% de todos os tumores gastrointestinais. Anatomicamente, o CCA é classificado em: intra- hepático (CCA-IH) e extra-hepáticos (peri-hilar - CCA-PH e distal - CCA-D). Cada subtipo possui fatores de risco, características clínicas, tratamentos e prognósticos distintos.

Devido a inespecificidade dos seus sintomas nos estágios iniciais da doença e pela falta de rastreamento, o diagnóstico é desafiador em estágios iniciais. Aproximadamente 70% dos pacientes não são elegíveis ao tratamento cirúrgico, que atualmente é a única abordagem com potencial curativo. Por isso, o CCA é geralmente diagnosticado em estágios avançados, reduzindo as opções terapêuticas e afetando negativamente o prognóstico. O prognóstico do CCA é considerado baixo, com uma sobrevida global em cinco anos variando entre 7 e 20%.

Dada a heterogeneidade do CCA, a caracterização genômica desse tipo de tumor desempenha um papel crucial na personalização do tratamento e na melhoria do prognóstico dos pacientes. As evidências mostram que quase metade dos pacientes com CCA têm uma alteração genética acionável, sendo as mais comuns FGFR2 e IDH1.
O rastreamento genético é de suma importância para definição da abordagem terapêutica do paciente. Desta forma, o diagnóstico molecular é recomendado em pacientes com doença avançada para a realização do tratamento direcionado. O teste molecular atualmente recomendado é o sequenciamento de nova geração (NGS), que utiliza a biópsia do tecido ou tecido tumoral.

A mutação IDH1 apresenta uma prevalência distinta entre os diferentes tipos de CCA. As mutações no gene IDH1 representam aproximadamente 19,1% dos casos de CCA, sendo mais frequentes no CCA-IH. Em CCA-IH, a mutação IDH1 é encontrada em aproximadamente 10- 15% dos pacientes. Em contraste, a mutação IDH1 é raramente observada em CCA-EH, com taxas variando de 0-5%. Dada a função crítica da mutação IDH1 no desenvolvimento do CCA, ela representa uma via metabólica relevante para a doença, tornando-se um alvo terapêutico crucial para pacientes com essa mutação específica.

Em pacientes diagnosticados em estágio inicial, cerca de 30% dos casos, a cirurgia radical, que inclui linfadenectomia, é o único tratamento com intenção curativa para CCA. A quimioterapia adjuvante com capecitabina deve ser considerada para pacientes com CCA após a ressecção, assim como a radioterapia, após a conclusão da capecitabina adjuvante, em pacientes selecionados.

Em pacientes diagnosticados com doença avançada ou metastática, representando 60-70% dos casos, uma primeira linha de quimioterapia com cisplatina ou gencitabina (± durvalumabe) é a única alternativa. Em pacientes que progrediram, o FOLFOX pode ser utilizado como tratamento de segunda linha. O ivosidenibe se apresenta como uma opção de tratamento direcionado para pacientes com câncer das vias biliares metastático e

irressecável, que progrediram após a primeira linha de tratamento e apresentam mutação no gene IDH1.

Tecnologia em saúde:

ANVISA:

Tipo de Priorização - Doença rara

Ivosidenibe é um inibidor da enzima IDH1 mutante.

Indicação de uso prevista em bula - monoterapia antineoplásica para o tratamento de pacientes adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático, com mutação no gene IDH1 R132 que foram tratados anteriormente com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica. Antes de tomar ivosidenibe, os pacientes devem ter a confirmação de uma mutação IDH1 R132 usando um teste de diagnóstico apropriado.

Apresentação -Comprimidos revestidos contendo 250 mg de ivosidenibe, em embalagem contendo 60 comprimidos.

Posologia: A dose recomendada é de 500 mg de ivosidenibe (2 comprimidos de 250 mg) por via oral, uma vez ao dia.

Tecnologia alternativa:

Esquemas quimioterápicos contemplados no âmbito da saúde suplementar.

Síntese das evidências científicas:

Conforme o Relatório de Análise Crítica - RAC, foram descritos os resultados do estudo pivotal, um ECR de fase III, o estudo ClarIDHy ((Abou-Alfa et al, 2020), e de uma publicação apresentando dados de seguimento (mesma população sob acompanhamento sem entrada de novos participantes) do estudo ClarIDHy (Zhu et al, 2021).

O ClarIDHy comparou ivosidenibe versus placebo no cenário de pacientes (N= 185) com colangiocarcinoma metastático ou irressecável com mutação IDH1 e que já tivessem passado por pelo menos uma linha de tratamento. Os pacientes receberam ivosidenibe 500mg ou placebo em ciclos de 28 dias. O estudo teve como desfecho primário a sobrevida livre de progressão (SLP).

Houve a possibilidade de participantes do grupo placebo migrarem para o grupo intervenção (crossover). Ocorreu importante crossover no estudo ClarIDHy, 70,5% dos pacientes fizeram crossover para receber ivosidenibe open-label.

Também houve importante perda de seguimento no estudo ClarIDHy. De acordo com o fluxograma do estudo de acompanhamento Zhu 2021, dos 180 participantes que foram randomizados e receberam tratamento, 154 (85,5%) descontinuaram o estudo (102 no grupo ivosidenibe e 52 no grupo placebo).

Não há estudos comparando diretamente Ivosidenibe com outras tecnologias alternativas disponíveis no âmbito da saúde suplementar.

Conforme a avaliação, o estudo apresenta alto risco de viés em domínios como mascaramento de participantes e equipe (desfechos eventos adversos graves - EAG, quaisquer eventos adversos - QEA e qualidade de vida), mascaramento de avaliadores (desfechos EAG, QEA e qualidade de vida) e dados incompletos (EAG, QEA, taxa de resposta completa e qualidade de vida). Adicionalmente, houve penalização do estudo ClarIDHy pela alta quantidade de perdas de participantes que afetaram os desfechos EAG, QEA, taxa de resposta e qualidade de vida.

De acordo com o RAC, em síntese:

Sobrevida livre de progressão: A mediana de SLP foi de 2,7 meses no grupo ivosidenibe versus 1,4 meses no grupo placebo (HR 0,37; IC 95% 0,25 a 0,54; alta certeza da evidência).

Sobrevida global: Na análise primária, a mediana de SG foi de 10,3 meses no grupo ivosidenibe versus 7,5

meses no grupo placebo, sem significância estatística (HR 0,79; IC 95% 0,56 a 1,12, baixa certeza da evidência por imprecisão). Na análise ajustada para o crossover, a mediana de SG no grupo placebo foi de 5.1 meses (HR 0,49; IC 95% 0,34 a 0,70).

Qualidade de vida: Pode haver um aumento médio de 7,4 pontos na escala EQ-5D-5L (DM 7,40; IC 95% 1,01 a 13,79). A certeza da evidência é baixa devido ao pequeno tamanho amostral e às limitações metodológicas. É importante ressaltar que o benefício clínico dessa diferença não está claro.

Taxa de resposta completa: 2,4% (3/124) participantes do grupo ivosidenibe e nenhum (0/61) do grupo placebo apresentaram taxa de resposta objetiva. O baixo número de eventos impossibilitou a análise de estimativa de efeito, o que impede conclusões robustas. A certeza da evidência foi baixa devido à imprecisão.

Eventos adversos:
- Pode aumentar o risco de eventos adversos graves (RR 1,47, IC 95% 0,88 a 2,47; baixa certeza da evidência). Foram observados eventos adversos graves em 35% (43/123) dos participantes no grupo ivosidenibe e 23,7% (14/59) no grupo placebo, sendo o mais frequente a ascite.

- Provavelmente tem pouco ou nenhum efeito no risco de quaisquer eventos adversos (RR 1,01; IC 95% 0,96 a 1,07; moderada certeza da evidência). Eventos adversos de qualquer grau relacionados ao tratamento ocorreram em 97,6% (120/123) dos participantes do grupo ivosidenibe e em 96,6% (57/59) do grupo placebo.

CONTINUA EM "ANÁLISE TÉCNICA"

Síntese das informações econômicas:

Avaliação econômica

O proponente apresentou avaliação de custo-utilidade e custo efetividade, a partir de um modelo de Markov e sobrevida particionada, para calcular a RCUI por anos de vida ajustados pela qualidade e RCEI por anos de vida ganhos, referente à incorporação do medicamento 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. O cálculo foi feito na perspectiva da saúde suplementar, com horizonte temporal lifetime, obtendo o resultado de R$ 1.285.673,00/AVAQ e R$ 884.141,00/AVG na comparação com o placebo.

Destaca-se que o proponente utilizou placebo como comparador justificando a ausência de terapias direcionadas no Brasil e excluindo o FOLFOX devido às limitações metodológicas. A ausência de evidências robustas de eficácia e segurança com comparadores adequados limitam a confiança nas estimativas de custo-efetividade.

Impacto orçamentário

O proponente apresentou uma análise adotando um modelo estático, estimando um impacto orçamentário incremental cuja média anual variou de R$ 8,1 milhões e R$ 8,7 milhões.

Entretanto, os pareceristas efetuaram um recálculo com ajustes, especialmente em relação ao comparador e à estimativa de difusão de mercado da tecnologia.

No recálculo, foi utilizado o método epidemiológico para estimativa da população elegível, cujo resultado alcançou uma média anual de 29 pacientes. Foi adotada a quimioterapia com platinas como comparador. A difusão variou de 10% no primeiro ano a 95% no último ano.

O resultado do impacto incremental aproximado em 5 anos foi de R$ 54,7 milhões (média anual de R$ 10,9 milhões). Cabe destacar que esse impacto considera os custos da realização do teste genético de Sequenciamento de Nova Geração (Next-Generation Sequencing - NGS), essencial para a detecção da mutação IDH1 R132, que define a população elegível para esta análise. Os custos da realização do teste em 5 anos foram estimados em R$ 1.894.467,34, para uma população média anual de 151 pacientes.

Capacidade instalada:

Constituída.

Análise técnica:

O desfecho SLP foi o único considerado como de alta certeza da evidência, porém a diferença observada da sobrevida livre de progressão entre os grupos ivosidenibe e placebo foi de 1,3 mês. Para os demais desfechos a certeza da evidência foi impactada por limitações metodológicas: alto risco de viés performance (alocação dos participantes); detecção (verificação/mascaramento); e atrito (perda de participantes), bem como por imprecisão.

Dos participantes originalmente randomizados para receber placebo, 43 (70%) receberam ivosidenibe quando houve progressão da doença (crossover). O ECR também apresenta o resultado da sobrevida global considerando os pacientes que migraram de grupo [HR 0,49; IC 95% 0,34 a 0,70]. A mediana com placebo foi de 5,1 meses (IC 95%, 3,8 a 7,6 meses). É importante ressaltar as limitações dessas análises, pois apesar do ajuste estatístico ter sido realizado de forma adequada, a análise não leva em conta nenhuma terapia anticâncer subsequente que possa ter sido administrada no grupo placebo na ausência de crossover, além de não ser uma análise randomizada. Esta análise também é limitada, pois os participantes mais graves no grupo placebo acabam não migrando para o grupo intervenção, o que enviesa a estimativa relativa de efeito.

No cenário do colangiocarcinoma (CCA) localmente avançado ou metastático que foram tratados anteriormente com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica, com base nos achados do ECR de fase III ClarIDHy, as evidências científicas sugerem que o Ivosidenibe, uma terapia direcionada para a mutação IDH1, quando comparado ao placebo, aumenta a sobrevida livre de progressão – SLP (alta certeza da evidência), embora a pequena magnitude do efeito deva ser considerada (diferença de 1,3 mês entre os grupos). Ademais, o Ivosidenibe pode aumentar a sobrevida global - SG (diferença entre os grupos sem significância estatística na análise primária, baixa certeza da evidência por imprecisão) e a qualidade de vida (há incertezas se os achados são clinicamente significativos, desfecho com baixa certeza da evidência), mas também pode aumentar o risco de eventos adversos graves (risco relativo - RR 1,47).

Trata-se de uma doença rara, com prognóstico desfavorável e com necessidades em saúde não atendidas, no entanto, é relevante considerar as limitações do estudo ClarIDHy: a comparação com placebo; importantes crossover (70,5%) e perda de seguimento (85,5%); e estimativas afetadas por limitações metodológicas (alto risco de viés de performance, detecção e atrito) e imprecisão.

No presente, não há estudos de comparação direta do ivosidenibe com outras alternativas terapêuticas disponíveis no âmbito da saúde suplementar.

Proposta técnica:

Não recomendar a incorporação do medicamento Ivosidenibe como monoterapia antineoplásica para o tratamento de pacientes adultos com colangiocarcinoma (CCA) localmente avançado ou metastático, com mutação no gene IDH1 R132 que foram tratados anteriormente com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica.

Considerações finais:

Para a indicação de uso em análise, até a presente data, não foi identificada avaliação pela Conitec e pelo CDA (CADTH, Canadá).
Para a indicação de uso em análise, com recomendação favorável para reembolso/incorporação pelo NICE (Reino Unido), SMC (Escócia), HAS (França) e PBAC (Austrália).
Nota ESMO: 2

Participação Social

Registros dos mecanismos de participação social

Tipo	Número	Data	URL
Reunião técnica	36	22/01/25	https://www.youtube.com/watch?v=g6G2nkmhKQ8
Audiência pública	51	26/02/25	https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/audiencias-publicas/audiencias-publicas-realizadas-1/copy_of_audiencia-publica-no-51
Consulta pública	150	06/02/25	https://componentes-portal.ans.gov.br/link/ConsultaPublica/150
Reunião técnica	38	25/03/25	https://www.youtube.com/watch?v=6ugy4L5vslY

Recomendação preliminar

RP - Nota Técnica de Recomendação Preliminar

Descrição RP:

Não recomendar a incorporação do medicamento Ivosidenibe como monoterapia antineoplásica para o tratamento de pacientes adultos com colangiocarcinoma (CCA) localmente avançado ou metastático, com mutação no gene IDH1 R132 que foram tratados anteriormente com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica.

Situação da RP, conforme NTRP:

RP- Desfavorável a PAR

Observações:

Motivação:

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

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

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

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

RP - Deliberação DICOL

Deliberação DICOL quanto à RP:

RP aprovada, conforme NTRP

Observações:

Conforme processo nº: 33910.002925/2025-48, Nota Técnica nº 4/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO.

RP - Participação Social

Quanto à submissão da RP a mecanismo de participação social:

A RP foi submetida a mecanismo de participação social. A análise das contribuições não motivou alteração de RP

Recomendação final

RF - Nota Técnica de Recomendação Final

Descrição da RF:

Não recomendar a incorporação do medicamento Ivosidenibe como monoterapia antineoplásica para o tratamento de pacientes adultos com colangiocarcinoma (CCA) localmente avançado ou metastático, com mutação no gene IDH1 R132 que foram tratados anteriormente com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica.

Situação da RF, conforme NTRF:

RF- Não acatar a PAR

Observações:

Motivação:

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

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

Em adição, evidências de baixa certeza apontam que o medicamento pode estar associado a um aumento do risco de eventos adversos graves e que é incerto seu efeito na taxa de resposta objetiva (o baixo número de eventos impossibilitou a análise de estimativa de efeito). Quanto à qualidade de vida, há incertezas sobre a significância clínica dos achados.

É relevante atentar para a pequena magnitude dos efeitos relacionados aos desfechos de sobrevida e que as estimativas são afetadas pelas limitações metodológicas do estudo ClarIDHy (alto risco de viés de performance, detecção e atrito) e por imprecisão.

A citada magnitude dos efeitos da tecnologia teve reflexo nos resultados da avaliação econômica apresentada, que apontou a razão de custo-utilidade incremental de R$ 1,29 milhão por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ) e a razão de custo-efetividade incremental de R$ 884 mil por ano de vida ganho (AVG), considerando como comparador o placebo. Esses valores indicam que o custo de ivosidenibe por unidade de benefício clínico é bastante significativo.

A despeito de não haver, no âmbito da saúde suplementar, um limiar estabelecido para avaliar a custo-efetividade do medicamento proposto, os resultados da avaliação econômica em questão são dos maiores já apurados entre todos os medicamentos antineoplásicos incorporados ao rol desde outubro de 2021, sendo menor apenas do que o resultado de um medicamento que, entretanto, era dominante em relação ao seu principal comparador. Tal situação não se alteraria ainda que ocorresse a aplicação do desconto proposto pelo demandante.

Ademais, a análise de impacto orçamentário estimou um aumento de gastos no cenário de incorporação da tecnologia, na ordem de R$ 52,8 milhões acumulados em 5 anos (média anual de R$ 10,6 milhões), para o atendimento a uma população média anual de 29 pacientes – a menor população alvo já avaliada desde outubro de 2021.

RF - Deliberação DICOL

Deliberação DICOL quanto a RF:

RF aprovada, conforme NTRF

Decisão da DICOL:

Não incorporar nova tecnologia/indicação de uso

Observações:

Conforme Processo SEI nº 33910.002925/2025-48, Nota Técnica nº 13/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO.

Anexos

Deliberações Dicol

Nome do documento	Nº da Reunião DICOL	Data da Reunião DICOL	Nº Processo SEI	Nº Documento
Nota Técnica nº 4/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO	2ª REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA	03/02/25 00:00	3391.0.002925202548	31644241
Nota Técnica nº 13/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPR	4ª reunião extraordinária	04/04/25 00:00	3391.0.002925202548	31974217