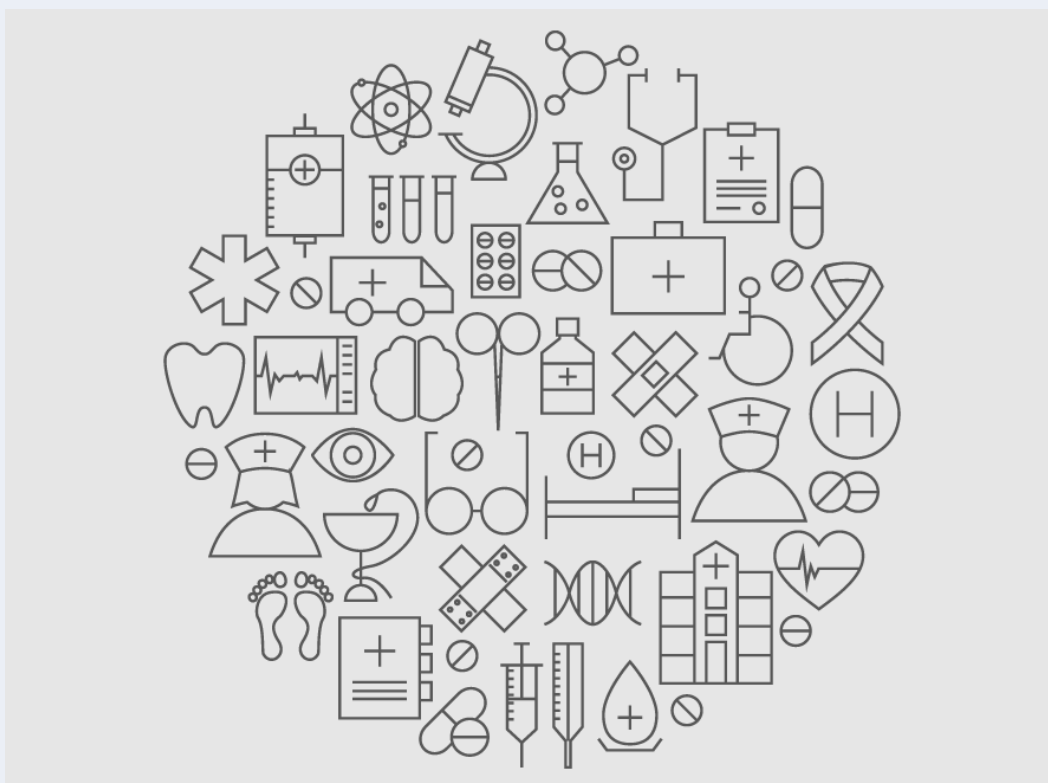


# Relatório de Análise Crítica

# Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

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



Este *template* foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês, como entrega do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, desenvolvido no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), triênio 2021-23. O *template* foi elaborado a partir do modelo utilizado durante o processo de atualização do rol da ANS 2019/2020, e considerando as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos<sup>1</sup>, de revisões sistemáticas<sup>2</sup>, de avaliações econômicas<sup>3</sup> e de análises de impacto orçamentário<sup>4</sup>.

Em 2024, na vigência do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, PROADI-SUS triênio 2024-26, o *template* foi atualizado para contemplar necessidades identificadas ao longo dos três anos da sua utilização. A versão atual foi reformatada e os seguintes componentes foram adicionados: resumo em linguagem acessível, resumo em inglês, resumo em espanhol, conteúdo sobre o processo de participação social referente à tecnologia, incluindo contribuições provenientes de consultas e audiências públicas, bem como dos debates realizados no âmbito das reuniões da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar (Cosaúde).

A necessidade de atualizações do conteúdo e do formato deste relatório será analisada continuamente pela ANS.

**AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR**

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

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

São Paulo - SP

Dezembro/2024

## Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO.....	13
2. CONTEXTUALIZAÇÃO.....	13
3. RESUMO EXECUTIVO.....	13
4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL.....	21
5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	22
5.2. Tratamento recomendado .....	25
6. TECNOLOGIA.....	27
6.1. Fluxograma da linha de cuidado .....	27
6.2. Descrição .....	28
6.3. Ficha técnica .....	28
7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA .....	33
7.1. Pergunta estruturada .....	33
7.2. Critérios de elegibilidade.....	35
7.3. Busca por evidências .....	37
7.4. Seleção de estudos e extração de dados .....	41
7.5. Resultados .....	47
7.5.1 Características dos estudos incluídos.....	47
7.5.2 Resultados dos estudos incluídos.....	52
7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	59
7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências.....	65
7.6 Discussão e conclusões .....	68
7.7 Elementos pós-texto .....	73
8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	75
8.1 Métodos .....	75

8.2 Resultados .....	80
8.3 Discussão e conclusões .....	83
8.4 Elementos pós-texto .....	85
9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	87
9.1 Métodos .....	87
9.2 Resultados .....	92
9.3 Discussão e conclusões .....	96
9.4 Elementos pós-texto .....	99
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	100
10.1 Avaliação por outras agências de ATS .....	100
10.2 Considerações sobre a implementação .....	102
10.3. Conclusões .....	102
11. REFERÊNCIAS .....	105

## **ANEXOS EXTERNOS**

- *Checklist* de análise crítica: avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.
- *Checklist* de análise crítica: análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.
- Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos PARECERISTAS.
- Declaração de potenciais conflitos de interesses.
- Resumo Executivo em outros idiomas (inglês e espanhol).

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

**Figura 2.** Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.

**Figura 3.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

**Figura 3.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

**Figura 4.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

## LISTA DE QUADROS

**Quadro 1.** Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

**Quadro 2.** Resumo executivo

**Quadro 3.** Participação social e recomendações preliminar e final

**Quadro 4.** Resumo em linguagem acessível

**Quadro 5.** Ficha técnica da tecnologia

**Quadro 6.** Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 7.** Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 8.** Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 9.** Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 10.** Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 11.** Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 12.** Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 13.** Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

**Quadro 14.** Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

**Quadro 15.** Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE.

**Quadro 16.** Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia.

**Quadro 17.** Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança.

**Quadro 18.** Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

**Quadro 19.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

**Quadro 20.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

**Quadro 21.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise dos PARECERISTAS.

**Quadro 22.** Componentes da discussão e das conclusões.

**Quadro 23.** Componentes dos elementos pós-texto.

**Quadro 24.** Parâmetros da avaliação econômica.

**Quadro 25.** Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

**Quadro 26.** Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

**Quadro 27.** Componentes da discussão e conclusões

**Quadro 28.** Elementos pós-texto.

**Quadro 29.** Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 30.** Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 31.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

**Quadro 32.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

**Quadro 33.** Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE).

**Quadro 34.** Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão dos PARECERISTAS).

**Quadro 35.** Resumo dos resultados da AIO.

**Quadro 36.** Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 37.** Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 38.** Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 39.** Componentes da discussão e das conclusões.

**Quadro 40.** Elementos pós-texto.

**Quadro 41.** Avaliação de outras agências de ATS.

## **LISTA DE TABELAS**

Não há.



## 1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do IVOSIDENIBE NO 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, visando avaliar sua INCORPORAÇÃO no Rol.

**Quadro 1.** Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo (PAR)	Nº da Unidade de Análise Técnica (UAT)	PROPONENTE
2024.2.000233	UAT 148	Laboratórios Servier do Brasil Ltda

## 2. CONTEXTUALIZAÇÃO

Não há.

## 3. RESUMO EXECUTIVO

**Quadro 2.** Resumo executivo

TECNOLOGIA
Tibsovo® (ivosidenibe)
INDICAÇÃO
Tibsovo® (ivosidenibe) no 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.
INTRODUÇÃO

O colangiocarcinoma (CCA) é um tipo de câncer raro do trato gastrointestinal que se origina epitélio do trato biliar. A maioria dos casos de CCA é diagnosticado em estágio avançado. Os pacientes com CCA avançado têm como opção terapêutica a quimioterapia sistêmica, sem uma indicação específica baseada em características moleculares. Atualmente não existe terapia alvo para CCA avançado com mutação IDH1 em 2ª linha de tratamento preconizado no Rol de Procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar e, desta forma, os pacientes com a doença e com essa mutação não possuem um tratamento direcionado, estando sujeitos a tratamentos com quimioterapia paliativa.

#### PERGUNTA ESTRUTURADA

PROPONENTE	PARECERISTAS
<p><b>P (população):</b> 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.</p> <p><b>I (intervenção):</b> ivosidenibe 500 mg, por via oral, uma vez ao dia.</p> <p><b>C (comparadores):</b> devido à ausência de terapias específicas para pacientes com CCA localmente avançado ou metastático com mutação IDH1 que foram previamente tratados com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica o placebo foi o comparador utilizado.</p> <p><b>O (outcomes; desfechos):</b></p> <p>- Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sobrevida global (SG).</li> <li>○ Sobrevida livre de progressão (SLP).</li> </ul> <p>- Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS).</li> <li>○ Quaisquer eventos adversos.</li> </ul> <p><b>Tipo de estudo:</b> Revisões sistemáticas com ou sem metanálise que incluam ECR fase III.</p>	<p><b>P (população):</b> pacientes 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.</p> <p><b>I (intervenção):</b> ivosidenibe.</p> <p><b>C (comparadores):</b> placebo, nenhum tratamento ou quimioterapia constante na saúde suplementar.</p> <p><b>O (desfecho):</b></p> <p>-Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sobrevida global;</li> <li>○ Sobrevida livre de progressão;</li> <li>○ Eventos adversos graves;</li> </ul> <p>-Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Quaisquer eventos adversos;</li> <li>○ Qualidade de vida;</li> <li>○ Taxa de resposta tumoral completa.</li> </ul> <p><b>S (desenhos de estudos):</b> ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência destes, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivas e</p>

Estudos primários: ECRs de fase III. Na sua ausência poderão ser incluídos estudos observacionais comparados bem delineados com seguimento mínimo de 1 ano.	históricas, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).
<b>EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA</b>	
<i>PROPONENTE</i>	
<p>“Um ensaio clínico randomizado, ClarIDHy, foi incluído na análise e consistiu em duas publicações: uma análise primária e uma análise final de SG. Esse estudo avaliou a eficácia e segurança do ivosidenibe em pacientes com CCA localmente avançado ou metastático com mutação no gene IDH1, que já haviam recebido pelo menos uma linha de terapia sistêmica. Na análise primária de eficácia, foi observado que o risco de progressão ou morte no grupo tratado com ivosidenibe foi 63% menor em comparação ao grupo placebo. Além disso, o ivosidenibe apresentou melhores resultados em termos de QVRS dos pacientes. Em relação à segurança, o medicamento demonstrou um perfil consistente de tolerabilidade e eventos adversos. A análise estendida revelou que o risco de morte no grupo tratado com ivosidenibe foi 51% menor em comparação ao grupo placebo, com significância estatística. O ensaio também mostrou que o ivosidenibe está significativamente associado ao prolongamento da SLP. No que diz respeito à SG, o estudo demonstrou uma vantagem numérica para o ivosidenibe, com 10,3 meses no grupo intervenção, comparado a 7,5 meses no placebo. No entanto, 70% dos pacientes do grupo placebo receberam ivosidenibe após a progressão da doença (prática conhecida como crossover). A SG, ajustada pelo método RPSFT, foi de 5,1 meses para o grupo placebo. Nessa análise o risco de morte foi 51% menor no grupo intervenção que no grupo placebo, com significância estatística (p-valor&lt;0,001), indicando um efeito do <i>crossover</i> na análise sem ajuste, o que justifica a ausência de significância estatística. Vale destacar que o crossover é comum quando o comparador é placebo, e devido aos resultados positivos de ivosidenibe, foi entendido que a possibilidade de crossover era a opção mais ética para os participantes do estudo, permitindo que os pacientes recebam o tratamento ativo após a progressão. Portanto, a realização do crossover foi de 70% na análise final do estudo.”</p> <p><small>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000233_PTC - Revisão Sistemática – páginas 8 e 9]</small></p>	
<i>PARECERISTAS</i>	
<p>Há evidências de certeza alta a baixa, originadas de um ECR (ClarIDHy) que compara ivosidenibe <i>versus</i> placebo. Os resultados desse ECR indicaram que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A estimativa pontual para o desfecho sobrevida global foi de uma redução de 21%, com intervalo de confiança compatível com uma redução de 44% a um aumento de 12% do risco</li> </ul>	

de morte (HR 0,79; IC 95% 0,56 a 1,12). A certeza da evidência foi avaliada como baixa devido à imprecisão do resultado. 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. Dos participantes originalmente randomizados para receber placebo, 43 (70%) receberam ivosidenibe quando houve progressão da doença (*crossover*). Após 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). 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 envies a estimativa relativa de efeito.

- Ivosidenibe aumenta a sobrevida livre de progressão, com uma estimativa pontual de redução de 67% no risco, com intervalo de confiança compatível com uma redução de 46% a 75% (HR 0,37; IC 95% 0,25 a 0,54), com uma alta certeza da evidência. No entanto, a magnitude do benefício deve ser considerada uma vez que a mediana de SG foi de 2,7 meses no grupo ivosidenibe versus 1,4 meses no grupo placebo.
- A estimativa pontual para o desfecho eventos adversos graves foi de um aumento de 47% no risco, com intervalo de confiança compatível com redução de 12% a um aumento de 147% (RR 1,47, IC 95% 0,88 a 2,47). A certeza da evidência foi avaliada como baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão.
- A estimativa pontual para o desfecho quaisquer eventos adversos foi de um aumento de 1% no risco, com intervalo de confiança compatível com redução de 4% a um aumento de 7% (RR 1,01; IC 95% 0,96 a 1,07). A certeza da evidência foi considerada moderada devido às limitações metodológicas.
- Pode haver algum efeito na taxa de resposta completa, mas não foi possível calcular devido ao baixo número de eventos (3/124 no grupo ivosidenibe e 0/61 no grupo placebo). A certeza da evidência foi considerada baixa devido ao pequeno número de eventos (imprecisão).
- Para o desfecho qualidade de vida, a estimativa pontual foi de um aumento de 7,4 pontos na escala de qualidade de vida EQ-5D-5L, com intervalo de confiança compatível com aumento de 1 a 13 pontos (DM 7,40, IC 95% 1,01 a 13,79). A certeza da evidência foi considerada baixa devido ao pequeno tamanho amostral (imprecisão). É importante ressaltar que o benefício clínico dessa diferença não está claro.

Note-se que, para os desfechos sobrevida global, eventos adversos graves, taxa de resposta completa e qualidade de vida a certeza da evidência foi considerada baixa. Nesse caso, as estimativas numéricas são limitadas e futuros estudos podem mudá-la substancialmente. A estimativa de efeito e a certeza da evidência impactarão na tomada de decisão.

Não existem estudos experimentais comparativos entre o ivosidenibe e outras terapias.

#### **AVALIAÇÃO ECONÔMICA**

Foi construída uma avaliação de custo-utilidade, com modelagem de Markov e sobrevida particionada, no horizonte temporal lifetime, na perspectiva da ANS. Os custos incluídos no modelo foram os custos diretos associados ao tratamento, além dos custos decorrentes da progressão da doença e da mortalidade. O tratamento resultou em ganhos de efetividade em comparação com o Tratamento Padrão de Suporte (BSC), com 0,50 Ano de Vida Ajustado por Qualidade (AVAQ) e 0,72 Ano de Vida Ganho (AVG). Com base nos custos incrementais estimados, obteve-se uma Razão de Custo-Utilidade Incremental (RCUI) de R\$ 1,2 milhão por AVAQ e R\$ 884 mil por AVG.

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**

<i>PROponente</i>	<i>PARECERISTAS</i>
<p>O impacto orçamentário incremental da incorporação do ivosidenibe no tratamento de pacientes com CCA localmente avançado ou metastático e mutação no IDH1 foi de aproximadamente R\$ 921 mil no primeiro ano e R\$ 23,3 milhões acumulados ao longo de cinco anos, no cenário de referência. No cenário alternativo, o impacto foi de cerca de R\$ 1,8 milhão no primeiro ano e R\$ 37,3 milhões acumulados em cinco anos. Para o cenário de referência, foi utilizado uma taxa de difusão da tecnologia 5% no primeiro ano, com incremento linear anual de 10% resultando em 45% no quinto ano. Para o</p>	<p>Na reanálise do impacto orçamentário, os pareceristas introduziram um novo comparador na análise, a associação de carboplatina e cisplatina, e ajustaram suas expectativas quanto à aceitação do Ivosidenibe, projetando um incremento de 25% ao ano, com uma taxa de adoção de 95% no quinto ano. Considerando uma maior difusão do Ivosidenibe e incorporação de diagnóstico genético, o impacto orçamentário incremental em 5 anos foi estimado em R\$ 54.678.191,66 (média anual de R\$ 10.935.638,33) para uma média de 29 pacientes elegíveis ao ano.</p>

cenário alternativo, foi utilizado uma taxa de difusão da tecnologia 10% no primeiro ano, com incremento linear anual de 15% resultando em 70% no quinto ano. Em ambos os cenários, foi considerado o custo com aquisição do medicamento.	
EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL	
PROPONENTE	PARECERISTAS
<p>Diretrizes e internacionais como ESMO (<i>European Society for Medical Oncology</i>) e NCCN (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>), e órgãos de avaliação de tecnologias em saúde da Inglaterra, Alemanha, França e Espanha reconhecem a necessidade médica não atendida e o benefício da utilização de ivosidenibe em pacientes adultos com CCA localmente avançado ou metastático, com mutação no gene IDH1 que foram previamente tratados com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233_PTC - Revisão Sistemática – página 9]</i></p>	<p>NICE (Inglaterra), PBAC (Austrália), SMC (Escócia) e HAS (França) recomendaram o reembolso de ivosidenibe para o tratamento de pessoas com colangiocarcinoma metastático ou avançado localmente irresssecável com mutação IDH1 R132 que já tenham passado por pelo menos uma linha de tratamento.</p> <p>As agências CDA-AMC (Canadá) e Conitec não avaliaram a tecnologia proposta para esta população até o momento.</p>
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
PROPONENTE	PARECERISTAS
<p>A inclusão do ivosidenibe no Rol de Procedimentos da ANS representa um avanço significativo no tratamento de pacientes com CCA avançado ou metastático com mutação IDH1, previamente tratados com pelo menos uma linha de terapia sistêmica. Os resultados clínicos demonstram um aumento significativo na sobrevida, especialmente em um cenário com opções terapêuticas limitadas. A combinação das evidências clínicas e</p>	<p>Há evidências de certeza variando de alta a baixa, provenientes do ensaio clínico randomizado (ECR) ClarIDHy, que comparou ivosidenibe ao placebo. Os principais achados foram:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sobrevida global: o ivosidenibe pode reduzir o risco de morte em 21% (HR 0,79; IC 95% 0,56 a 1,12), com a mediana de SG de 10,3 meses no grupo ivosidenibe versus 7,5 meses no grupo placebo. No entanto, a</li> </ul>

<p>econômicas suporta fortemente a incorporação dessa terapia, que trará um impacto positivo para morbimortalidade e qualidade de vida relacionadas à doença.</p> <p><i>[Texto transferido documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233_PTC - Revisão Sistemática – página 9]</i></p> <p>A avaliação de custo-utilidade, com modelagem de Markov e sobrevida particionada, mostrou que o tratamento resultou em ganhos de efetividade em comparação com o placebo, com um aumento de 0,50 AVAQ e 0,72 AVG. Considerando os custos incrementais estimados, a RCUI foi de R\$ 1,2 milhão por AVAQ e R\$ 884 mil por AVG., considerando a perspectiva da saúde suplementar</p>	<p>certeza da evidência foi considerada baixa devido à imprecisão.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida livre de progressão: houve uma redução de 67% no risco de progressão da doença (HR 0,37; IC 95% 0,25 a 0,54), com a mediana de SLP de 2,7 meses no grupo ivosidenibe contra 1,4 meses no placebo. A certeza da evidência foi alta.</li> <li>• Eventos adversos graves: o risco pode aumentar em 47% (RR 1,47; IC 95% 0,88 a 2,47). A certeza da evidência foi baixa devido às limitações metodológicas e imprecisão.</li> <li>• Quaisquer eventos adversos: o risco de eventos adversos provavelmente aumenta em 1% (RR 1,01; IC 95% 0,96 a 1,07). A certeza da evidência foi moderada devido às limitações metodológicas.</li> <li>• Taxa de resposta completa: embora possa haver algum efeito, o baixo número de eventos (3/124 no grupo ivosidenibe e 0/61 no placebo) impede conclusões robustas. A certeza da evidência foi baixa devido à imprecisão.</li> <li>• 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 foi baixa devido ao pequeno tamanho amostral.</li> </ul> <p>Para desfechos como sobrevida global, eventos adversos graves, taxa de resposta completa e qualidade de vida, a certeza da evidência foi considerada baixa, destacando a incerteza das</p>
--	---

	<p>estimativas e a possibilidade de alterações em estudos futuros.</p> <p>Os PARECERISTAS estimaram em um impacto orçamentário incremental de R\$ 54.678.191,66 ao longo de 5 anos, considerando a incorporação progressiva do ivosidenibe.</p>
--	---

**Quadro 3.** Participação social e recomendações preliminar e final

REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO PRELIMINAR
<p>36ª Reunião Técnica, realizada em 22 e 23/01/2025.</p> <p>Gravação disponível no YouTube:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dia 1 - <a href="#">Gravação manhã</a>, <a href="#">Gravação tarde</a>; e</li> <li>• Dia 2 - <a href="#">Gravação</a>.</li> </ul>
RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA ANS
<p>2ª Reunião Extraordinária de Diretoria Colegiada, realizada em 03/02/2025.</p> <p>Recomendação preliminar desfavorável.</p> <p>Gravação disponível no YouTube: <a href="#">Gravação</a>.</p>
CONSULTA PÚBLICA
<p>Consulta Pública nº 150, no período de 06 a 25/02/2025.</p>
AUDIÊNCIA PÚBLICA
<p>-----</p>
REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO FINAL
<p>-----</p>
RECOMENDAÇÃO FINAL DA ANS
<p>-----</p>



## 4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

**Quadro 4.** Resumo em linguagem acessível (250 palavras)

### **Por que este relatório foi feito?**

Este relatório foi feito para descobrir quais os benefícios, riscos e custo do medicamento ivosidenibe para tratamento de adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático com mutação genética (gene IDH1 R132) que já foram tratados com pelo menos uma quimioterapia.

### **O que é colangiocarcinoma (CCA) e como ele é tratado?**

- O CCA é um câncer raro que tem como origem as vias biliares e que provoca sintomas que podem ser parecidos com outras doenças, sendo, usualmente, diagnosticado em estágio mais avançado.
- Quase metade dos pacientes com CCA podem ter uma alteração genética, como a do gene IDH1, que promove o crescimento do câncer e o desenvolvimento de metástases. Pacientes diagnosticados mais cedo podem realizar uma cirurgia radical com intenção de cura, associada a quimioterapia ou radioterapia. Mas para pacientes mais avançados, quimioterapia como cisplatina ou gencitabina é a única alternativa.
- Ivosidenibe, nome comercial TIBSOVO®, é uma proposta de tratamento para aqueles pacientes com CCA que já tentaram fazer quimioterapia como primeira linha de tratamento, porém não tiveram sucesso.

### **Como este relatório foi feito?**

Este relatório envolveu busca e avaliação das melhores evidências científicas acerca do efeito do ivosidenibe para pessoas com CCA metastático com mutação do gene IDH, bem como avaliação dos custos deste medicamento e o impacto aos planos de saúde caso ele seja disponibilizado.

### **Quais foram os principais resultados encontrados?**

Foram consideradas informações provenientes de um ensaio clínico que avaliou o ivosidenibe comparado com placebo em 185 participantes com CCA metastático e mutação do gene IDH que já tinham feito pelo menos um tipo de quimioterapia. Os resultados mostram que o ivosidenibe aumenta a sobrevida livre de progressão (diferença entre grupo ivosidenibe e placebo foi de 1,3 mês), provavelmente tem pouco ou nenhum efeito no risco de quaisquer eventos adversos e pode aumentar a sobrevida global e qualidade de vida, mas também aumentar o risco de eventos adversos graves. Esses resultados foram influenciados por problemas metodológicos como a quebra do mascaramento (quando os participantes ou pesquisadores não sabem quem está recebendo o medicamento) após a progressão da doença e alto número de perdas de participantes.

## 5. CONDIÇÃO CLÍNICA

### 5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

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. (1)

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. (1) 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. (2,3)

Clinicamente, o CCA apresenta sintomas pouco específico que variam conforme a localização. Dor abdominal, fadiga, perda de peso, astenia, febre, suores noturnos e alterações da função hepática são comuns.

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. (4) Por isso, o CCA é geralmente diagnosticado em estágios avançados, reduzindo as opções terapêuticas e afetando negativamente o prognóstico. (3)

Atualmente, os pacientes com CCA avançado têm como única opção terapêutica a quimioterapia sistêmica, sem uma indicação específica baseada em características moleculares. A primeira linha de tratamento padrão consiste na combinação de cisplatina e gencitabina ( $\pm$  durvalumabe), que tem sido amplamente utilizada como terapia inicial para a maioria dos pacientes. (5) No entanto, mesmo com esse regime, uma parcela significativa dos pacientes apresenta progressão da doença em um curto período, geralmente dentro de seis meses de tratamento (6)

O entendimento da heterogeneidade genética do CCA levou ao desenvolvimento de terapias direcionadas para mutações específicas, transformando a abordagem do tratamento. (6,7) Nesse contexto, o diagnóstico molecular após a progressão da doença torna-se fundamental para garantir que os pacientes recebam o tratamento mais adequado e eficaz, maximizando as chances de sucesso e melhorando os resultados clínicos para pacientes com CCA.

Diante da progressão após a primeira linha de tratamento, há uma clara necessidade de terapias mais específicas e eficazes. O diagnóstico molecular é, portanto, essencial para identificar mutações genéticas específicas que orientam a escolha de tratamentos direcionados, capazes de oferecer melhores resultados.

Os dados epidemiológicos de CCA são escassos. A maioria dos registros combina os casos de CCA com outras neoplasias hepatobiliares, como o câncer hepatocelular. (9) O CCA representa 3% do total de malignidades do trato gastrointestinal e 15% dos tumores malignos do fígado. (10,11) Cerca de 60–70% dos pacientes são diagnosticados com doença avançada, que é definida como doença inoperável ou metastática. (12)

Embora a incidência de CCA seja rara em comparação com outros tipos de câncer, sua ocorrência está aumentando em todo o mundo. Globalmente, em 2022, foram registrados 866.136 novos casos de neoplasias de fígado e ductos biliares intra-hepáticos (600.676 em homens e 265.460 em mulheres), com uma taxa de incidência mundial ajustada por idade de 8,6 novos casos para cada 100.000 indivíduos, enquanto a taxa bruta de incidência foi de 11 por 100.000 habitantes. (13)

No Brasil, de acordo com os dados do GLOBOCAN para 2022, a prevalência de CCA é de 6.998 casos por 100.000 habitantes em um ano, com 13.429 casos em três anos, o que representa 6,2 por 100.000, e 16.699 casos em cinco anos, equivalente a 7,8 por 100.000, considerando apenas o CID C22. (15) É importante ressaltar que esses dados podem não refletir a totalidade da neoplasia de CCA, uma vez que o CID C22 abrange outras neoplasias hepatobiliares e não inclui os casos de CCA extra-hepático. Esses números destacam a importância de monitorar a prevalência do CCA no Brasil e a necessidade de mais pesquisas para compreender melhor a doença e suas implicações na saúde pública.

As estimativas de incidência do CCA destacam sua classificação como doença rara, conforme definido pela Portaria GM/MS nº199, de 30 de janeiro de 2014, que classifica como doença rara todas aquelas que afetam até 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos. Com uma incidência tão baixa, o CCA exemplifica a complexidade e o caráter excepcional das doenças raras. (15)

O prognóstico do CCA é considerado baixo, com uma sobrevida global em cinco anos variando entre 7 e 20%. (9) De acordo com dados da *American Cancer Society*, as taxas de sobrevida relativa em 5 anos para o CCA variam significativamente com base no estágio da doença e na sua localização. Para CCA-IH, as taxas de sobrevida são de 23% para estágios localizados, 9% para estágios regionais e apenas 3% para estágios metastáticos. Para cânceres extra-hepáticos, incluindo CCA-PH e CCA-D, a sobrevida relativa é de 18% tanto para estágios localizados quanto regionais, mas cai para 2% em estágios

metastáticos. Esses dados destacam a baixa taxa de sobrevida relativa, especialmente em estágios avançados da doença, e a diferença significativa entre cânceres localizados e metastáticos, evidenciando a necessidade de abordagens terapêuticas mais eficazes para melhorar o prognóstico dos pacientes com CCA avançado (16)

Em relação à mortalidade, também há escassez de dados na literatura que descrevem os tumores de CCA separadamente de outras neoplasias hepatobiliares. A mortalidade por CCA representa aproximadamente 2% de todas as mortes relacionadas ao câncer em todo o mundo anualmente. Pacientes com CCA apresentam sintomas debilitantes e metade de todos os pacientes não tratados não sobrevive além de três a quatro meses após a manifestação dos sintomas. (17) Um estudo retrospectivo realizado nos EUA relatou que a taxa de mortalidade foi de 74,5% durante o período de acompanhamento, e 39,6% dos pacientes faleceram sem receber uma segunda linha de terapia. (18)

Com base na população brasileira estimada em cerca de 213 milhões em 2020, a taxa total de mortalidade do CCA no Brasil seria aproximadamente 6,26 óbitos por 100.000 habitantes. Esses dados reforçam a gravidade da condição e a necessidade de abordagens terapêuticas eficazes.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233\_PTC - Revisão Sistemática, páginas 10 a 13].

## Mutação IDH

As evidências mostram que quase metade dos pacientes com CCA têm uma alteração genética acionável, sendo as mais comuns FGFR2 e IDH1. A identificação de mutações específicas como a do gene *IDH1* permite uma compreensão mais profunda das vias envolvidas no desenvolvimento desta malignidade.

A mutação no gene *IDH* leva a mudança na atividade catalítica comum de *IDH1/2* resultando em um acúmulo de D-2-hidroxiglutarato (D-2HG), devido à conversão de  $\alpha$ -cetoglutarato em D-2HG. (23,24) Esse metabólito promove a proliferação do tumor e o desenvolvimento de metástases através de diversas vias de metilação de ácido desoxirribonucleico (DNA) e ativação de fator de crescimento endotelial vascular. Altos níveis de D-2HG possuem efeito epigenético, induzindo fenótipo de hipermetilação no DNA. Além disso, o metabólito D-2HG é capaz de agir como promotor de neoplasias malignas, através da desregulação de histonas e a metilação de DNA causando inibição na diferenciação normal celular. (24,25)

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

(26). 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% (27).

Os exames iniciais de diagnóstico e investigação de estadiamento geralmente utilizados são o exame de sangue, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, colangiografia trans-hepática percutânea com ou sem biópsia (ou colangioscopia), ultrassonografia endoscópica com ou sem biópsia, ressonância magnética nuclear, incluindo colangiopancreatografia, tomografia do tórax e abdômen com ou sem a pelve e tomografia computadorizada por emissão de pósitron (se disponível). A biópsia com agulha fina deve ser realizada para o diagnóstico patológico antes da realização de qualquer tratamento. (5)

O diagnóstico molecular é recomendado em pacientes com doença avançada para a realização do tratamento direcionado. De acordo com a ESMO, o diagnóstico molecular é fortemente recomendado, com uma recomendação de nível I, A. O teste molecular atualmente recomendado é o sequenciamento de nova geração (NGS), que utiliza a biópsia do tecido ou tecido tumoral (28). Adicionalmente, o guideline National Comprehensive Cancer Network (NCCN) publicado em 2023, também recomenda o diagnóstico molecular através da realização de testes para os tumores das vias biliares metastáticos ou irresssecáveis candidatos a terapia sistêmica. (8)

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233\_PTC - Revisão Sistemática, páginas 13 a 15].

## **5.2. Tratamento recomendado**

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 natureza exata e a extensão da cirurgia devem ser acordadas em uma reunião de uma junta multidisciplinar especializada em tumores hepatobiliares. 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. (5,8)

Em pacientes diagnosticados com doença avançada ou metastática, representando 60–70% dos casos (12), uma primeira linha de quimioterapia com cisplatina ou gencitabina ( $\pm$  durvalumabe) é a única alternativa. (32,33).

**European Society for Medical Oncology (ESMO):** o tratamento para câncer nas vias biliares, avançado ou metastático, deve ser realizado, após análise do perfil molecular, com quimioterapia (cisplatina-gencitabina  $\pm$  durvalumabe), como primeira linha de tratamento. Após a progressão, o tratamento de segunda linha é determinado pelo perfil molecular do tumor. (5)

**NCCN:** em 2023, a NCCN publicou um *guideline* abrangente que detalha as recomendações para o tratamento das neoplasias das vias biliares avançadas e irresssecáveis. O tratamento é dividido em linhas primárias e subsequentes, com uma distinção entre terapias sistêmicas convencionais e terapias sistêmicas alvo, que são adaptadas de acordo com o perfil genético dos tumores. As terapias alvo são recomendadas em circunstâncias específicas, baseadas no diagnóstico molecular do paciente.

Em relação à **Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)**, não há diretriz específica para o tratamento de CCA, o que representa uma lacuna significativa no manejo dessa doença no Brasil. A ausência de recomendações nacionais detalhadas e padronizadas cria um desafio para oncologistas e outros profissionais de saúde, que frequentemente precisam recorrer a diretrizes internacionais para orientar o tratamento. Essa falta de diretrizes específicas para o CCA reforça a urgência de desenvolver recomendações nacionais baseadas em evidências, que possam fornecer orientações claras e consistentes, adaptadas à realidade da população brasileira.

Atualmente, o rol da ANS não inclui terapias-alvo para pacientes com CCA avançado que apresentem mutação IDH1 (38). Esses pacientes são limitados a tratamentos de suporte e quimioterapia padrão, como o FOLFOX.

O Ivosidenibe surge como opção de tratamento alvo-direcionado para esses pacientes, especialmente para aqueles que foram previamente tratados com pelo menos uma linha de terapia sistêmica.

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233\_PTC - Revisão Sistemática, páginas 17 a 22].

## 6. TECNOLOGIA

### 6.1. Fluxograma da linha de cuidado

O PROPONENTE apresentou o fluxograma atual de tratamento de pacientes com CCA e o fluxograma com a inclusão do IVOSIDENIBE como opção terapêutica no documento “20242000233\_PTC - Revisão Sistemática”, páginas 20 e 21.

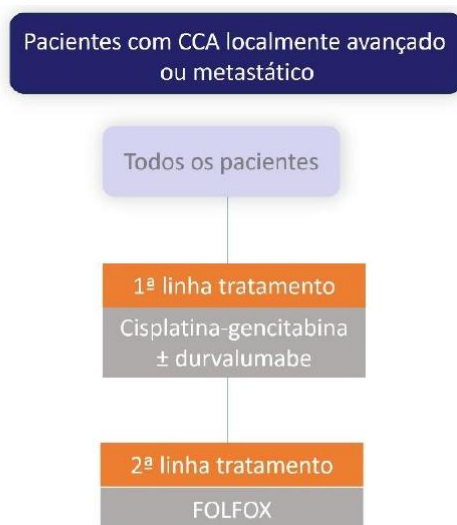


Figura 2. Fluxograma terapêutico atual.

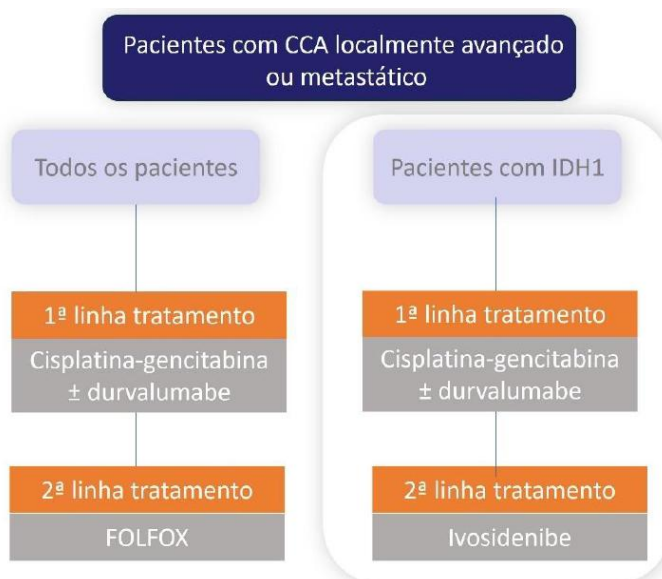


Figura 3. Fluxograma terapêutico proposto com a incorporação de ivosidenibe.

## 6.2. Descrição

Ivosidenibe, comercializado sob o nome de Tibsovo®, é um medicamento indicado como monoterapia antineoplásica para o tratamento de 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. (41)

A dose recomendada de ivosidenibe é administrada por via oral na forma de comprimidos revestidos, sendo a dose recomendada de 500 mg (equivalente a dois comprimidos de 250 mg) uma vez ao dia. O tratamento deve ser continuado até a progressão da doença ou até que o tratamento não seja tolerado pelo paciente. (41)

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233\_PTC - Revisão Sistemática, página 24].

## 6.3. Ficha técnica

**Quadro 5.** Ficha técnica da tecnologia

	Item	Descrição
1	<b>Tipo</b>	MEDICAMENTO
2	<b>Princípio ativo</b>	IVOSIDENIBE
3	<b>Nome comercial</b>	TIBSOVO®
4	<b>Fabricante</b>	Laboratórios Servier do Brasil Ltda.
5	<b>Detentor do registro</b>	LABORATORIOS SERVIER DO BRASIL LTDA (42.374.207/0001-76)
6	<b>Apresentação</b>	Comprimidos revestidos contendo 250 mg de ivosidenibe, em embalagem contendo 60 comprimidos.
7	<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	TIBSOVO® é indicado como 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 TIBSOVO®, os pacientes devem ter a confirmação de uma mutação IDH1 R132 usando um teste de diagnóstico apropriado.



		(Bula Anvisa - <a href="https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Tibsovo">https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Tibsovo</a> )
8	<b>Indicação proposta pelo PROPONENTE</b>	Indicação apresentada pelo proponente no doc FORMROL - Protocolo 2024.2.000233, página 1:  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.
9	<b>Posologia e forma de administração</b>	A dose recomendada é de 500 mg de ivosidenibe (2 comprimidos de 250 mg de TIBSOVO®) por via oral, uma vez ao dia.  O tratamento com TIBSOVO® deve ser continuado até a progressão da doença ou até que o tratamento não seja mais tolerado pelo paciente.  Se uma dose for esquecida ou não for administrada no horário habitual, os comprimidos de TIBSOVO® devem ser administrados o mais rápido possível dentro de 12 horas após a dose esquecida. Duas doses não devem ser administradas dentro de 12 horas. Os comprimidos de TIBSOVO® devem ser administrados normalmente no dia seguinte.  Se uma dose for vomitada, não devem ser administrados comprimidos de reposição. Os comprimidos devem ser administrados normalmente no dia seguinte. (Bula Anvisa - <a href="https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Tibsovo">https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Tibsovo</a> )
10	<b>Patente / registro na ANVISA</b>	1127800890012
11	<b>Requisitos obrigatórios</b>	Antes de tomar TIBSOVO®, os pacientes devem ter a confirmação de uma mutação no gene IDH1 R132 usando um teste de diagnóstico apropriado.  (Bula Anvisa - <a href="https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Tibsovo">https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Tibsovo</a> )
12	<b>Contraindicações</b>	TIBSOVO® é contraindicado nos seguintes casos:

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados na seção Composição;</li> <li>- Uso concomitante com indutores potentes da CYP3A4 ou dabigatrana (veja item 6-Interações medicamentosas).</li> <li>- Síndrome congênita do QT longo.</li> <li>- Histórico familiar de morte súbita ou arritmia ventricular polimórfica.</li> <li>- Intervalo QT/QTc &gt; 500 mseg, independentemente do método de correção (veja itens 5- Advertências e precauções e 8- Posologia e modo de usar)</li> </ul> <p>Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.</p> <p>(Bula <span style="float: right;">Anvisa</span> - <a href="https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/g/?nomeProduto=Tibsovo">https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/g/?nomeProduto=Tibsovo</a>)</p>
13	<b>Precauções</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc): foi reportado prolongamento do intervalo QTc após tratamento com TIBSOVO® (veja item 9-Reações adversas). Um ECG deve ser realizado antes do início do tratamento, pelo menos semanalmente durante as primeiras 3 semanas de terapia e depois, mensalmente se o intervalo QTc permanecer <math>\leq 480</math> mseg. Quaisquer anomalias devem ser tratadas imediatamente (veja item 8- Posologia e modo de usar).</li> <li>• Pacientes com síndrome congênita do QTc longo, insuficiência cardíaca congestiva ou anormalidades eletrolíticas devem ser monitorados de perto, com monitoramento periódico de ECGs e eletrólitos, durante o tratamento com TIBSOVO®.</li> <li>• O tratamento com TIBSOVO® deve ser descontinuado permanentemente se os pacientes desenvolverem prolongamento do intervalo QTc com sinais ou sintomas de arritmia potencialmente fatal (veja item 8- Posologia e modo de usar).</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• TIBSOVO® deve ser usado com cautela em pacientes com níveis de albumina abaixo da faixa normal ou que estão abaixo do peso.</li> <li>• Descontinuar permanentemente TIBSOVO® em pacientes diagnosticados com síndrome de Guillain-Barré.</li> <li>• TIBSOVO® deve ser utilizado com precaução em pacientes com insuficiência renal grave e essa população de pacientes deve ser cuidadosamente monitorada (veja itens 3 e 8).</li> <li>• A segurança e eficácia de ivosidenibe não foram estabelecidas em pacientes com insuficiência hepática moderada e grave (Child Pugh classes B e C). TIBSOVO® deve ser utilizado com precaução em pacientes com insuficiência hepática moderada e grave e essa população de pacientes deve ser cuidadosamente monitorizada. TIBSOVO® deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh classe A) (veja itens 3 e 8).</li> <li>• O ivosidenibe induz o CYP3A4 e pode, portanto, diminuir a exposição sistêmica aos substratos do CYP3A4. Os pacientes devem ser monitorados quanto à perda de eficácia antifúngica se a utilização de itraconazol ou cetoconazol não puder ser evitada (ver item 6-Interações medicamentosas).</li> <li>• As mulheres com potencial para engravidar devem fazer um teste de gravidez antes de iniciarem o tratamento com TIBSOVO® e devem evitar engravidar durante o tratamento (veja item 6-Interações Medicamentosas).</li> <li>• Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glicose-galactose devem evitar este medicamento.</li> <li>• TIBSOVO® não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes.</li> </ul>
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com TIBSOVO® e por pelo menos 1 mês após a última dose.</li> <li>• Fadiga e tontura foram notificadas em alguns pacientes fazendo uso de TIBSOVO® (veja item 9-Reações adversas) e devem ser consideradas ao avaliar a capacidade do paciente para conduzir ou utilizar máquinas.</li> </ul> <p>(Bula Anvisa - <a href="https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Tibsovo">https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Tibsovo</a>)</p>
14	<b>Eventos adversos</b>	<p>As reações adversas mais frequentes foram fadiga (43%), náusea (42%), dor abdominal (35%), diarreia (35%), tosse (27%), diminuição do apetite (24%), ascite (23%), vômitos (23%), anemia (19%) e erupção cutânea (15%). As reações adversas graves mais frequentes foram ascite (2%), hiperbilirrubinemia (2%) e icterícia colestática (2%). Em pacientes tratados com ivosidenibe, a frequência de descontinuação do tratamento devido a reações adversas foi de 2%. As reações adversas que levaram à descontinuação foram ascite (1%) e hiperbilirrubinemia (1%). A frequência de interrupção da dose de ivosidenibe devido a reações adversas foi de 16%. As reações adversas mais comuns que levaram à interrupção da dose foram hiperbilirrubinemia (3%), aumento da alanina aminotransferase (3%), aumento da aspartato aminotransferase (3%), ascite (2%) e fadiga (2%). Eventos adversos graves avaliados pelo investigador como relacionados ao tratamento ocorreram em 2,4% dos indivíduos e incluíram hiperbilirrubinemia (0,8%), icterícia colestática (0,8%), eletrocardiograma QT prolongado (0,8%) e derrame pleural (0,8%).</p> <p>(Bula Anvisa - <a href="https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Tibsovo">https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Tibsovo</a>)</p>

#### Comentários gerais sobre a ficha técnica

- De acordo com a bula do medicamento aprovada pela Anvisa, o paciente deve ter a confirmação da mutação IDH1 R132 usando um teste de diagnóstico apropriado antes de iniciar o tratamento com ivosidenibe.
- Sua posologia é via oral e as reações adversas mais comuns foram fadiga (43%), náusea (42%), dor abdominal (35%), diarreia (35%), tosse (27%), diminuição do apetite (24%), ascite (23%), vômitos (23%), anemia (19%) e erupção cutânea (15%).

## 7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas<sup>1</sup> ou de parecer técnico-científico (PTC)<sup>2</sup>.

O PROPONENTE apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

( x ) Revisão sistemática.

( ) Parecer técnico-científico (PTC).

( ) Outra síntese de evidência. Qual? \_\_\_\_\_.

#### Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese

O PROPONENTE utilizou como síntese de evidências o tipo de estudo revisão sistemática, um tipo de estudo secundário adequado que avalia a eficácia e segurança de intervenções.

### 7.1. Pergunta estruturada

O ivosidenibe é eficaz, efetivo e seguro no tratamento de pessoas com CCA localmente avançado ou metastático com IDH1 mutado, que foram previamente tratados com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica?

**Quadro 6.** Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Componente	PROONENTE	PARECERISTAS
<b>População</b>	Pacientes adultos com CCA localmente avançado ou metastático, com mutação no gene IDH1 que foram previamente tratados com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica.	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.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Ivosidenibe (Tibsovo®)	<i>Idem</i>
<b>Comparador</b>	Sem restrição de comparador.	Quimioterapia constante na saúde suplementar.
<b>Desfechos (outcomes)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primários: SLP e SG</li> <li>• Secundários: QVRS e quaisquer eventos adversos</li> </ul>	<p><i>Primários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global;</li> <li>• Sobrevida livre de progressão;</li> <li>• Eventos adversos graves;</li> </ul> <p><i>Secundários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quaisquer eventos adversos;</li> <li>• Qualidade de vida;</li> <li>• Taxa de resposta tumoral completa.</li> </ul>
<b>Tipo de estudo</b>	<p>Revisões sistemáticas com ou sem metanálise que incluam ECR fase III.</p> <p>Estudos primários: ECRs de fase III.</p> <p>Na sua ausência poderão ser incluídos estudos observacionais comparados bem delineados com seguimento mínimo de 1 ano.</p>	<p>Ensaio clínico randomizado (ECR); na ausência destes, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).</p>

**Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO**

Os PARECERISTAS sugerem a descrição dos desfechos de segurança separados em eventos adversos graves (primário) e qualquer evento adverso (secundário). O desfecho sobrevida global é definido como o tempo da randomização até morte por qualquer causa, e não está sujeito ao viés de aferição. Desfechos como taxa de resposta não foram considerados como primários devido à falta de clareza quanto a sua relevância clínica e à fraca predição quanto ao benefício de sobrevida.

## 7.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 5.1, o PROPONENTE adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 7**.

**Quadro 7.** Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Critérios	PROponente	PARECERISTAS
<b>Inclusão (PICOS)</b>	<p>“Esse documento considerou revisões sistemáticas com ou sem metanálise que incluam ensaios clínicos randomizados (ECR) fase III e estudos primários: ECRs de fase III, os quais avaliaram o uso de ivosidenibe em monoterapia no tratamento de pacientes adultos com CCA localmente avançado ou metastático, com mutação no gene IDH1 que foram previamente tratados com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica. Na sua ausência de estudos clínicos de fase III, poderão ser incluídos estudos observacionais bem delineados com seguimento mínimo</p>	<p><b>P (população):</b> 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.</p> <p><b>I (intervenção):</b> Ivosidenibe</p> <p><b>C (comparadores):</b> placebo, nenhum tratamento, ou tecnologias constantes no rol da ANS, incluindo quimioterapias.</p> <p><b>O (desfecho):</b></p> <p>-Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sobrevida global;</li> <li>○ Sobrevida livre de progressão;</li> <li>○ Eventos adversos graves;</li> </ul> <p>-Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Quaisquer eventos adversos;</li> </ul>

	<p>de 1 ano. (...) Como desfechos primários, foram considerados a SG e a SLP. Como desfechos secundários, considerou-se a QVRS e desfechos relacionados à segurança (quaisquer eventos adversos).”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233_PTC - Revisão Sistemática, página 29].</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Qualidade de vida;</li> <li>○ Taxa de resposta tumoral completa.</li> </ul> <p><b>S (desenhos de estudos):</b></p> <p>Ensaio clínico randomizado (ECR); na ausência destes, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).</p>
<b>Exclusão (PICOS)</b>	<p>“Por outro lado, foram excluídos os estudos que não se adequam aos critérios estabelecidos na PICOT, ensaios clínicos fase I e II, estudos observacionais com acompanhamento inferior a um ano, revisões narrativas, estudos que incluíssem outra intervenção ou medicamentos não aprovados no Brasil, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, estudos que avaliaram pacientes com outras condições clínicas e resumos de congresso.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233_PTC - Revisão Sistemática, página 29].</p>	<p>Não foram adotadas restrições (exceto aquelas diretamente opostas aos critérios de inclusão).</p>
<b>Outros critérios</b>	<p>“Não houve restrição por idioma e ano de publicação.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233_PTC - Revisão Sistemática, página 29].</p>	<p>Idem</p>



Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade
<ul style="list-style-type: none"> <li>O PROPONENTE apresentou como critérios de inclusão os componentes do PICOS de forma ampla, não especificando a dose ou administração. Os tipos de estudo incluídos foram ensaios clínicos fase III testando os efeitos do ivosidenibe em monoterapia; na ausência desses, seriam considerados estudos observacionais com seguimento mínimo de 1 ano.</li> <li>Os PARECERISTAS propuseram a separação do desfecho de segurança em eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos.</li> </ul>

### 7.3. Busca por evidências

**Quadro 8.** Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE	<b>PROponente</b>	61 referências [setembro/2024]
	((("Cholangiocarcinoma"[Mesh] OR "Cholangiocarcinoma" OR "Cholangiocarcinomas" OR "Cholangiocellular Carcinoma" OR "Carcinoma, Cholangiocellular" OR "Carcinomas, Cholangiocellular" OR "Cholangiocellular Carcinomas" OR "Extrahepatic Cholangiocarcinoma" OR "Cholangiocarcinoma, Extrahepatic" OR "Cholangiocarcinomas, Extrahepatic" OR "Extrahepatic Cholangiocarcinomas" OR "Intrahepatic Cholangiocarcinoma" OR "Cholangiocarcinoma, Intrahepatic" OR "Cholangiocarcinomas, Intrahepatic" OR "Intrahepatic Cholangiocarcinomas")) AND (("ivosidenib" [Supplementary Concept] OR "ivosidenib" OR "N-((1S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((3,3-difluorocyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyano-2-pyridinyl)-N-(5-fluoro-3-pyridinyl)-5-oxo-L-prolinamide" OR "AG-120" OR "AG120" OR "Tibsovo"))	
	<b>PARECERISTAS</b>	315 [28/11/2024]
	#1 "ivosidenib" [Supplementary Concept] OR "ivosidenib" OR "N-((1S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((3,3-difluorocyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyano-2-pyridinyl)-N-(5-fluoro-3-pyridinyl)-5-oxo-L-prolinamide" OR "AG-120" OR "AG120" OR "Tibsovo"	
Biblioteca Cochrane	<b>PROponente</b>	24 referências [setembro/2024]
	#1 MeSH descriptor: [Cholangiocarcinoma] explode all trees #2 "Cholangiocarcinoma, Intrahepatic" OR "Cholangiocarcinomas, Intrahepatic" OR "Intrahepatic	

	<p>Cholangiocarcinomas" OR "Intrahepatic Cholangiocarcinoma" OR "Extrahepatic Cholangiocarcinomas" OR "Cholangiocarcinoma, Extrahepatic" OR "Cholangiocarcinomas, Extrahepatic" OR "Extrahepatic Cholangiocarcinoma" OR "Carcinomas, Cholangiocellular" OR "Cholangiocarcinomas" OR "Cholangiocellular Carcinomas" OR "Carcinoma, Cholangiocellular" OR "Cholangiocellular Carcinoma"</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 "ivosidenib" OR "N-((1S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((3,3-difluorocyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyano-2-pyridinyl)-N-(5-fluoro-3-pyridinyl)-5-oxo-L-prolinamide" OR "AG-120" OR "AG120" OR "Tibsovo"</p> <p>#5 #3 AND #4</p>	
	<b>PARECERISTAS</b>	87
	#1 #1 "ivosidenib" OR "N-((1S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((3,3-difluorocyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyano-2-pyridinyl)-N-(5-fluoro-3-pyridinyl)-5-oxo-L-prolinamide" OR "AG-120" OR "AG120" OR "Tibsovo"	[28/11/2024]
<b>Embase</b>	<b>PROPONENTE</b>	234 referências [setembro/2024]
	<p>('bile duct carcinoma'/exp OR 'bile duct carcinoma' OR 'bile tract carcinoma' OR 'biliary carcinoma' OR 'biliary duct carcinoma' OR 'biliary tract carcinoma' OR 'carcinoma of bile duct' OR 'carcinoma of the biliary tract' OR 'cholangiocarcinoma' OR 'cholangiocellular carcinoma' OR 'cholangiolar carcinoma' OR 'gall duct carcinoma' OR 'malignant cholangioma') AND ('ivosidenib'/exp OR '1 (4 cyano 2 pyridinyl) 5 oxo prolyl 2 (2 chlorophenyl) n (3, 3 difluorocyclobutyl) n2 (5 fluoro 3 pyridinyl) glycinamide' OR '1 (4 cyanopyridin 2 yl) 5 oxo prolyl 2 (2 chlorophenyl) n (3, 3 difluorocyclobutyl) n2 (5 fluoropyridin 3 yl) glycinamide' OR 'ag 120' OR 'ag120' OR 'cs 3010' OR 'cs3010' OR 'ivosidenib' OR 'n [1 (2 chlorophenyl) 2 [ (3, 3 difluorocyclobutyl) amino] 2 oxoethyl] 1 (4 cyano 2 pyridinyl) n (5 fluoro 3 pyridinyl) 5 oxo 2 pyrrolidinecarboxamide' OR 'n [1 (2 chlorophenyl) 2 [ (3, 3 difluorocyclobutyl) amino] 2 oxoethyl] 1 (4 cyanopyridin 2 yl) n (5 fluoropyridin 3 yl) 5 oxopyrrolidine 2 carboxamide' OR 'tibsovo')</p>	
	<b>PARECERISTAS</b>	703
	#1 'ivosidenib'/exp OR '1 (4 cyano 2 pyridinyl) 5 oxo prolyl 2 (2 chlorophenyl) n (3, 3 difluorocyclobutyl) n2 (5 fluoro 3 pyridinyl) glycinamide' OR '1 (4 cyano 2 pyridyl) 5 oxo prolyl 2 (2 chlorophenyl) n (3, 3 difluorocyclobutyl) n2 (5 fluoro 3 pyridyl) glycinamide' OR '1 (4 cyanopyridin 2 yl) 5 oxo prolyl 2 (2 chlorophenyl) n (3, 3 difluorocyclobutyl) n2 (5 fluoropyridin 3 yl) glycinamide' OR 'ag 120' OR 'ag120' OR 'cs 3010' OR 'cs3010' OR 'n [1 (2 chlorophenyl) 2 [ (3, 3 difluorocyclobutyl) amino] 2 oxoethyl] 1 (4 cyano 2 pyridinyl) n (5 fluoro 3 pyridinyl) 5 oxo 2 pyrrolidinecarboxamide' OR 'n [1 (2	[28/11/2024]

	chlorophenyl) 2 [ (3, 3 difluorocyclobutyl) amino] 2 oxoethyl] 1 (4 cyano 2 pyridinyl) n (5 fluoro 3 pyridinyl) 5 oxoprolinamide' OR 'n [1 (2 chlorophenyl) 2 [ (3, 3 difluorocyclobutyl) amino] 2 oxoethyl] 1 (4 cyano 2 pyridyl) n (5 fluoro 3 pyridyl) 5 oxo 2 pyrrolidinecarboxamide' OR 'n [1 (2 chlorophenyl) 2 [ (3, 3 difluorocyclobutyl) amino] 2 oxoethyl] 1 (4 cyanopyridin 2 yl) n (5 fluoropyridin 3 yl) 5 oxopyrrolidine 2 carboxamide' OR 's 95031' OR 's95031' OR 'tibsovo' OR 'tidhesco' OR 'tuoshuwo' OR 'ivosidenib' #2 #1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	
<b>BVS (exceto Medline)</b>	<b>PROPONENTE</b>	0 referências [setembro/2024]
	(("Colangiocarcinoma" OR "Cholangiocarcinoma" OR "Carcinoma Colangiocelular")) AND (("ivosidenib" OR "ivosidenibe" OR "N- ((1S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((3,3-difluorocyclobutyl)amino)-2- oxoethyl)-1-(4-cyano-2-pyridinyl)-N-(5-fluoro-3-pyridinyl)-5-oxo- L-prolinamide" OR "AG-120" OR "AG120" OR "Tibsovo"))	
	<b>PARECERISTAS</b>	0 referências [28/11/2024]
	#1 "ivosidenib" OR "N-((1S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((3,3- difluorocyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyano-2-pyridinyl)-N- (5-fluoro-3-pyridinyl)-5-oxo-L-prolinamide" OR "AG-120" OR "AG120" OR "Tibsovo"	

**Quadro 9.** Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Fonte	PROPONENTE	PARECERISTAS
<b>Busca manual</b>	“Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências internacionais e instituições de Avaliação de Tecnologias em Saúde: NICE; CADTH, SMC e PBS.”. [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233_PTC - Revisão Sistemática, página 30].	Busca manual 0 referências [28/11/2024]
<b>ClinicalTrials.gov</b>	'cholangiocarcinoma' and ivosidenib 7 referências [setembro/2024] [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233_PTC - Revisão Sistemática, página 60].	Intervention: "ivosidenib" OR "AG-120" OR "AG120" OR "Tibsovo" 55 referências [28/11/2024]
<b>WHO/ICTRP</b>	Não realizada.	In the Intervention: "ivosidenib" OR "AG-120" OR "AG120" OR "Tibsovo" Recruitment status is: ALL 45 referências

		[28/11/2024]
<b>Literatura cinzenta</b> (DANS EASY Archive)	Não realizada.	Ivosidenib OR Tibsovo 0 referências [28/11/2024]
<b>Anais de congresso</b>	<p>Busca manual no <i>website</i> da ASCO <i>meeting</i> para busca de resumos com resultados atuais de publicações selecionadas.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233_PTC - Revisão Sistemática, página 30].</p> <p>cholangiocarcinoma and ivosidenib</p> <p>2 referências [setembro/2024]</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233_PTC - Revisão Sistemática, página 60].</p>	<p>Realizada</p> <p>0 referências [28/11/2024]</p>

WHO/ICTRP: World Health Organization/ International Clinical Trials Registry Platform.

<b>Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Considerando a possibilidade de novos estudos sobre o tema e as inconsistências entre as estratégias de busca do PROPONENTE e dos PARECERISTAS, os PARECERISTAS refizeram o processo de seleção dos estudos a partir de novas estratégias de busca, considerando os termos e sinônimos referentes à intervenção e aos comparadores disponíveis no rol da ANS para a condução de revisão sistemática.</li> <li>Os PARECERISTAS realizaram busca no Portal regional da BVS, e não somente na base de dados LILACS e uma busca por resumos de congresso e em bases de registros de ensaios clínicos como ClinicalTrials.gov e WHO/ICTRP, conforme recomendado pelo Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions<sup>4</sup>. Diante da evidência limitada encontrada até o momento, estudos em andamento podem alterar o cenário dos resultados atuais e indicar necessidade de revisão do PTC.</li> </ul>

#### 7.4. Seleção de estudos e extração de dados

**Quadro 10.** Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Seleção de estudos			
Critérios	PROponente	Análise da proposta	PARECERISTAS
<b>Plataforma</b>	<p>A organização dos dados, seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft Office Excel®.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233_PTC - Revisão Sistemática, página 30].</p>	Adequado	<p>Rayyan</p> <p><a href="https://rayyan.ai/users/sign_in">https://rayyan.ai/users/sign_in</a></p>
<b>Revisores envolvidos</b>	<p>Dois revisores realizaram a busca de forma independente nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233_PTC - Revisão Sistemática, página 30].</p>	Adequado	Dois revisores de modo independente
<b>Resolução divergências</b>	<p>Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, haveria consulta de um terceiro revisor e ficaria responsável pela decisão final para as resoluções divergentes.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –</p>	Adequado	Terceiro revisor

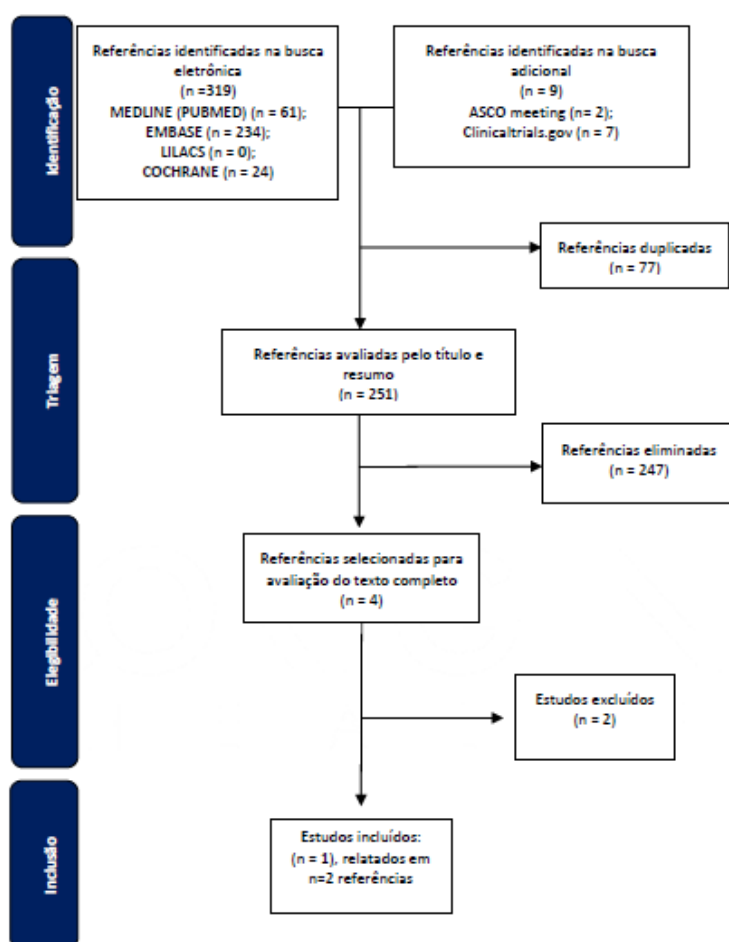
	20242000233_PTC - Revisão Sistemática, página 30].		
Extração de dados			
Critérios	PROPONENTE	Análise da proposta	PARECERISTAS
<b>Organização dos dados</b>	<p>Os dados coletados nessa etapa envolveram as seguintes variáveis: autor, ano, países em que o estudo foi conduzido (não aplicável para revisões sistemáticas), desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos principais, resultados e limitações.</p> <p>A organização dos dados, seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft Office Excel®.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233_PTC - Revisão Sistemática, página 30].</p>	Adequado	Formulário padronizado em Microsoft Word®
<b>Revisores envolvidos</b>	<p>Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233_PTC - Revisão Sistemática, página 30].</p>	Adequado	Dois revisores independentes
<b>Resolução divergências</b>	Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores,	Adequado	Consenso

	<p>sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233_PTC - Revisão Sistemática, página 30].</p>		
--	--	--	--

#### **Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados**

- O PROPONENTE utilizou plataformas adequadas para as etapas de seleção dos estudos e extração dos dados. Os processos de seleção e extração foram realizados por dois autores com conflitos resolvidos por um terceiro autor, processo considerado como adequado para a elaboração de uma revisão sistemática.
- Os PARECERISTAS utilizaram plataformas para seleção dos estudos (Rayyan) e extração dos dados (Word) e realizaram as duas etapas em duplicata. Para a resolução dos conflitos, na etapa de seleção um terceiro revisor foi adicionado, e na etapa de extração dos dados os dois revisores envolvidos entraram em consenso.

**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

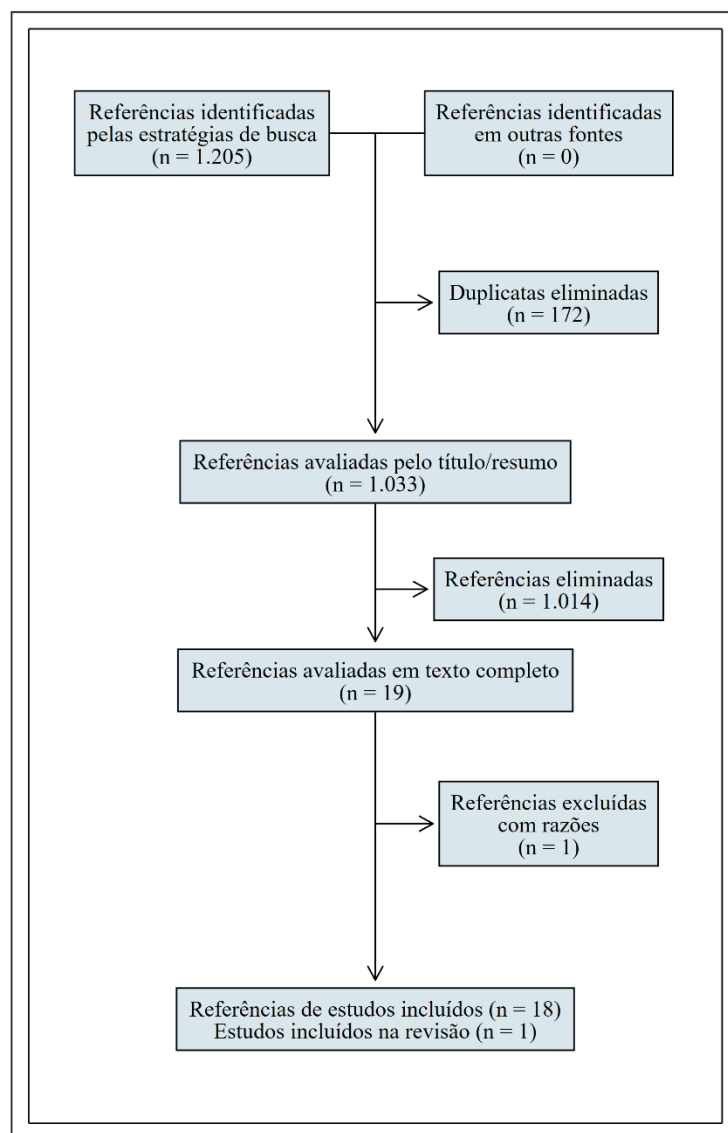


**Figura 5.** Fluxograma de seleção dos estudos.

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde;



**Figura 2.** Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.



#### Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

- As diferenças entre o fluxograma apresentado pelo PROPONENTE e pelos PARECERISTAS se devem às fontes e estratégias de busca utilizadas e aos critérios de elegibilidade adotados por cada um.

**Quadro 11.** Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente	
Estudo	Razão para exclusão
O PROPONENTE excluiu dois estudos após a segunda etapa da seleção. As causas de exclusão foram resultado não publicado como artigo na íntegra e população não estava de acordo com o PICO. Detalhes estão disponíveis no documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233_PTC - Revisão Sistemática, “Anexo 3: Estudos excluídos”.	
PARECERISTAS	
Estudo	Razão para exclusão
Rabehi T, 2023 <sup>6</sup>	Tipo de estudo

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão
O PROPONENTE utilizou “resultado não publicado como artigo na íntegra” como justificativa para exclusão, porém essa justificativa não é comumente utilizada em revisões sistemáticas.

**Quadro 12.** Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente	
Estudo	PICO
Em busca no portal ClinicalTrials.gov, foram identificados 7 protocolos, porém nenhum foi considerado como incluído pelo PROPONENTE.	
PARECERISTAS	
Estudo	PICO
Os PARECERISTAS realizaram buscas nas bases de registros Clinicaltrials e WHO-ICTRP e não foi localizado nenhum estudo em andamento.	

**Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento**

O PROPONENTE realizou busca na base de registros de ensaios clínicos ClinicalTrials.gov, conforme recomendado pelo Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions<sup>4</sup>. Os PARECERISTAS consideraram, além da ClinicalTrials.gov, a base [International Clinical Trials Registry Platform \(ICTRP\)](#). Diante da evidência limitada encontrada até o momento, estudos em andamento podem alterar o cenário dos resultados atuais e indicar necessidade de revisão do RAC.

**7.5. Resultados****7.5.1 Características dos estudos incluídos**

O PROPONENTE relata a inclusão de duas publicações, referentes ao estudo ClarIDHy (NCT02989857), ensaio clínico fase III. Os PARECERISTAS incluíram o mesmo ensaio clínico randomizado (estudo ClarIDHy, NCT02989857), porém identificaram 18 referências relatando os dados deste ECR<sup>5</sup>. Dentre estas publicações, foram descritos os resultados do estudo pivotal (Abou-Alfa et al, 2020) e uma publicação apresentando dados de seguimento (Zhu et al, 2021). Assim, destaca-se que o mesmo estudo foi alvo de múltiplas publicações ao longo dos anos, contudo, a população estudada é a mesma e não sofreu adições.

**Quadro 13.** Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

**Tabela 7. Resumo dos estudos incluídos para análise.**

Autor, data	Estudo ClarIDHy - Abou-Alfa, 2020 (58)	Zhu, 2021 (59)
Fontes de financiamento	Agiros Pharmaceuticals	Idem à Abou-Alfa <i>et al.</i> , 2020 (58)
Local do estudo	França, Itália, Coreia do Sul, Espanha, Reino Unido e Estados Unidos	Idem à Abou-Alfa <i>et al.</i> , 2020 (58)
Desenho	ECR de fase III, duplo-cego	Análise final de SG do ClarIDHy (58)
População	Pacientes adultos com CCA avançado, com mutação no gene <i>IDH1</i> que foram previamente tratados	Idem à Abou-Alfa <i>et al.</i> , 2020 (58)
Intervenção e Comparadores (Tamanho amostral)	Ivosidenibe (n= 124) Placebo (n=61)	Ivosidenibe (n= 126) Placebo (n=61)
<b>Desfechos principais</b>		
SLP – avaliada pelo IRC baseado em RECIST versão 1.1 (mediana em meses)	Ivosidenibe: 2,7 (IC 95%: 1,6 a 4,2) Placebo: 1,4 (IC 95%: 1,4 a 1,6) HR: 0,37 (IC 95%: 0,25 a 0,5); p-valor<0,0001	-
SG (mediana em meses)	Ivosidenibe: 10,8 (IC 95%: 7,7 a 17,6) Placebo: 9,7 (IC 95%: 4,8 a 12,1) HR: 0,69 (IC 95%: 0,44 a 1,10); p-valor: 0,060 Placebo - avaliada pelo RPSFT: 6,0 (IC 95%: 3,6 a 6,3)	Ivosidenibe: 10,3 (IC 95%: 7,8 a 12,4) Placebo: 7,5 (IC 95%: 4,8 a 11,1) HR: 0,79 (IC 95%: 0,56 a 1,12); p-valor: 0,09 Placebo - avaliada pelo RPSFT: 5,1 (IC 95%: 3,8 a 7,6)

Autor, data	Estudo ClarIDHy - Abou-Alfa, 2020 (58)	Zhu, 2021 (59)
	HR: análise pelo RPSFT: 0,46 (IC 95%: 0,28 a 0,75); p-valor: 0,0008	HR: 0,49 (IC 95%: 0,34 a 0,70); p-valor<0,001
Taxa de resposta objetiva (%)	Ivosidenibe: 2% /Placebo: 0% p-valor: 0,299	-
Qualidade de vida (EORTC QLQ-C30 subescala de capacidade física)	<p><u>Variação a partir do baseline até o ciclo dois (dia um)</u></p> <p>Ivosidenibe - média dos mínimos quadrados: -3,4 (EP: 1,81)</p> <p>Placebo - média dos mínimos quadrados: -13,1 (EP: 3,04)</p> <p>Diferença entre os grupos: 9,8 (IC 95%: 2,8 a 16,7); p-valor= 0,0059</p>	<p><u>Ciclo 2, dia 1</u></p> <p>Ivosidenibe - média dos mínimos quadrados: -2,4 (EP: 1,8)</p> <p>Placebo - média dos mínimos quadrados: -13,3 (EP: 3,0)</p> <p>Diferença entre os grupos: 11,0 (IC 95%: 4,2 a 17,7); p-valor= 0,002</p> <p><u>Ciclo 3, dia 1</u></p> <p>Ivosidenibe - média dos mínimos quadrados: -0,2 (EP: 1,9)</p> <p>Placebo - média dos mínimos quadrados: -12,6 (EP: 3,9)</p> <p>Diferença entre os grupos: -12,3 (IC 95%: -23,9 a -20,8); 2-sided p-valor= 0,04</p>
Segurança	<p><u>Qualquer EA relacionado ao tratamento</u></p> <p>Ivosidenibe: 63/ Placebo: 37%</p> <p><u>EA grave</u></p> <p>Ivosidenibe: 30% / Placebo: 22%</p> <p><u>Óbitos</u></p> <p>Ivosidenibe: 12% / Placebo: 17%</p>	<p><u>EAs emergentes do tratamento graves</u></p> <p>Ivosidenibe: 34% / Placebo: 24%</p> <p><u>Emergente do tratamento mais comum antes do crossover - náusea</u></p> <p>Ivosidenibe: 42% / Placebo: 29%</p>
Limitação	<p>A diferença na SG entre ivosidenibe e placebo não foi estatisticamente significativa, possivelmente devido ao crossover; Melhora significativa na SG apenas após ajuste dos dados (RPSFT).</p> <p>Coleta limitada de dados sobre qualidade de vida, dificultando avaliação completa.</p>	<p>A estimativa do efeito do tratamento na análise primária de SG pode ter sido influenciada pelo crossover; Análises de QOL foram limitadas por pequenos tamanhos de amostra nas fases iniciais do estudo, devido à progressão rápida da doença e retirada dos pacientes.</p>

**Quadro 14.** Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

<b>Estudo (NCT)</b>	ClarIDHy [NCT02989857]
<b>Publicação (Autor, ano)</b>	Abou-Alfa, 2020
<b>País, cenário</b>	6 países 49 centros
<b>Desenho</b>	ECR fase 3 Randomizado para ivosidenibe <i>versus</i> placebo
<b>População (n)</b>	Adultos com colangiocarcinoma histologicamente confirmado e avançado (irressecável ou metastático), com mutação do IDH1 com pelo menos 1 linha de tratamento prévia.  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 e 90% metastático.  N = 185 pacientes randomizados e 124 no grupo ITT com ivosidenibe.
<b>Intervenção</b>	Ivosidenibe (500mg oral 1x/dia, ciclos de 28 dias)
<b>Comparador</b>	Placebo
<b>Desfechos e time point de avaliação</b>	<p><b>Primário:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada por um centro independente de radiologia.</li> </ul> <p><b>Secundário:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sobrevida global;</li> <li>Taxa de resposta objetiva (RECIST);</li> <li>Duração da resposta e tempo até a resposta;</li> <li>Sobrevida livre de progressão avaliada pelo pesquisador;</li> <li>Farmacocinética e farmacodinâmica;</li> <li>Qualidade de vida relacionada à saúde (EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BIL21);</li> <li>Qualidade de vida para avaliação econômica (EQ-5D-5L).</li> </ul> <p><i>Time point: 12 e 24 meses</i></p>
<b>Principais critérios de inclusão e exclusão</b>	<p>Critérios de inclusão:</p> <p>≥ 18 anos</p> <p>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.</p>

	<p>O paciente não podia ter feito nenhum tratamento prévio com inibidor de IDH. A progressão da doença foi determinada no início do estudo e confirmada pela história do paciente ou imagem.</p> <p>Expectativa de vida de pelo menos 3 meses.</p> <p>ECOG de 0 ou 1.</p> <p>Lesão avaliada e definida pelo Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST).</p> <p>Critérios de exclusão:</p> <p>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.</p> <p>Pacientes com as seguintes comorbidades: doença cardíaca ativa menos de 6 meses antes do início do estudo, infarto agudo do miocárdio, angina instável ou AVC, hepatite B ou C ativas, HIV ou doenças relacionadas à AIDS.</p>
<b>Financiamento</b>	<p>Agios Pharmaceuticals</p> <p>(elaboração do protocolo do estudo, coleta, análise e interpretação dos dados, e apoio para a escrita do artigo)</p>

AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida; AVC: Acidente Vascular Cerebral; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; IDH: Isocitrato desidrogenase; ITT: 'Intenção de Tratar'; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SLP: sobrevida livre de progressão.

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos	
<ul style="list-style-type: none"> <li>O PROPONENTE identificou 2 referências, referentes a 1 ensaio clínico: Abou-Alfa et al. (2020) e Zhu et al. (2021) são referentes ao estudo ClarIDHy (NCT02989857), estudo clínico fase 3, duplo-cego, multicêntrico.</li> <li>Os PARECERISTAS incluíram o mesmo ensaio clínico que o PROPONENTE, ClarIDHy (NCT02989857).</li> <li>O ClarIDHy é um estudo randomizado (2:1) que comparou o ivosidenibe <i>versus</i> placebo no cenário de pacientes 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. Houve a possibilidade de participantes do grupo placebo migrarem para o grupo intervenção (<i>crossover</i>) se o investigador identificasse progressão radiológica.</li> <li>De acordo com o fluxograma do estudo de acompanhamento Zhu 2021, dos 187 pacientes que foram submetidos à randomização, 126 receberam tratamento com ivosidenibe e 61 receberam placebo, sendo que 115 descontinuaram no grupo ivosidenibe e 59 no grupo</li> </ul>	

placebo). Ao final do seguimento houve 93 mortes, uma perda de seguimento e 8 pacientes retiraram consentimento no grupo ivosidenibe. No grupo controle houve 43 mortes, nenhuma perda de seguimento e 9 pacientes retiraram consentimento.

- O estudo foi financiado pela Agios Pharmaceuticals que participou da elaboração do protocolo do estudo, coleta, análise e interpretação dos dados, além de apoio para a escrita do artigo.

### 7.5.2 Resultados dos estudos incluídos

O PROPONENTE descreveu os resultados do estudo incluído nas páginas 34 a 45 do documento 20242000233\_PTC - Revisão Sistemática, incluindo duas publicações.

Os PARECERISTAS descrevem abaixo os resultados do único ensaio clínico incluído. As publicações de Abou-Alfa 2020, Zhu 2021 e os resultados postados no registro do clinicaltrials.gov trazem os resultados do estudo pivotal, do seguimento de 36 meses e resultados brutos, respectivamente. Destaca-se que se trata da mesma população sob acompanhamento sem entrada de novos participantes.

**Quadro 15.** Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE.

Desfechos principais		
SLP – avaliada pelo IRC baseado em RECIST versão 1.1 (mediana em meses)	Ivosidenibe: 2,7 (IC 95%: 1,6 a 4,2)	-
	Placebo: 1,4 (IC 95%: 1,4 a 1,6)	
	HR: 0,37 (IC 95%: 0,25 a 0,5); p-valor<0,0001	
SG (mediana em meses)	Ivosidenibe: 10,8 (IC 95%: 7,7 a 17,6)	Ivosidenibe: 10,3 (IC 95%: 7,8 a 12,4)
	Placebo: 9,7 (IC 95%: 4,8 a 12,1)	Placebo: 7,5 (IC 95%: 4,8 a 11,1)
	HR: 0,69 (IC 95%: 0,44 a 1,10); p-valor: 0,060	HR: 0,79 (IC 95%: 0,56 a 1,12); p-valor: 0,09
	Placebo - avaliada pelo RPSFT: 6,0 (IC 95%: 3,6 a 6,3)	Placebo - avaliada pelo RPSFT: 5,1 (IC 95%: 3,8 a 7,6)



Autor, data	Estudo ClarIDHy - Abou-Alfa, 2020 (58)	Zhu, 2021 (59)
	HR: análise pelo RPSFT: 0,46 (IC 95%: 0,28 a 0,75); p-valor: 0,0008	HR: 0,49 (IC 95%: 0,34 a 0,70); p-valor<0,001
Taxa de resposta objetiva (%)	Ivosidenibe: 2% / Placebo: 0% p-valor: 0,299	-
Qualidade de vida (EORTC QLQ-C30 subescala de capacidade física)	<u>Varição a partir do baseline até o ciclo dois (dia um)</u> Ivosidenibe - média dos mínimos quadrados: -3,4 (EP: 1,81) Placebo - média dos mínimos quadrados: -13,1 (EP: 3,04) Diferença entre os grupos: 9,8 (IC 95%: 2,8 a 16,7); p-valor= 0,0059	<u>Ciclo 2, dia 1</u> Ivosidenibe - média dos mínimos quadrados: -2,4 (EP: 1,8) Placebo - média dos mínimos quadrados: -13,3 (EP: 3,0) Diferença entre os grupos: 11,0 (IC 95%: 4,2 a 17,7); p-valor= 0,002 <u>Ciclo 3, dia 1</u> Ivosidenibe - média dos mínimos quadrados: -0,2 (EP: 1,9) Placebo - média dos mínimos quadrados: -12,6 (EP: 3,9) Diferença entre os grupos: -12,3 (IC 95%: -23,9 a -20,8); 2-sided p-valor= 0,04
Segurança	<u>Qualquer EA relacionado ao tratamento</u> Ivosidenibe: 63/ Placebo: 37%  <u>EA grave</u> Ivosidenibe: 30% / Placebo: 22%  <u>Óbitos</u> Ivosidenibe: 12% / Placebo: 17%	<u>EAs emergentes do tratamento graves</u> Ivosidenibe: 34% / Placebo: 24%  <u>Emergente do tratamento mais comum antes do crossover - náusea</u> Ivosidenibe: 42% / Placebo: 29%

**Quadro 16.** Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia.

Estudo (Autor, ano)	Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão	Taxa de resposta completa	Qualidade de vida
<b>ClarIDHy</b> (Abou-Alfa 2020, Zhu 2021 e NCT02989857)	<i>Grupo ivosidenibe</i> (N=126)  Mediana (meses) 10,3; IC 95% 7,8 a 12,4 meses	Avaliação pelo comitê independente  <i>Grupo ivosidenibe</i> (N=124)  Mediana (meses) 2,7; IC 95%, 1,6 a 4,2 meses	Avaliação pelo comitê independente  2,4% (3/124) participantes do grupo ivosidenibe e nenhum (0/61) do grupo placebo apresentaram taxa de resposta objetiva.	<u>QLQ-C30 (n=59)*:</u>  Diferença do início do estudo (LS) em 24 meses de ivosidenibe <i>versus</i> placebo:  – Escala funcional (quanto maior, melhor): 12,3; IC 95% 3,85 a 20,78.  – Dor (quanto maior, pior): 4,1; IC 95% -8,74 a 17,04  – Perda de apetite (quanto maior, pior): -3,7; IC 95% -17,46 a 10,11.
	<i>Grupo placebo</i> (N=61)  Mediana (meses) 7,5; IC 95% 4,8 a 11,1 meses	<i>Grupo placebo</i> (N=61)  Mediana (meses) 1,4; IC 95% 1,4 a 1,6 meses	*O estudo considerou como taxa de resposta objetiva a porcentagem de participantes com melhor resposta global, definida como resposta completa ou resposta parcial avaliada pela ferramenta RECIST.	<u>QLQ-BIL21 (n=57)*:</u>  Diferença do início do estudo (LS) em 24 meses de ivosidenibe <i>versus</i> placebo:  – Dor (quanto maior, pior): 4,4; IC 95% -5,82 a 14,55.  – Perda de apetite (quanto maior, pior): -6,1; IC 95% -15,34 a 3,12.
	<i>População total</i> (N=187)  Análise ITT: HR 0,79; IC 95% 0,56 a 1,12*  IC compatível com redução de 44% a um aumento de 12% do risco de morte com o uso de ivosidenibe comparado ao placebo.	<i>População total</i> (N=185)  HR 0,37; IC 95% 0,25 a 0,54  IC compatível com redução de 46% a 75% do risco de progressão da doença ou morte com o uso de ivosidenibe comparado ao placebo.	Dados coletados do resultado postado no registro do protocolo do clinicaltrials para acompanhamento de 24 meses e em conformidade com os dados apresentados no material suplementar de Abou-Alfa 2020	

	<p><i>Análise ajustada para o crossover RPSFT</i></p> <p>HR 0,49; IC 95% 0,34 a 0,70</p> <p>A mediana com placebo foi de 5,1 meses (IC 95%, 3,8 a 7,6 meses)</p> <p>Aos 12 meses de acompanhamento, a taxa de sobrevida no grupo ivosidenibe foi de 43% e no grupo placebo de 36%.</p> <p>*Dados coletados de Zhu 2021.</p>	<p>A sobrevida livre de progressão foi de 1 mês a mais no grupo ivosidenibe quando comparado ao grupo placebo.</p> <p>A sobrevida livre de progressão no grupo ivosidenibe foi de 32% aos 6 meses e 22% aos 12 meses de acompanhamento. Nenhum participante do grupo placebo estava livre de progressão da doença aos 6 meses ou mais de acompanhamento.</p>	<p>(<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02989857?cond=NCT02989857&amp;rank=1&amp;tab=results">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02989857?cond=NCT02989857&amp;rank=1&amp;tab=results</a>)</p>	<p><u>EQ-5D-5L (n=55)**:</u></p> <p>(escala 0-100, quanto maior melhor a qualidade de vida)</p> <p>Média da diferença do início ao final do estudo 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.</p> <p>DM 7,40; IC 95% 1,01 a 13,79.</p> <p>IC compatível com aumento de 1 a 13 pontos na escala de qualidade de vida EQ-5D-5L com uso de ivosidenibe quando comparado ao placebo.</p> <p>*Dados coletados do material suplementar de Zhu 2021.</p> <p>**Dados coletados do resultado postado no registro do protocolo do clinicaltrials para acompanhamento até o terceiro ciclo de tratamento</p> <p>(<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02989857?cond=NCT02989857&amp;rank=1&amp;tab=results">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02989857?cond=NCT02989857&amp;rank=1&amp;tab=results</a>)</p>
--	---	--	--	--

				<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/T02989857?cond=NCT02989857&amp;rank=1&amp;tab=results">T02989857?cond=NCT02989857&amp;rank=1&amp;tab=results)</a>
--	--	--	--	--

IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; RR Risco Relativo. QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 gera uma pontuação que varia de 0 a 100. Para Saúde Global/qualidade de vida e escala funcional, uma pontuação alta representa um alto nível de qualidade de vida e funcionalidade, respectivamente. Para a escala de sintomas, uma pontuação alta indica um alto nível de sintomas/problemas; QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Module, uma versão específica para pessoas com colangiocarcinoma e cancer de vesícula biliar; EQ-5D-5L: EuroQoL 5-dimension 5-level questionnaire avalia uma escala ascendente de 0 (a pior saúde que se pode imaginar) a 100 (a melhor saúde que se pode imaginar). Este quadro apresenta apenas os resultados numéricos encontrados (a interpretação dos resultados e a certeza das evidências encontradas serão apresentadas na subseção “Certeza no conjunto final das evidências”).

**Quadro 17.** Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança.

Estudo (Autor, ano)	Eventos adversos graves	Quaisquer eventos adversos
<b>ClarIDHy</b> (Abou-Alfa 2020, Zhu 2021 e NCT029898 57)	<p>Foram observados eventos adversos graves em 35% (43/123) dos participantes no grupo ivosidenibe e 23,7% (14/59) no grupo placebo.*</p> <p>RR 1,47; IC 95%: 0,88 a 2,47</p> <p>IC compatível com redução de 12% a aumento de 2,5 vezes no risco de eventos adversos graves com o uso de ivosidenibe comparado ao placebo.</p> <p>A incidência de eventos adversos <math>\geq 3</math> grau foram de 50% (62/123) no grupo ivosidenibe e de 37% (22/59) no placebo.**</p> <p>Seis participantes (5%) do grupo ivosidenibe experienciaram eventos adversos que levaram à morte, porém, para o investigador, nenhum deles pode ser diretamente associado ao tratamento.***</p> <p>*Dados coletados do resultado postado no registro do protocolo do clinicaltrials para acompanhamento até 48 meses (<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02989857?cond=NCT02989857&amp;rank=1&amp;tab=results">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02989857?cond=NCT02989857&amp;rank=1&amp;tab=results</a>).</p>	<p>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.*</p> <p>RR 1,01; IC 95%: 0,96 a 1,07</p> <p>IC compatível com redução de 4% a um aumento de 7% do risco de quaisquer eventos adversos com o uso de ivosidenibe comparado ao placebo.</p> <p>*Dados coletados do resultado postado no registro do protocolo do clinicaltrials para acompanhamento até 48 meses (<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02989857?cond=NCT02989857&amp;rank=1&amp;tab=results">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02989857?cond=NCT02989857&amp;rank=1&amp;tab=results</a>).</p>

	<p>**Dados coletados do material suplementar de Zhu 2021.</p> <p>***Dados coletados de Zhu 2021.</p>	
--	--	--

IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; RR Risco Relativo. Este quadro apresenta apenas os resultados numéricos encontrados (a interpretação dos resultados e a certeza das evidências encontradas serão apresentadas na subseção "Certeza no conjunto final das evidências").

#### Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos

- O PROPONENTE apresentou os resultados do estudo incluído por meio de quadro e descrição narrativa. Os PARECERISTAS, quando possível e apropriado, calcularam as estimativas de efeito e medidas de dispersão para os desfechos apresentados. O ECR considerado (estudo ClarIDH1) avaliou os desfechos em relação ao placebo.
- No estudo ClarIDH1, a média de sobrevida global no grupo ivosidenibe foi de 10,3 meses e no grupo placebo de 7,5 meses, com um IC 95% compatível com redução de 44% a um aumento de 12% do risco de morte com o uso de ivosidenibe comparado ao placebo. A sobrevida livre de progressão no grupo ivosidenibe foi de 1 mês a mais quando comparada ao grupo placebo. Nenhum participante do grupo placebo estava livre de progressão da doença aos 6 meses ou mais de acompanhamento (HR 0,37; IC 95% 0,25 a 0,54). O máximo de duração do tratamento com ivosidenibe foi de 34,4 meses (média 2,8 meses) e com placebo 6,9 meses (média 1,6 meses).
- Quanto à taxa de resposta completa, 2,4% (3/124) participantes do grupo ivosidenibe e nenhum (0/61) do grupo placebo apresentaram taxa de resposta objetiva, o baixo número de eventos impossibilitou a análise de estimativa de efeito.
- A qualidade de vida foi avaliada por três escalas diferentes, sendo que foi observada melhora de 12 pontos na subescala funcionalidade da escala QLQ-C30 e melhora de 7 pontos na escala EQ-5D-5L, porém não é possível afirmar que essa melhora é clinicamente relevante para os pacientes. As estimativas de efeito das subescalas dor e perda de apetite foram amplas, apresentando tanto piora quanto melhora dos sintomas.
- Em relação aos desfechos de segurança, o estudo ClarIDHy relatou uma taxa de eventos adversos graves de 35% no grupo ivosidenibe e de 23,7% no grupo placebo, sendo o mais frequente a ascite. Quaisquer eventos adversos foram semelhantes entre os grupos.
- 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 enviesava a estimativa relativa de efeito.

### 7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

**Quadro 18.** Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Critérios	PROPONENTE	Análise da proposta	PARECERISTAS
<b>Ferramenta</b>	Revisão sistemática: AMSTAR-2 (55)  ECR: Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0 (RoB 2.0) (56)	Adequado.	Tabela de Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1)
<b>Revisores envolvidos</b>	“A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.”  [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233_PTC - Revisão Sistemática, página 31].	Adequado	Dois revisores de forma independente
<b>Resolução divergências</b>	“A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as	Adequado	Terceiro revisor

	<div>divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.”</div> <div>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233_PTC - Revisão Sistemática, página 31].</div>		
--	--	--	--

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos
<ul style="list-style-type: none"> <li>O PROPONENTE a ferramenta RoB 2.0 aplicada para avaliação do risco de viés do estudo ClarIDHy (2021).</li> <li>A escolha dos PARECERISTAS pelo uso da versão Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1) se justifica pela ausência do domínio “relato seletivo dos desfechos” na versão 2 (RoB 2.0). A versão 2.0 da ferramenta RoB foi desenvolvida para ser utilizada em conjunto com a ferramenta RoB-ME (<i>Risk Of Bias due to Missing Evidence in a synthesis</i>), que aborda em separado alguns aspectos do viés de relato. Contudo, essa ferramenta se encontra em versão preliminar e seu uso ainda não está em vigor. Assim, o uso da ferramenta RoB 2.0 sozinha pode denotar incompletude desta avaliação.</li> </ul>

**Quadro 19.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

Estudo / domínio	Estudo ClarIDHy (Abou-Alfa et al, 2020)
Geração da sequência de alocação	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: “Patients were randomly assigned (2:1) to ivosidenib or matched placebo, with a block size of 6, and stratified by number of previous systemic treatment regimens for advanced disease (one vs two). Randomisation into the two treatment groups was implemented by an interactive web-based response system and generated by an independent statistical group.”</p> <p>Justificativa: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.</p>
Sigilo de alocação	<b>BAIXO RISCO</b>



		<p><i>Citação: “Subjects, all personnel involved in the evaluation of subjects’ response to treatment (eg, Investigators, study coordinators, study pharmacists), and designated Sponsor team members will be blinded to study treatment until documented disease progression.”</i></p> <p>Justificativa: o método para manutenção do sigilo foi descrito no protocolo e parece adequado.</p>
Mascaramento (participantes e equipe)	Sobrevida global	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p><i>Citação: “Ivosidenib and placebo were packaged and labelled identically to ensure that study personnel remained masked to treatment assignment. Patients, investigators and their teams, and designated individuals from the sponsor were masked to study treatment until disease progression as assessed by the investigator (appendix pp 4–5).”</i></p> <p>Justificativa: o método para mascaramento dos participantes e equipe parece adequado.</p>
	Sobrevida livre de progressão	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Idem acima</p>
	Eventos adversos graves	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p><i>Citação: “Patients, investigators and their teams, and designated individuals from the sponsor were masked to study treatment until disease progression as assessed by the investigator (appendix pp 4–5).”</i></p> <p>Justificativa: após a progressão da doença, o mascaramento era quebrado.</p>
	Qualquer evento adverso	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Idem acima</p>
	Taxa de resposta completa	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p><i>Citação: “Ivosidenib and placebo were packaged and labelled identically to ensure that study personnel remained masked to treatment assignment. Patients, investigators and their teams, and designated individuals from the sponsor were masked to study treatment until disease progression as assessed by the investigator (appendix pp 4–5).”</i></p> <p>Justificativa: o método para mascaramento dos participantes e equipe parece adequado.</p>
	Qualidade de vida	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p><i>Citação: “Patients, investigators and their teams, and designated individuals from the sponsor were masked to study treatment until disease progression as assessed by the investigator (appendix pp 4–5).”</i></p> <p>Justificativa: Após a progressão da doença, o mascaramento era quebrado.</p>
Mascaramento	Sobrevida global	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p><i>Citação: “Overall survival was the first key secondary end point specified in the fixed-sequence testing strategy. It was tested only after statistical significance for</i></p>

(avaliadores dos desfechos)		<p><i>PFS, as assessed by the independent radiology center, was achieved, to control the overall type I error in the trial at the 1-sided significance level of .025."</i></p> <p>Justificativa: este desfecho provavelmente não é influenciado pela falta de mascaramento.</p>
	Sobrevida livre de progressão	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: <i>"PFS is defined as the time from date of randomization to the date of first documented disease progression as assessed by the IRC using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST] v1.1, or date of death due to any cause, whichever occurred first".</i></p> <p>Justificativa: o método para mascaramento deste desfecho foi descrito e parece adequado.</p>
	Eventos adversos graves	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Citação: <i>"Patients, investigators and their teams, and designated individuals from the sponsor were masked to study treatment until disease progression as assessed by the investigator (appendix pp 4–5)."</i></p> <p>Justificativa: Após a progressão da doença, o mascaramento era quebrado.</p>
	Qualquer evento adverso	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Idem acima</p>
	Taxa de resposta completa	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: <i>"ORR as assessed by the IRC was defined as the percentage of participants with a best overall response (BOR) defined as complete response (CR) or partial response (PR) per RECIST v1.1".</i></p> <p>Justificativa: o método para mascaramento deste desfecho foi descrito e parece adequado.</p>
	Qualidade de vida	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Citação: <i>"Patients, investigators and their teams, and designated individuals from the sponsor were masked to study treatment until disease progression as assessed by the investigator (appendix pp 4–5)."</i></p> <p>Justificativa: Após a progressão da doença, o mascaramento era quebrado.</p>
Dados incompletos dos desfechos	Sobrevida global	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Justificativa: apesar do alto número de perdas, 88% (136/154) foram mortes, desfecho esperado pelo estudo dada a condição clínica estudada.</p>
	Sobrevida livre de progressão	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Idem acima</p>
	Eventos adversos graves	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Justificativa: apesar da análise por intenção de tratar, apenas 33/187 (17,6%) dos participantes permaneceram no estudo, sendo 12,8% (24/126) do grupo ivosidenibe e 4,8% (9/61) do grupo placebo.</p>

	Qualquer evento adverso	<b>ALTO RISCO</b> Idem acima
	Taxa de resposta completa	<b>ALTO RISCO</b> Idem acima
	Qualidade de vida	<b>ALTO RISCO</b> Idem acima
<i>Relato seletivo dos desfechos</i>		<b>BAIXO RISCO</b> Justificativa: O protocolo do estudo foi registrado (NCT02989857) de maneira prospectiva e os desfechos planejados foram relatados.
<i>Outros vieses</i>		<b>BAIXO RISCO</b> Justificativa: não foi identificado nenhum outro possível viés.

**Figura 3.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
ClarIDHy trial	Ivosidenibe	Placebo	SLP	1	+	+	-	+	+	-	Low risk
ClarIDHy trial	Ivosidenibe	Placebo	SG	1	+	+	-	+	+	-	Some concerns
ClarIDHy trial	Ivosidenibe	Placebo	Taxa de resposta objetiva	1	+	+	-	+	+	-	High risk
ClarIDHy trial	Ivosidenibe	Placebo	Qualidade de vida relacionada à saúde	1	+	+	-	+	+	-	
ClarIDHy trial	Ivosidenibe	Placebo	Segurança	1	+	+	-	+	+	-	
											D1 Randomisation process
											D2 Deviations from the intended interventions
											D3 Missing outcome data
											D4 Measurement of the outcome
											D5 Selection of the reported result

**Figura 9.** Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*.

Fonte: RoB2 Development Group, 2019. (56) SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global.

**Figura 4.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

Geração da sequência de alocação (viés de seleção)	+
Sigilo de alocação (viés de seleção)	+
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Sobrevida global	+
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Sobrevida livre de progressão	+
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Eventos adversos graves	-
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualquer evento adverso	-
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Taxa de resposta completa	+
Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida	-
Mascaramento dos avaliados dos desfechos (viés de aferição): Sobrevida global	+
Mascaramento dos avaliados dos desfechos (viés de aferição): Sobrevida livre de progressão	+
Mascaramento dos avaliados dos desfechos (viés de aferição): Eventos adversos graves	-
Mascaramento dos avaliados dos desfechos (viés de aferição): Qualquer evento adverso	-
Mascaramento dos avaliados dos desfechos (viés de aferição): Taxa de resposta completa	+
Mascaramento dos avaliados dos desfechos (viés de aferição): Qualidade de vida	-
Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Sobrevida global	+
Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Sobrevida livre de progressão	+
Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Eventos adversos graves	-
Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Qualquer evento adverso	-
Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Taxa de resposta completa	-
Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida	-
Relato seletivo dos desfechos (viés de relato seletivo)	+
Outros vieses	+

ClarIDHy

### Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

- Segundo o PROPONENTE, o risco de viés do ensaio clínico ClarIDHy, conforme RoB 2.0, foi considerado como baixo para os domínios processo de randomização, desvios da intervenção pretendida, medidas dos desfechos e relato seletivo dos desfechos; porém o estudo foi penalizado em todos os desfechos devido ao alto número de perda de seguimento dos participantes. Estas informações constam no documento 20242000233\_PTC - Revisão Sistemática, página 61.
- Os PARECERISTAS, utilizando a ferramenta da Cochrane (versão 1), consideraram o estudo com alto risco de viés em domínios como mascaramento de participantes e equipe (desfechos EAG, 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).
- Mesmo considerando o alto número de perdas, como a progressão da doença até a morte era esperada, os desfechos SG e SLP não foram penalizados quanto ao viés de atrito.

- Ambos PROPONENTE e PARECERISTAS penalizaram o estudo ClarIDHy pela alta quantidade de perdas de participantes que afetaram os desfechos EAG, QEA, taxa de resposta e qualidade de vida.

EAG: eventos adversos graves; ECR: ensaio clínico randomizado; QEA: qualquer evento adverso; SLP: sobrevida livre de progressão, SG: sobrevida global.

#### 7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

**Quadro 20.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

### ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment							
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certainty assessment
SLP							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
SG							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Taxa de resposta objetiva							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Qualidade de vida relacionada à saúde							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Segurança							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA

Fonte: elaboração própria. SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global.

**Quadro 21.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise dos PARECERISTAS.

<b>Ivosidenibe para pacientes adultos com colangiocarcinoma avançado ou metastático com mutação IDH1 R132, com pelo menos uma linha de tratamento sistêmica</b>						
<b>População:</b> adultos com colangiocarcinoma avançado ou metastático com mutação IDH1 R132, com pelo menos uma linha de tratamento sistêmica						
<b>Contexto:</b> ambulatorial						
<b>Intervenção:</b> ivosidenibe						
<b>Comparação:</b> placebo						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC95%)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
	Risco com placebo	Risco com ivosidenibe				
<b>Sobrevida global</b>	820 por 1.000	<b>742 por 1.000</b> (617 para 853)	<b>HR 0,79</b> (0,56 a 1,12)	187 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a</sup>	Ivosidenibe pode aumentar a sobrevida global 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 <i>versus</i> 7,5 meses no grupo placebo.
<b>Sobrevida livre de progressão</b>	820 por 1.000	469 por 1.000 (348 para 603)	<b>HR 0,37</b> (0,25 a 0,54)	185 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Ivosidenibe aumenta a sobrevida livre de progressão quando comparado ao placebo. No entanto, a magnitude do benefício deve ser considerada uma vez que a mediana de SG foi de 2,7 meses no grupo ivosidenibe <i>versus</i> 1,4 meses no grupo placebo.
<b>Eventos adversos graves</b>	237 por 1.000	349 por 1.000 (209 para 586)	<b>RR 1,47</b> (0,88 a 2,47)	182 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa <sup>b,c</sup>	Ivosidenibe pode aumentar o risco de eventos adversos graves quando comparado ao placebo.
<b>Quaisquer eventos adversos</b>	966 por 1.000	976 por 1.000 (927 para 1.000)	<b>RR 1,01</b> (0,96 a 1,07)	182 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>b</sup>	Provavelmente ivosidenibe tem pouco ou nenhum efeito no risco de quaisquer eventos adversos quando comparado ao placebo.

<b>Taxa de resposta completa</b>	-	-	-	185 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa <sup>d</sup>	3/124 participantes do grupo ivosidenibe e nenhum 0/61 do grupo placebo apresentaram taxa de resposta completa.
<b>Qualidade de vida avaliado com: EQ-5D-5L</b> (0-100, quanto maior, melhor)	A média da qualidade de vida foi -2,8	MD 7,40 mais alto (1,01 a 13,79 mais alto)	-	55 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa <sup>b,e</sup>	O ivosidenibe pode melhorar a qualidade de vida quando comparado ao placebo.
*O risco no grupo 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%). IC: Intervalo de confiança.						
<b>Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group</b>						
<b>Alta:</b> há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito						
<b>Moderada:</b> 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.						
<b>Baixa:</b> a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.						
<b>Muito baixa:</b> há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada						
<b>Explicações</b>						
a. Imprecisão: intervalo de confiança contempla redução importante ou aumento do risco de morte (redução de dois níveis).						
b. Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito e de viés de performance (redução de um nível).						
c. Imprecisão: Intervalo de confiança contempla redução, não efeito ou aumento na incidência de eventos adversos graves (redução de um nível).						
d. Imprecisão: baixo número de eventos, impossibilitando análise (redução de dois níveis).						
e. Imprecisão: pequeno tamanho amostral (redução de um nível).						

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências
<ul style="list-style-type: none"> <li>• O PROPONENTE realizou a avaliação da qualidade das evidências pelo sistema GRADE tendo como referência o estudo ClarIDHy, assim como os PARECERISTAS.</li> <li>• O PROPONENTE considerou que a confiança nas estimativas encontradas era de moderada certeza da evidência devido ao alto risco de viés global relacionado principalmente à perda de proporção importante da amostra.</li> <li>• Os PARECERISTAS consideraram a evidência de certeza baixa a alta, devido a limitações metodológicas (alto risco de viés performance, detecção e atrito) e imprecisão. 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 mês.</li> <li>• É importante destacar que a evidência considerada foi obtida em um estudo único estudo, e todas as informações disponíveis sobre os desfechos são em relação ao placebo, e não a outras opções terapêuticas.</li> </ul>

## 7.6 Discussão e conclusões

### Quadro 22. Componentes da discussão e das conclusões.

Sumário da evidência
PROponente
<p>“Na revisão sistemática da literatura, foram analisados dois estudos do ensaio clínico ClarIDHy, que investigaram a eficácia e segurança do ivosidenibe em comparação ao placebo (58, 59). Os resultados do ClarIDHy revelaram que o ivosidenibe proporcionou um risco 63% menor de progressão da doença ou morte em relação ao placebo, destacando sua eficácia significativa. Embora a análise inicial de sobrevida global (SG) não tenha demonstrado uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos, o estudo incluiu um crossover ético para pacientes do grupo placebo, o que permite uma avaliação mais precisa da eficácia do tratamento. Mesmo diante de um contexto com 70% de crossover, o uso de ivosidenibe em pacientes com CCA avançado e mutação IDH1, que haviam recebido tratamento prévio, mostrou um perfil de SG favorável. A análise de sobrevida ajustada para o crossover (RPSFT) evidenciou uma impressionante redução de 51% na mortalidade com ivosidenibe, reforçando a eficácia da terapia em prolongar a sobrevida dos pacientes. Esses resultados ressaltam a relevância do ivosidenibe</p>



como uma opção terapêutica promissora para essa população específica, que carece de tratamentos eficazes e bem fundamentados. (58,59)

Em termos de segurança, o ivosidenibe foi bem tolerado, apresentando eventos adversos manejáveis como diarreia, náusea e fadiga. (58,59) A qualidade dos dados foi avaliada como moderada, considerando o alto risco de viés devido à perda de seguimento.”

[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000233\_PTC - Revisão Sistemática – página 48]

#### **Análise da proposta (PARECERISTA)**

Há evidências de certeza alta a baixa, originadas de um ECR (ClarIDHy) que compara ivosidenibe *versus* placebo. Os resultados desse ECR indicaram que:

- A estimativa pontual para o desfecho sobrevida global foi de uma redução de 21%, com intervalo de confiança compatível com uma redução de 44% a um aumento de 12% do risco de morte (HR 0,79; IC 95% 0,56 a 1,12). A certeza da evidência foi avaliada como baixa devido à imprecisão do resultado. 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.
- Ivosidenibe aumenta a sobrevida livre de progressão, com uma estimativa pontual de redução de 67% no risco, com intervalo de confiança compatível com uma redução de 46% a 75% (HR 0,37; IC 95% 0,25 a 0,54), com uma alta certeza da evidência. No entanto, a magnitude do benefício deve ser considerada uma vez que a mediana de SG foi de 2,7 meses no grupo ivosidenibe *versus* 1,4 meses no grupo placebo.
- A estimativa pontual para o desfecho eventos adversos graves foi de um aumento de 47% no risco, com intervalo de confiança compatível com redução de 12% a um aumento de 147% (RR 1,47, IC 95% 0,88 a 2,47). A certeza da evidência foi avaliada como baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão.
- A estimativa pontual para o desfecho quaisquer eventos adversos foi de um aumento de 1% no risco, com intervalo de confiança compatível com redução de 4% a um aumento de 7% (RR 1,01; IC 95% 0,96 a 1,07). A certeza da evidência foi considerada moderada devido às limitações metodológicas.
- Pode haver algum efeito na taxa de resposta completa, mas não foi possível calcular devido ao baixo número de eventos (3/124 no grupo ivosidenibe e 0/61 no grupo placebo). A certeza da evidência foi considerada baixa devido ao pequeno número de eventos (imprecisão).

- Para o desfecho qualidade de vida, a estimativa pontual foi de um aumento de 7,4 pontos na escala de qualidade de vida EQ-5D-5L, com intervalo de confiança compatível com aumento de 1 a 13 pontos (DM 7,40, IC 95% 1,01 a 13,79). A certeza da evidência foi considerada baixa devido ao pequeno tamanho amostral (imprecisão). É importante ressaltar que o benefício clínico dessa diferença não está claro.

Note-se que, para os desfechos sobrevida global, eventos adversos graves, taxa de resposta completa e qualidade de vida a certeza da evidência foi considerada baixa. Nesse caso, as estimativas numéricas são limitadas e futuros estudos podem mudá-la substancialmente. A estimativa de efeito e a certeza da evidência impactarão na tomada de decisão.

Não existem estudos experimentais comparativos entre o ivosidenibe e outras terapias.

#### Limitações

PROPONENTE	Análise da proposta (PARECERISTA)
<p>“Duas principais limitações se destacam. A primeira é o crossover, que impediu a observação de uma diferença significativa na SG no ECR. A análise RPSFT permitiu estimar essa diferença sem o efeito do crossover, resultando em uma estimativa mais alinhada com a diferença observada na SLP. A segunda limitação refere-se ao uso do placebo como comparador. Quando o estudo foi iniciado, os resultados do FOLFOX ainda não estavam disponíveis, o que justificou sua exclusão como comparador. Contudo, no estudo ABC-06, o grupo placebo apresentou uma mediana de SG de 5,2 meses, semelhante à estimativa do grupo placebo na análise RPSFT, enquanto o grupo FOLFOX alcançou apenas 6,3 meses.</p> <p>Lembrando que os resultados no estudo ClarIDHy foram 13,1 meses com o uso de</p>	<p>As evidências clínicas são oriundas de um único ECR avaliando ivosidenibe comparado ao placebo. 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.</p> <p>Além disso, é importante ressaltar que a instituição financiadora do estudo também teve papel no seu desenho, coleta, análise e interpretação dos dados e apoio a escrita do artigo.</p>

<p>ivosidenibe, e os pacientes estavam em estágios mais avançados (50% L2, 50% L3, em comparação com 100% L2 no ABC-06). É relevante mencionar que a submissão ao NICE utilizou uma comparação indireta, a qual foi aceita, diferentemente da HAS, que rejeitou a conclusão.”</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000233_PTC - Revisão Sistemática – página 49]</p>	
Conclusões	
PROPONENTE	Análise da proposta (PARECERISTA)
<p>"A incorporação do ivosidenibe para pacientes com CCA avançado, previamente tratados e com mutação específica no gene IDH1 R132, representa uma oportunidade importante dentro da medicina de precisão, oferecendo um benefício terapêutico direcionado a um grupo específico de pacientes. No entanto, devido à raridade da doença, também apresenta o desafio de comprovar o benefício terapêutico de forma robusta, tendo como base o impacto terapêutico a partir de sua disponibilidade ampla para a população brasileira. Com a incorporação, amplia-se o acesso dos pacientes elegíveis à terapia, viabilizando o recrutamento necessário para realizar um estudo clínico prospectivo. Esse estudo, planejado para dois anos, permitirá avaliar a segurança, eficácia e o impacto na qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes brasileiros, utilizando dados de mundo real. Isso não seria possível apenas com a</p>	<p>Há evidências de certeza variando de alta a baixa, provenientes do ensaio clínico randomizado (ECR) ClarIDHy, que comparou ivosidenibe ao placebo. Os principais achados foram:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sobrevida global: o ivosidenibe pode reduzir o risco de morte em 21% (HR 0,79; IC 95% 0,56 a 1,12), com a mediana de SG de 10,3 meses no grupo ivosidenibe versus 7,5 meses no grupo placebo. No entanto, a certeza da evidência foi considerada baixa devido à imprecisão.</li> <li>Sobrevida livre de progressão: houve uma redução de 67% no risco de progressão da doença (HR 0,37; IC 95% 0,25 a 0,54), com a mediana de SLP de 2,7 meses no grupo ivosidenibe contra 1,4 meses no placebo. A certeza da evidência foi alta.</li> <li>Eventos adversos graves: o risco pode aumentar em 47% (RR 1,47; IC 95% 0,88 a 2,47). A certeza da evidência foi baixa</li> </ul>

<p>disponibilidade limitada no mercado atual, tornando a incorporação essencial para o avanço do conhecimento clínico sobre a terapia e o tratamento do CCA no Brasil.”</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000233_PTC - Revisão Sistemática – página 50]</p>	<p>devido às limitações metodológicas e imprecisão.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Quaisquer eventos adversos: o risco de eventos adversos provavelmente aumenta em 1% (RR 1,01; IC 95% 0,96 a 1,07). A certeza da evidência foi moderada devido às limitações metodológicas.</li> <li>Taxa de resposta completa: embora possa haver algum efeito, o baixo número de eventos (3/124 no grupo ivosidenibe e 0/61 no placebo) impede conclusões robustas. A certeza da evidência foi baixa devido à imprecisão.</li> <li>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 foi baixa devido ao pequeno tamanho amostral e às limitações metodológicas.</li> </ul> <p>Para desfechos como sobrevida global, eventos adversos graves, taxa de resposta completa e qualidade de vida, a certeza da evidência foi considerada baixa, destacando a incerteza das estimativas e a possibilidade de alterações em estudos futuros.</p>
---	--

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
<ul style="list-style-type: none"> <li>O estudo citado pelo PROPONENTE como excluído e discutido no seu item ‘4. Considerações finais’, ABC-06<sup>7</sup>, é um ensaio clínico randomizado fase 3 que comparou o esquema FOLFOX (ácido folínico, 5-fluorouracilo e oxaliplatina) associado ao controle ativo de sintomas (CAS)</li> </ul>

*versus* CAS isolado. Além de não ter o ivosidenibe como grupo controle, o estudo incluiu participantes com câncer do trato biliar localmente avançado ou metastático, incluindo pessoas com colangiocarcinoma. Não foi possível identificar dentro do estudo a população específica com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático, com mutação do gene IDH1 R132, tratados anteriormente com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica. Assim, este estudo não foi considerado pelos PARECERISTAS.

- Os PARECERISTAS, baseados no único estudo incluído ClarIDHy, observaram que quando comparado ao placebo, o ivosidenibe aumenta a sobrevida livre de progressão (diferença entre grupo ivosidenibe e placebo foi de 1,3 mês), provavelmente tem pouco ou nenhum efeito no risco de quaisquer eventos adversos e pode aumentar a sobrevida global e qualidade de vida, mas também aumentar o risco de eventos adversos graves.

## 7.7 Elementos pós-texto

**Quadro 23.** Componentes dos elementos pós-texto.

Elemento	PROPONENTE	Análise da proposta
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas	<i>Todas as referências relevantes foram citadas e apresentadas de modo adequado</i>

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Nenhum comentário adicional.



## 8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas<sup>3</sup> e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

( ) Custos (análise parcial)

(X) Custo-efetividade

(X) Custo-utilidade

( ) Custo-benefício

( ) Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE
O PROPONENTE apresentou um modelo de Markov e sobrevida particionada, no horizonte temporal <i>lifetime</i> , na perspectiva da ANS, em ciclos semanais, sendo que os pacientes podem transitar entre três estados: sobrevida livre de progressão, progressão e morte. Os custos inseridos no modelo foram os custos diretos relacionados ao tratamento, bem como os custos relacionados à progressão e à morte.

### 8.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 24**.

**Quadro 24.** Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	PROponente	Análise da proposta
<b>Perspectiva</b>	Sistema de saúde suplementar	Adequado.
<b>Horizonte temporal</b>	Lifetime	Adequado
<b>População-alvo</b>	Pacientes adultos com CCA localmente avançado ou	Adequado

	metastático, com mutação no gene IDH1 R132 que foram tratados anteriormente com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica.	
<b>Tecnologia</b>	Ivosidenibe	Adequado
<b>Comparador</b>	Placebo	Parcialmente adequado. Seria adequado incluir quimioterapia disponível na saúde suplementar.
<b>Taxa de desconto anual</b>	5% ao ano para custo	Adequado
<b>Desfechos de saúde</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anos de vida ganhos (AVG)</li> <li>• anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ).</li> </ul>	Adequado
<b>Mensuração da efetividade</b>	<p>“Os dados de SLP e SG de ivosidenibe e BSC foram obtidos a partir do estudo ClarIDHy”.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 17]</i></p>	Adequado
<b>Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utilidade)</b>	<p>“Os valores de utilidade aplicados no modelo econômico basearam-se nos dados em nível de paciente colhidos durante a duração do estudo ClarIDHy, através do instrumento EQ-5D.”</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 18]</i></p>	Parcialmente adequado. Seria importante o PROPONENTE utilizar dados de utilidade da população brasileira de forma a ajustar a utilidade, mas dados nacionais não são facilmente encontrados.
<b>Estimativa de recursos e custos</b>	<p>“Para a presente análise foi considerado o custo mensal do ivosidenibe a partir do preço fábrica com ICMS 18% na CMED em</p>	Adequado  Considerar os custos de aquisição do medicamento como zero para o braço de tratamento do BSC está alinhado com a



	<p>setembro de 2024. Como não há tratamento ativo no braço de tratamento do BSC, os custos de aquisição do medicamento foram considerados zero.</p> <p>Para estimar os recursos médicos necessários para o manejo de EAs e de fim de vida, foi desenvolvido um microcusteio, fundamentado na opinião de especialistas da área.”</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 18]</i></p>	<p>premissa de que, na ausência de intervenção ativa, não há custos com medicamentos.</p>
<b>Unidade monetária</b>	Real (R\$)	Adequado
<b>Método de modelagem</b>	Custo-utilidade e custo- efetividade	Adequado
<b>Pressupostos do modelo</b>	<p>O padrão de utilização de recursos para o manejo de EAs foi estabelecido com base na opinião de especialistas. Embora essa abordagem seja amplamente utilizada quando dados observacionais são escassos, ela pode introduzir vieses, já que a experiência e percepção dos especialistas podem variar. No entanto, essa foi considerada a melhor opção disponível, dado a ausência de dados consistentes para este parâmetro. Para a extrapolação das curvas de SLP e SG de ivosidenibe e do BSC, optou-se pelas curvas de distribuição log-normal e</p>	<p>Parcialmente adequado. A ausência de evidências robustas de eficácia e segurança limitam a confiança nas estimativas de custo-efetividade.</p>

	<p>log-logística. Essa escolha foi fundamentada não apenas na adequação visual, mas também nos critérios de informação de Akaike e Bayesiano, que indicaram que as curvas proporcionavam o melhor ajuste aos dados disponíveis. A utilização dessas distribuições, além de serem flexíveis para modelar diferentes padrões de sobrevivência, permitiu uma projeção mais robusta dos dados de seguimento clínico a longo prazo.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 11]</i></p>	
<b>Métodos analíticos</b>	<p>O PROPONENTE apresentou o modelo de Markov com abordagem de sobrevida particionada. Também foram apresentadas análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas variando os principais parâmetros utilizados no modelo.</p>	Adequado
<b>Planilha (transparência e reprodutibilidade)</b>	Anexo	Planilha reprodutível.

ICMS: Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços; ECR: ensaio clínico randomizado; CCA: Colangiocarcinoma; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; BSC: Melhor tratamento de suporte (do inglês, best supportive care); EA: eventos adversos; IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; EQ-5D: EuroQol-5 Dimension.

**Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE**

- O PROPONENTE utilizou placebo como comparador, referenciado como o melhor tratamento de suporte (BSC), devido à ausência de terapias direcionadas para essa subpopulação específica no Brasil. Segundo o PROPONENTE, embora o FOLFOX tenha mostrado algum benefício em estudos, ele não foi incluído devido à falta de comparações diretas com ivosidenibe e limitações metodológicas nos estudos existentes.
- OS PARECERISTAS consideram que a análise baseada em placebo deve ser interpretada com cautela, especialmente em termos de validação externa e aplicabilidade prática dos resultados.
- OS PARECERISTAS propõem a comparação com outras terapias ativas, como a quimioterapia ou tratamentos paliativos mais intensivos, para que seja fornecida uma visão mais realista e completa dos benefícios clínicos e dos custos associados ao ivosidenibe.
- PROPONENTE utilizou a opinião de especialistas para estabelecer o padrão de utilização de recursos no manejo de eventos adversos (EAs), uma vez que dados observacionais consistentes eram escassos. Esses aspectos devem ser cuidadosamente considerados, pois têm o potencial de comprometer a robustez e a validade da análise de custo-efetividade, especialmente em contextos clínicos complexos, como o tratamento do colangiocarcinoma metastático.
- Os PARECERISTAS ressaltam a incerteza em torno dos efeitos sobre a sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos, qualidade de vida e taxa de resposta tumoral impacta negativamente a confiabilidade dos resultados. A ausência de comparações com outras terapias, o alto índice de perdas no estudo (superior a 80%) e a possibilidade de migração dos participantes também introduzem viés, prejudicando a precisão das conclusões.
- O PROPONENTE incluiu tanto uma análise de sensibilidade determinística quanto uma probabilística. A análise determinística variou os parâmetros em seus limites superior e inferior, enquanto a análise probabilística utilizou amostragem aleatória para todos os parâmetros, refletindo a incerteza do modelo.

## 8.2 Resultados

**Quadro 25.** Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Parâmetro	PROponente	Análise da proposta
<b>Parâmetros do estudo</b>	O PROPONENTE apresentou os parâmetros de custo e utilização de recursos utilizados na análise de custo-efetividade. Os parâmetros estão descritos tanto no dossiê apresentado quanto na planilha em anexo.	Adequado.
<b>Estimativa do custo e da efetividade incrementais</b>	O PROPONENTE apresentou as estimativas de custo e efetividade incremental por cada intervenção e uma razão de custo efetividade incremental baseada no resultado do modelo de sobrevida particionado.	Adequado.
<b>Análise de sensibilidade</b>	O PROPONENTE apresentou resultados de análise de sensibilidade univariada e análise de sensibilidade probabilística.	Parcialmente adequado, A análise de sensibilidade foi, em grande parte, adequada, mas a falta de discussão aprofundada sobre os impactos dos pressupostos metodológicos limita a clareza sobre a robustez dos resultados.
<b>Caracterização da heterogeneidade</b>	Não realizado.	A ausência de comparações com outras terapias ativas pode resultar em uma análise que não leva em conta o impacto da heterogeneidade entre diferentes opções de tratamento. A comparação entre ivosidenibe e placebo pode não capturar a variação de resultados entre os pacientes que seriam

		tratados com alternativas terapêuticas, como o FOLFOX, que, embora não tenha sido utilizado como comparador devido à falta de dados diretos, poderia fornecer uma visão mais abrangente da heterogeneidade dos resultados.
--	--	--

FOLFOX: acrônimo que representa os medicamentos usados: Ácido Folínico (FOL), Fluorouracil (F), e Oxaliplatina (OX).

<b>Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• O PROPONENTE não apresentou dados exatos para AVAQ e AV. A ausência destes valores dificulta a interpretação do impacto do tratamento em termos de saúde. Embora a RCEI tenha sido apresentada, a análise fica incompleta sem esses dados, pois não é possível avaliar de forma clara o quanto o tratamento melhora a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes.</li> <li>• Apesar de o PROPONENTE ter indicado a intenção de realizar análises de custo-efetividade e custo-utilidade, apenas a análise de custo-efetividade foi apresentada de forma explícita na <b>Tabela 6</b>, com a RCEI. Faltam os dados necessários para calcular o AVAQ e não há informações suficientes sobre a qualidade de vida dos pacientes nos resultados fornecidos.</li> </ul>

**Quadro 26.** Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

Parâmetros	Ivosidenibe	BSC	Incremental
<b>Sobrevida livre de progressão</b>	R\$ 641.177	R\$ 1.474	<b>R\$ 639.703</b>
<b>Tratamento</b>	R\$ 637.150	R\$ 0	<b>R\$ 637.150</b>
<b>Acompanhamento</b>	R\$ 3.870	R\$ 1.299	<b>R\$ 2.571</b>
<b>Eventos Adversos</b>	R\$ 156	R\$ 174	<b>-R\$ 18</b>
<b>Progressão</b>	R\$ 4.779	R\$ 7.969	<b>-R\$ 3.189</b>
<b>Pós-Progressão</b>	R\$ 6.133	R\$ 3.505	<b>R\$ 2.628</b>
<b>Morte</b>	R\$ 10.660	R\$ 11.075	<b>-R\$ 415</b>
<b>Custo total</b>	<b>R\$ 662.749</b>	<b>R\$ 24.022</b>	<b>R\$ 638.727</b>
<b>AVAQ</b>	<b>R\$ 662.749</b>	<b>R\$ 24.022</b>	<b>R\$ 638.727</b>
<b>AV</b>	<b>R\$ 641.177</b>	<b>R\$ 1.474</b>	<b>R\$ 639.703</b>
<b>RCUI (R\$ / AVAQ ganho)</b>	<b>R\$ 1.285.673</b>		
<b>RCEI (R\$ / AV ganho)</b>	<b>R\$ 884.141</b>		

AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AV: Anos de vida; RCUI: Razão custo-utilidade incremental RCEI: Razão custo-efetividade incremental; BSC: melhor tratamento de suporte. Fonte: Elaboração própria.

#### **Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo PROPONENTE**

- Na Tabela 6, o PROPONENTE apresentou os resultados da análise de custo-efetividade para o tratamento de pacientes com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático utilizando ivosidenibe em comparação com o melhor tratamento de suporte (BSC).
- Os valores indicam o custo total de cada tratamento e o impacto em termos de anos de vida ganhos (AV) e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ). Para o ivosidenibe, o custo total foi de R\$ 662.749,00, enquanto o custo do BSC foi de R\$ 24.022,00 resultando em uma diferença de R\$ 638.727,00. Esse valor adicional é o custo incremental associado ao tratamento com ivosidenibe.
- O impacto do tratamento em sobrevida livre de progressão (SLP) foi de R\$ 639.703,00 a mais para o ivosidenibe em comparação com o BSC. Já o custo por AVAQ foi de R\$ 1.285.673,00 e o custo por

AV foi de R\$ 884.141,00, respectivamente, para cada ano de vida ajustado pela qualidade e ano de vida ganho com o uso do ivosidenibe.

- Esses valores são altos, indicando que o custo de ivosidenibe por unidade de benefício clínico (AVAQ e AV) é significativo, sugerindo que, embora o tratamento possa oferecer ganhos clínicos, ele é também muito mais caro que o BSC.

### 8.3 Discussão e conclusões

**Quadro 27.** Componentes da discussão e conclusões

Componente	PROPONENTE	Análise da proposta
<b>Principais achados</b>	<p>O modelo econômico desenvolvido e apresentado à ANS neste documento como parte do processo de solicitação de incorporação do ivosidenibe na cobertura obrigatória pelos planos de saúde indicam ganhos de AVAQ e SG em relação ao BSC. Os resultados indicam uma RCUI de R\$ 1,2 milhão por AVAQ e R\$ 884 mil por ano de vida ganho em comparação com o BSC. Esses resultados são particularmente positivos, considerando que o ivosidenibe está sendo comparado a tecnologias inespecíficas e de custo muito baixo, que, além de serem menos direcionadas, proporcionam resultados clínicos inferiores. [...]</p> <p><i>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 25]</i></p>	Adequado.
<b>Limitações</b>	Em relação as principais limitações deste modelo de custo-efetividade devem-se mencionar, primeiramente, a dificuldade em obter parâmetros de	O PROPONENTE não abordou alguns pontos relevantes como:

	<p>custos confiáveis devido à ausência de bases de dados públicas abrangentes e à heterogeneidade significativa dos valores na saúde suplementar. Essa variação de preços entre operadoras e regiões geográficas dificulta a definição de um custo médio que represente de forma precisa o contexto nacional. Para mitigar essa limitação, optou-se por utilizar a opinião de especialistas como uma fonte adicional de estimativa de custos. No entanto, é importante reconhecer que esse método pode introduzir vieses subjetivos, uma vez que os especialistas podem ter experiências e percepções diferentes sobre os custos reais de tratamentos e recursos envolvidos. Adicionalmente, os custos estimados com base na opinião de especialistas apresentaram impacto limitado nos resultados do modelo, especialmente quando comparados aos custos de tratamento estimados a partir dos preços regulados pela CMED. Vale ressaltar que, embora os preços da CMED forneçam uma base mais sólida, estes não necessariamente refletem os custos reais de negociação entre prestadores de saúde e operadoras na prática. Essa discrepância entre os custos regulados e os custos reais podem levar a uma subestimação ou</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausência de evidências robustas comparando a eficácia e segurança das alternativas.</li> <li>• A escolha do placebo como comparador é justificada, mas é reconhecido que isso pode superestimar a eficácia do ivosidenibe. A inclusão de terapias ativas, como o FOLFOX, poderia fornecer uma análise mais realista dos benefícios clínicos e da custo-efetividade</li> <li>• A ausência de dados específicos sobre AVAQ e falta de dados claros sobre a qualidade de vida prejudica a interpretação dos benefícios clínicos.</li> <li>• A falta de dados nacionais confiáveis é um problema que não foi adequadamente abordado.</li> <li>• O uso da opinião de especialistas para estimar o manejo de eventos adversos não sendo bem estabelecido quais fatores foram levados em consideração.</li> </ul>
--	--	---



	superestimação da relação custo-efetividade em cenários do mundo real <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 25]</i>	
<b>Generalização dos achados</b>  <b>Implicações para a prática</b>	O PROPONENTE não abordou diretamente a generalização dos achados nem as implicações para a prática no contexto mais amplo do sistema de saúde	O PROPONENTE abordou os resultados da análise de custo-efetividade do ivosidenibe, mas faltou uma discussão clara sobre como esses achados podem ser generalizados para outros contextos ou sistemas de saúde, bem como as implicações práticas da incorporação do tratamento, especialmente em termos de acesso, distribuição e sustentabilidade financeira.

#### Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE

- Embora o PROPONENTE tenha fornecido uma justificativa válida para algumas das limitações do modelo, como a escolha do comparador placebo e a ausência de terapias-alvo. O uso de placebo, a falta de dados sobre qualidade de vida e a exclusão de custos de testes genéticos são pontos críticos que comprometem a precisão e a robustez da análise de custo-efetividade. Além disso, a elevada RCEI e a dependência de opiniões de especialistas são questões que precisam ser abordadas de maneira mais rigorosa para garantir a validade e a aplicabilidade dos resultados.

## 8.4 Elementos pós-texto

**Quadro 28.** Elementos pós-texto.

<b>Critério</b>	<b>PROponente</b>	<b>Análise da proposta</b>
-----------------	-------------------	----------------------------

<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas	Adequadas

<b>Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo PROPONENTE</b>
Sem comentários adicionais sobre os elementos pós-texto.

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE está disponível em anexo externo.

## 9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário<sup>3</sup> e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

### 9.1 Métodos

**Quadro 29.** Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Parâmetros	PROponente	Análise da proposta	PARECERISTAS
Informações Gerais			
<b>Software utilizado</b>	Microsoft Excel®	Adequado	Microsoft Excel®
<b>Modelo</b>	Estático	Adequado	Estático
<b>Perspectiva</b>	Sistema de saúde suplementar	Adequado	Idem
<b>Horizonte temporal</b>	5 anos	Adequado	5 anos
Tecnologia e comparadores			
<b>Tecnologia</b>	Ivosidenibe	Adequado	Idem
<b>Comparador</b>	Placebo	Inadequado	Os PARECERISTA incluíram a quimioterapia com platinas como comparador
<b>Cenários</b>	Cenário sem Ivosidenibe Cenário com Ivosidenibe	Adequado	Idem
<b>Participação no mercado</b>	Cenário de referência: incorporação progressiva de ivosidenibe (incremento anual de 10% ao ano, com alvo de 45% em 5 anos).	Inadequada	Os pareceristas consideraram que a participação no mercado foi equivocada, pois o tratamento com quimioterapia está associado a baixa adesão e dificuldades de administração.

	Cenário alternativo: incorporação progressiva de ivosidenibe (incremento anual de 15% ao ano, com alvo de 70% em 5 anos).		Assim, uma alternativa via oral seria melhor aceita tanto por médicos quanto por pacientes.  Sendo assim, na análise dos PARECERISTAS para o cenário alternativo, a difusão inicial foi de 10% no primeiro ano, com um incremento linear de 25% ao ano, atingindo 95% no quinto ano.
População			
<b>População</b>	Pacientes 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	Adequado	Idem
<b>Cálculo da população elegível</b>	Utilizou-se a abordagem epidemiológica, aplicou-se uma taxa de crescimento ao longo dos anos ao número de beneficiários de planos de saúde, segmentado por sexo, de acordo com os dados disponibilizados pela ANS.  Após isso, aplicou-se a incidência de pacientes com câncer de fígado, de 6,06 e 3,89 por 100 mil habitantes em homens e mulheres, respectivamente, de acordo com dados da última	Adequado	Idem.

	<p>estimativa do INCA. Em seguida, utilizou-se a taxa de 15% referente à porcentagem de pacientes com CCA dentre os pacientes com câncer primário de fígado. Para completar, foram utilizadas as taxas de pacientes com CCA avançado (65%), pacientes com mutação IDH1 (19,10%) e, finalmente, pacientes recebendo tratamento de segunda linha (60,40%).</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233_Estudo de análise do impacto orçamentário, página 11]</i></p>		
<b>Subgrupos</b>	Não houve a análise de subgrupos, somente a delimitação da população-alvo pelo método epidemiológico.	Adequado.	Idem
<b>Custos</b>			
<b>Componentes e fontes (tecnologia)</b>	Custos de aquisição de medicamento (tabela CMED) com preço de fábrica e ICMS de 18%.	Adequado.	Idem
<b>Componentes e fontes (comparadores)</b>	Custos de aquisição de medicamento (tabela CMED) com preço de fábrica e ICMS de 18%.	Adequado.	Idem
<b>Custos associados</b>	Foi incluído um cenário específico que considera o custo do teste para diagnóstico	Adequado.	Idem

	da mutação IDH1, teste genético NGS		
<b>Custos não incluídos</b>	Não foram contabilizados os custos dos eventos adversos, custos com perda de produtividade dos pacientes e custos previdenciários.	Adequado.	Idem
<b>Ajustes</b>	Não necessário	Adequado.	Idem

**Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo PROPONENTE**

Não há

**Quadro 30.** Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente			PARECERISTAS		
Ano	População	Pacientes que realizam o teste diagnóstico - Painei NGS	Ano	População	Pacientes que realizam o teste diagnóstico - Painei NGS
Ano 1	28	245	Ano 1	29	149
Ano 2	29	247	Ano 2	29	150
Ano 3	29	249	Ano 3	29	151
Ano 4	29	252	Ano 4	29	151
Ano 5	29	254	Ano 5	29	151
<b>Total</b>	<b>144</b>	<b>1.247</b>	<b>Total</b>	<b>144</b>	<b>753</b>
<b>Média anual</b>	<b>29</b>	<b>249,4</b>	<b>Média anual</b>	<b>29</b>	<b>151</b>

NGS: Sequenciamento de Nova Geração.

**Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo PROPONENTE**

- O PROPONENTE incluiu um cenário específico que considera o custo do teste para diagnóstico da mutação IDH1, utilizando o teste genético Sequenciamento de Nova Geração (Next-Generation Sequencing - NGS). Segundo o PROPONENTE, no contexto do CCA, o NGS é essencial para a detecção da mutação IDH1 R132, que define a população elegível para esta análise.

**Quadro 31.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

<b>Cenário A – atual</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Quimioterapia (Platinas)	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Cenário B – projetado</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Ivosidenibe	10%	25%	40%	55%	70%
Quimioterapia (Platinas)	90%	75%	60%	45%	30%

**Quadro 32.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

<b>Cenário A – atual</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Quimioterapia (Platinas)	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Cenário B – projetado</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Ivosidenibe	10%	35%	55%	75%	95%
Quimioterapia (Platinas)	90%	65%	45%	25%	5%

**Quadro 33.** Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE).

<b>Cenário A – atual</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Quimioterapia (Platinas)	29	29	29	30	30
<b>Cenário B – projetado</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Ivosidenibe	3	7	12	16	21
Quimioterapia (Platinas)	26	22	17	14	9

**Quadro 34.** Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão dos PARECERISTAS).

<b>Cenário A – atual</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Quimioterapia (Platinas)	29	29	29	29	29
<b>Cenário B – projetado</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Ivosidenibe	3	10	16	22	27
Quimioterapia (Platinas)	26	19	13	7	1

**Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE**

Não há.

## 9.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo PROPONENTE foi considerada:

( ) Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

( X ) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

**Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo PROPONENTE**

O PROPONENTE argumentou que, no momento, não há tratamento alvo disponíveis para esse subgrupo altamente específico de pacientes com CCA. Consequentemente, não existem custos atuais de tratamento para servir como base comparativa. Os PARECERISTAS optaram por incluir um novo comparador à análise, isto é, a associação de carboplatina e cisplatina. Por este motivo foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS.

**Quadro 35.** Resumo dos resultados da AIO.



<b>Critério</b>	<b>AIO PROPONENTE</b>	<b>Comentário sobre a AIO PROPONENTE</b>	<b>AIO do relatório</b>
<b>Preço da tecnologia</b>	R\$ 104.783,15 60 comprimidos de 250 mg	Adequado	R\$ 104.783,15 60 comprimidos de 250 mg
<b>Impacto por cenário</b>	<b>Acumulado em 5 anos</b> <b>Atual: sem Ivosidenibe</b> Acumulado de 5 anos: R\$ 0  <b>Alternativo: com Ivosidenibe (com o custo do teste diagnóstico)</b> Acumulado de 5 anos: R\$ 14.941.284,00	Inadequado	<b>Acumulado em 5 anos</b> <b>Atual: sem Ivosidenibe</b> Acumulado de 5 anos: R\$ 919.477,87  <b>Alternativo: com Ivosidenibe (com o custo do teste diagnóstico)</b> Acumulado de 5 anos: R\$ 55.597.669,54  Obs.: Custo do teste: R\$ 1.894.467,34 (para pacientes elegíveis – <b>Quadro 30</b> )
<b>Impacto incremental</b>	<b>Acumulado de 5 anos:</b> R\$ 14.941.284,00	Inadequado	<b>Acumulado de 5 anos:</b> R\$ 54.678.191,66
<b>Caracterização da incerteza</b>	Foram realizadas análises de sensibilidade por variação de cenários alternativos. Os seguintes cenários foram avaliados: 1. cenário base, utilizando apenas o custo de aquisição do tratamento; 2. cenário base considerando a adição do custo do exame NGS para pacientes com diagnóstico confirmado de CCA avançado; 3. cenário alternativo considerando um cenário de incorporação de difusão mais agressiva; 4. cenário alternativo com o custo do teste diagnóstico.	Adequado.	Não realizado.

**Quadro 36.** Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente			
Custo	Valor	Intervalo (se pertinente)	Referência
Ivosidenibe	R\$ 104.783,15	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Placebo	R\$ 0	-	-
Sequenciamento onco genético (NGS)	R\$ 2.517,07	-	CBHPM 2018 (porte 2023)
PARECERISTAS			
Custo	Valor	Intervalo (se pertinente)	Referência
Ivosidenibe	R\$ 104783,15	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Cisplatina	R\$ 255,07	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Carboplatina	R\$ 219,23	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Sequenciamento onco genético (NGS)	R\$ 2.517,07	-	CBHPM 2018 (porte 2023)

NGS: Sequenciamento de Nova Geração (do inglês Next-Generation Sequencing), CBHPM: Classificação Hierárquica de Procedimentos Médicos; NGS: Sequenciamento de Nova Geração.

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados	
<ul style="list-style-type: none"> <li>O PROPONENTE argumentou que, atualmente, não há tratamentos-alvo disponíveis para esse subgrupo específico de pacientes com CCA, e, portanto, não existem custos de tratamento para servir como base comparativa. Os PARECERISTAS decidiram incluir um novo comparador na análise: a associação de carboplatina e cisplatina.</li> </ul>	

**Quadro 37.** Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente				
Período	Cenários de Referência		Cenários Alternativos	
	SEM o custo do teste diagnóstico	COM o custo do teste diagnóstico	SEM o custo do teste diagnóstico	COM o custo do teste diagnóstico
1	R\$ 987.581	R\$ 1.603.489	R\$ 1.975.162	R\$ 2.591.070
2	R\$ 2.962.744	R\$ 3.584.707	R\$ 4.937.906	R\$ 5.559.870
3	R\$ 4.937.906	R\$ 5.565.537	R\$ 7.900.650	R\$ 8.528.280
4	R\$ 7.151.450	R\$ 7.784.552	R\$ 11.237.993	R\$ 11.871.095
5	R\$ 9.194.721	R\$ 9.833.106	R\$ 14.302.900	R\$ 14.941.284
<b>Total</b>	<b>R\$ 24.234.402,00</b>	<b>R\$ 28.371.391,00</b>	<b>R\$ 40.354.611,00</b>	<b>R\$ 43.491.599,00</b>
PARECERISTAS				
Período	Cenário referência (COM E SEM o custo do teste diagnóstico)	Cenários Alternativos		
		SEM o custo do teste diagnóstico	COM o custo do teste diagnóstico	
1	R\$ 182.615,78	R\$ 2.118.909,44	R\$ 2.495.166,07	
2	R\$ 183.304,39	R\$ 6.985.886,78	R\$ 7.363.562,18	
3	R\$ 183.943,07	R\$ 10.910.961,78	R\$ 11.289.953,11	
4	R\$ 184.533,43	R\$ 14.859.233,44	R\$ 15.239.441,13	
5	R\$ 185.081,20	R\$ 18.828.210,76	R\$ 19.209.547,05	
<b>Total</b>	<b>R\$ 919.477,87</b>	<b>R\$ 53.703.202,20</b>	<b>R\$ 55.597.669,54</b>	

Comentários sobre o impacto orçamentário total
A principal diferença no impacto orçamentário total é o <i>market share</i> adotado e a inclusão de um outro braço comparador na análise.

**Quadro 38.** Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente		
Período	Cenário Alternativo SEM o custo do teste diagnóstico	Cenário Alternativo COM o custo do teste diagnóstico
1	R\$ 1.975.162	R\$ 2.591.070
2	R\$ 4.937.906	R\$ 5.559.870
3	R\$ 7.900.650	R\$ 8.528.280
4	R\$ 11.237.993	R\$ 11.871.095
5	R\$ 14.302.900	R\$ 14.941.284
<b>Total</b>	<b>R\$ 40.354.611,00</b>	<b>R\$ 43.491.599,00</b>
<b>Médio</b>	<b>R\$ 8.070.922,20</b>	<b>R\$ 8.698.319,80</b>
PARECERISTAS		
Período	Cenário Alternativo SEM o custo do teste diagnóstico	Cenário Alternativo COM o custo do teste diagnóstico
1	R\$ 1.936.293,66	R\$ 2.312.550,28
2	R\$ 6.802.582,39	R\$ 7.180.257,79
3	R\$ 10.727.018,71	R\$ 11.106.010,04
4	R\$ 14.674.700,01	R\$ 15.054.907,70
5	R\$ 18.643.129,56	R\$ 19.024.465,85
<b>Total</b>	<b>R\$ 52.783.724,33</b>	<b>R\$ 54.678.191,66</b>
<b>Médio</b>	<b>R\$ 10.556.744,87</b>	<b>R\$ 10.935.638,33</b>

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental
O PROPONENTE apresentou quatro cenários: 1. cenário base, utilizando apenas o custo de aquisição do tratamento; 2. cenário base considerando a adição do custo do exame NGS para pacientes com diagnóstico confirmado de CCA avançado; 3. cenário alternativo considerando um cenário de incorporação de difusão mais agressiva; 4. cenário alternativo com o custo do teste diagnóstico.

### 9.3 Discussão e conclusões

**Quadro 39.** Componentes da discussão e das conclusões

Componente	PROPONENTE	Análise da proposta
<b>Principais achados</b>	<p>A AIO no cenário alternativo utilizando apenas os custos de aquisição dos tratamentos, resultou em um impacto de aproximadamente R\$ 1,9 milhão no primeiro ano após a incorporação, atingindo R\$ 14,3 milhões no quinto ano.</p> <p>A média do impacto orçamentário incremental ao longo dos 5 anos foi de R\$ 8 milhões. Considerando os custos do exame NGS para pacientes com diagnóstico confirmado de CCA avançado, a média do impacto orçamentário ao longo dos 5 anos foi de R\$ 8,6 milhões conforme detalhado na tabela abaixo o.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233_ Planilha Impacto Orçamentário – AES, página 25]</i></p>	<p>O PROPONENTE adotou uma projeção conservadora para a participação no mercado, com um incremento de 10% ao ano no cenário de referência, atingindo 45% de adoção no quinto ano. No cenário alternativo, um incremento de 15% ao ano resultaria em 70% de adoção. Os PARECERISTAS discordaram, considerando que, por ser um medicamento oral a aceitação do Ivosidenibe seria mais rápida, projetando um incremento de 25% ao ano e 95% de adoção no quinto ano, resultando em um impacto orçamentário maior. Os PARECERISTAS, ao considerar uma maior difusão do Ivosidenibe e uma incorporação ao diagnóstico genético, projetaram um impacto orçamentário total de R\$ 54.678.191,66. A diferença no impacto orçamentário incremental se deve à adoção de uma taxa de difusão mais rápida.</p>
<b>Limitações</b>	<p>As limitações desta análise incluem o uso de estimativas epidemiológicas, que podem não refletir perfeitamente a realidade local, especialmente no Brasil, devido à diversidade populacional e regional. Além disso, os dados disponíveis podem estar desatualizados ou baseados</p>	Adequado.

	<p>em contextos internacionais, o que pode impactar a precisão das estimativas. A análise também utilizou dados do estudo ClarIDHy sobre o tempo de tratamento dos pacientes, mas sua aplicação pode ser limitada pela variação nas condições clínicas e práticas de tratamento. A exclusão de pacientes com recidiva pós-cirurgia foi feita devido à dificuldade em identificar tratamentos subsequentes, embora a exclusão de um número pequeno de pacientes não deva impactar significativamente os resultados. Outra limitação é a incerteza nas estimativas de market share, devido à falta de informações sobre a dinâmica de mercado em doenças raras como o CCA.</p> <p>Foi essencial considerar cenários alternativos para melhorar a precisão das projeções de impacto orçamentário. A análise foi baseada no preço de fábrica com ICMS de 18%, o que pode ser conservador, pois o preço real pode ser influenciado por acordos comerciais. Por fim, o uso do ivosidenibe já é comum entre os beneficiários do Sistema Suplementar de Saúde (SSS) de algumas operadoras, preenchendo lacunas terapêuticas no tratamento de CCA avançado com mutação de IDH1.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000233_ Planilha Impacto Orçamentário – AES, página 25]</i></p>	
--	---	--

<b>Generalização dos achados</b> <b>Implicações para a prática</b>	Não apresentado.	-
---	------------------	---

<b>Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Não há.</li> </ul>

#### 9.4 Elementos pós-texto

**Quadro 40.** Elementos pós-texto.

<b>Critério</b>	<b>PROponente</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas.	Adequado.

O *checklist* de análise crítica da AIO apresentada pelo PROPONENTE, bem como a planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTAS, estão disponíveis em anexos externos.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

### 10.1 Avaliação por outras agências de ATS

**Quadro 41.** Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	PROPONENTE	PARECERISTAS [acesso em 06/12/2024]
<b>CDA-AMC, Canadá</b> <a href="#">Canada's Drug Agency   CDA-AMC</a>	Não apresentado.	<b>Ano da avaliação:</b> outubro, 2024 <b>Status:</b> tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.
<b>Conitec, Brasil</b> <a href="http://conitec.gov.br">http://conitec.gov.br</a>	Não apresentado.	Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.
<b>NICE, Inglaterra</b> <a href="http://www.nice.org.uk">www.nice.org.uk</a>	<p>“No Reino Unido, o NICE (National Institute for Health and Care Excellence) entende que o tratamento com ivosidenibe é efetivo e atende a uma necessidade não atendida. O NICE recomendou a tecnologia como uma opção para pacientes após um ou mais tratamentos. A recomendação é válida desde que o medicamento seja disponibilizado conforme um arranjo comercial previamente estabelecido. (44)”</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000233_PTC - Revisão Sistemática – página 26]</i></p>	<p><b>Ano da avaliação:</b> janeiro, 2024 <b>Status:</b> recomendado, considerando sua autorização para comercialização, como opção para o tratamento de adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático com mutação IDH1 R132 após 1 ou mais tratamentos sistêmicos. O ivosidenibe fica disponível para NHS com desconto a partir de um acordo comercial.*</p> <p><a href="#">[Overview   Ivosidenib for treating advanced cholangiocarcinoma with an IDH1 R132 mutation after 1 or more systemic treatments   Guidance   NICE]</a></p>
<b>PBAC, Austrália</b> <a href="http://www.pbs.gov.au/pbs/home">http://www.pbs.gov.au/pbs/home</a>	“Avaliação do PBAC em andamento após submissão em fevereiro de	<b>Ano da avaliação:</b> novembro, 2024 <b>Status:</b> recomendou o ivosidenibe para o tratamento de pessoas com



	<p>2024. A recomendação é esperada até o final de 2024.”</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000233_PTC - Revisão Sistemática – página 27]</i></p>	<p>colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático com mutação IDH1, que já passaram por quimioterapia.</p> <p>PBAC considerou na decisão a necessidade de tratamento para pacientes com prognóstico ruim. Além disso, PBAC considerou que a RCEI permaneceu alta e uma redução adicional do preço proposto será necessária.*</p> <p><a href="https://www.pbs.gov.au/medicines/tus/search.html?question=ivosidenib&amp;sort=-psproperty-meeting-date&amp;search-submit=">[https://www.pbs.gov.au/medicines/tus/search.html?question=ivosidenib&amp;sort=-psproperty-meeting-date&amp;search-submit=]</a></p>
<p><b>SMC, Escócia</b></p> <p><a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/Home">https://www.scottishmedicines.org.uk/Home</a></p>	<p>"A avaliação para a indicação de CCA está atualmente em andamento e espera-se que seja concluída até o final do terceiro trimestre de 2024.”</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000233_PTC - Revisão Sistemática – página 27]</i></p>	<p><b>Ano da avaliação:</b> setembro, 2024</p> <p><b>Status:</b> incorporação para uso.</p> <p>Essa recomendação se aplica somente no contexto do acordo NHSScotland Patient Access Scheme (PAS).*</p> <p><a href="https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ivosidenib-tibsovo-full-smc2664/">[https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ivosidenib-tibsovo-full-smc2664/]</a></p>
<p><b>HAS, França</b></p> <p><a href="https://www.has-sante.fr">Haute Autorité de Santé - Home (has-sante.fr)</a></p>	<p>“Na França, a HAS (<i>Haute Autorité de Santé</i>) recomenda o uso de ivosidenibe para pacientes que progrediram após pelo menos uma linha de tratamento sistêmico e não são candidatos à quimioterapia com FOLFOX.(45)”</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000233_PTC - Revisão Sistemática – página 26]</i></p>	<p><b>Ano da avaliação:</b> dezembro, 2023</p> <p><b>Status:</b> incorporação apenas para pacientes dentro do escopo do colangiocarcinoma metastático ou localmente avançado com mutação IDH1 R132 que já passaram por algum tratamento sistêmico e são inelegíveis para o esquema de quimioterapia FOLFOX com reembolso de 100%.</p>

		<a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3486120/en/tibsovo-ivosidenib-metastatic-cholangiocarcinoma">[https://www.has-sante.fr/jcms/p_3486120/en/tibsovo-ivosidenib-metastatic-cholangiocarcinoma]</a>
--	--	---

CDA-AMC: Canada's Drug Agency; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC: Scottish Medicines Consortium; HAS: The French National Authority for Health (Haute Autorité de santé).

\*Para solicitação de incorporação nos sistemas inglês (NICE), australiano (PBS) e escocês (SMS), o próprio proponente realizou e apresentou uma comparação indireta entre ivosidenibe *versus* FOLFOX utilizando dados dos estudos ClarDHy<sup>5</sup> e ABC-06<sup>7</sup>.

Não foi identificada nenhuma comparação direta ou indireta oficial publicada na literatura que avaliasse ivosidenibe *versus* FOLFOX. O estudo ClarLDHy<sup>5</sup>, apresentado neste RAC, incluiu uma população específica (pessoas com colangiocarcinoma metastático ou localmente irrecsectável, com mutação IDH1, e que já tenha passado por pelo menos uma linha de tratamento sistêmico) e comparou o uso do ivosidenibe ao placebo. O estudo ABC-06<sup>7</sup> incluiu pessoas com câncer nas vias biliares, sendo o colangiocarcinoma um deles e não foi possível, na publicação encontrada, diferenciar quais são os participantes com a mutação IDH1.

## 10.2 Considerações sobre a implementação

A solicitação de incorporação avaliada por este RAC refere-se ao uso do ivosidenibe para pacientes com colangiocarcinoma que devem ter a confirmação de uma mutação (isocitrato desidrogenase) IDH1 R132 usando um teste de diagnóstico apropriado. Para identificar essa mutação, realiza-se um exame genético específico que detecta a alteração do gene IDH1. Deste modo, a eventual incorporação desta tecnologia deve ser condicionada a capacidade do sistema de saúde suplementar de rastrear esta mutação em pacientes com colangiocarcinoma.

## 10.3. Conclusões

Há evidências de certeza variando de alta a baixa, provenientes do ensaio clínico randomizado (ECR) ClarIDHy, que comparou ivosidenibe ao placebo. Os principais achados foram:

- Sobrevida global: o ivosidenibe pode reduzir o risco de morte em 21% (HR 0,79; IC 95% 0,56 a 1,12), com a mediana de SG de 10,3 meses no grupo ivosidenibe versus 7,5 meses no grupo placebo. No entanto, a certeza da evidência foi considerada baixa devido à imprecisão.
- Sobrevida livre de progressão: houve uma redução de 67% no risco de progressão da doença (HR 0,37; IC 95% 0,25 a 0,54), com a mediana de SLP de 2,7 meses no grupo ivosidenibe contra 1,4 meses no placebo. A certeza da evidência foi alta.
- Eventos adversos graves: o risco pode aumentar em 47% (RR 1,47; IC 95% 0,88 a 2,47). A certeza da evidência foi baixa devido a limitações metodológicas e imprecisão.
- Quaisquer eventos adversos: o risco de eventos adversos provavelmente aumenta em 1% (RR 1,01; IC 95% 0,96 a 1,07). A certeza da evidência foi moderada devido às limitações metodológicas.
- Taxa de resposta completa: embora possa haver algum efeito, o baixo número de eventos (3/124 no grupo ivosidenibe e 0/61 no placebo) impede conclusões robustas. A certeza da evidência foi baixa devido à imprecisão.
- 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 foi baixa devido ao pequeno tamanho amostral.

Note-se que, para os desfechos sobrevida global, eventos adversos graves, taxa de resposta completa e qualidade de vida a certeza da evidência foi considerada baixa. Nesse caso, as estimativas numéricas são limitadas e futuros estudos podem mudá-la substancialmente. A estimativa de efeito e a certeza da evidência impactarão na tomada de decisão.

Não existem estudos experimentais comparativos entre o ivosidenibe e outras terapias.

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

Na reanálise do impacto orçamentário, os pareceristas introduziram um novo comparador na análise, a associação de carboplatina e cisplatina, e ajustaram suas expectativas quanto à aceitação do Ivosidenibe, projetando um incremento de 25% ao ano, com uma taxa de adoção de 95% no quinto ano. Considerando uma maior difusão do Ivosidenibe e incorporação de diagnóstico genético, o

impacto orçamentário incremental em 5 anos foi estimado em R\$ 54.678.191,66 (média anual de R\$ 10.935.638,33) para uma média de 29 pacientes elegíveis ao ano.

## 11. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.:il.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.

### 5. Estudo incluído:

Abou-Alfa GK, Macarulla Mercade T, Javle M, Kelley RK, Lubner S, Adeva J, Cleary JM, Catenacci DV, Borad MJ, Bridgewater JA, Harris WP, Murphy AG, Oh D-Y, Whisenant J, Wu B, Jiang L, Gliser C, Pandya SS, Valle JW, Zhu AX. ClarIDHy: A global, phase III, randomized, double-blind study of ivosidenib (IVO) vs placebo in patients with advanced cholangiocarcinoma (CC) with an isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation. *Annals of Oncology*. 2019;30:v872-3.

Abou-Alfa GK, Valle JW, Kelley RK, Goyal L, Shroff RT, Javle MM, Borad MJ, Cleary JM, El-Khoueiry AB, Bendell JC, et al. ClarIDHy: a phase 3 multicenter randomized double-blind study of AG-120 versus placebo in patients with non-resectable or metastatic cholangiocarcinoma with an IDH1 mutation. *Journal of clinical oncology*. 2018;36(4).

Abou-Alfa GK, Macarulla Mercade T, Javle M, Kelley RK, Lubner S, Adeva J, Cleary JM, Catenacci DV, Borad MJ, Bridgewater JA, Harris WP, Murphy AG, Oh D-Y, Whisenant J, Wu B, Jiang L, Gliser C, Pandya SS, Valle JW, Zhu AX. Correction to Lancet Oncol 2020; 21: 796–807 (The Lancet Oncology (2020) 21(6) (796–807), (S1470204520301571), (10.1016/S1470-2045(20)30157-1)). The Lancet Oncology. 2020;21(10):e462.

Abou-Alfa GK, Macarulla Mercade T, Javle M, Kelley RK, Lubner S, Adeva J, Cleary JM, Catenacci DV, Borad MJ, Bridgewater JA, Harris WP, Murphy AG, Oh D-Y, Whisenant J, Wu B, Jiang L, Gliser C, Pandya SS, Valle JW, Zhu AX. Correction to Lancet Oncol 2020; 21: 796–807 (The Lancet Oncology (2020) 21(6) (796–807), (S1470204520301571), (10.1016/S1470-2045(20)30157-1)). The Lancet Oncology. 2024;25(2):e61.

Abou-Alfa GK, Pandya SS, Zhu AX. Ivosidenib for advanced IDH1-mutant cholangiocarcinoma - Authors' reply. The Lancet. Oncology. 2020;21(8):e371.

Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, Cleary JM, Catenacci DV, Borad MJ, Bridgewater J, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. The lancet. Oncology. 2020;21(6):796-807.

Aguado E, Abou-Alfa GK, Zhu AX, Macarulla T, Fan B, Nejad P, Choe S, Jiang L, Gliser C, Pandya SS, et al. IDH1 mutation detection in plasma circulating tumor DNA (ctDNA) and association with clinical response in patients with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma (IHC) from the phase III ClarIDHy study. Journal of clinical oncology. 2020;38(15).

Chamberlain CX, Hua Z, Gliser C, Pandya SS, Zhu AX, Abou-Alfa GK. Longitudinal trends in healthrelated quality of life (HRQoL) among patients treated with ivosidenib (IVO) for IDH1-mutated cholangiocarcinoma (CCA) in the ClarIDHy study. Journal of clinical oncology. 2022;40(4).

EUCTR2015-005117-72-DE. A Phase 3 study to test for efficacy of an oral investigational drug, AG-120, in patients with nonresectable or metastatic cholangiocarcinoma with an IDH1 mutation.

Disponível

em:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=EUCTR2015-005117-72-DE&rank=1>

Fan B, Abou-Alfa GK, Zhu AX, Pandya SS, Jia H, Yin F, Jiang L, Gliser C, Yang H. Pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) of ivosidenib in patients with mutant IDH1

advanced cholangiocarcinoma from the phase III ClarIDHy study. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(4).

Fan B, Abou-Alfa GK, Zhu AX, Pandya SS, Jia H, Yin F, Gliser C, Hua Z, Hossain M, Yang H. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of ivosidenib in advanced IDH1-mutant cholangiocarcinoma: findings from the phase III ClarIDHy study. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2024;93(5):471-479.

Lowery MA, Abou-Alfa GK, Valle JW, Kelley RK, Goyal L, Shroff RT, Javle MM, Borad MJ, Cleary JM, El-Khoueiry AB, et al. ClarIDHy: a phase 3, multicenter, randomized, double-blind study of AG-120 vs placebo in patients with an advanced cholangiocarcinoma with an IDH1 mutation. *Journal of clinical oncology*. 2017;35(15).

NCT02989857. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study of AG-120 in Previously-treated Subjects With Nonresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma With an IDH1 Mutation. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02989857>

Saatcioglu HD, Valle J, Macarulla T, Javle M, Oh D-Y, Goyal L, Conway J, Iyer J, Najdawi F, Shah C, Gliser C, Pandya S, Daigle S, Abou-Alfa G, Kelley R. Characteristics of the tumor microenvironment in IDH1-mutated cholangiocarcinoma patients from CLARIDHY trial. *Journal of Immunotherapy Cancer*. 2022;10:A576-7.

Valle J, Abou-Alfa G, Kelley R, Lowery M, Shroff R, Bian Y, Saint-Hilary G, Liu H, Teng Z, Hua Z, et al. SO-2 Quantitative risk-benefit assessment of ivosidenib compared to placebo in patients with IDH1-mutated intrahepatic cholangiocarcinoma: phase 3 ClarIDHy trial. *Annals of oncology*. 2023;34(0):S162.

Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, Cleary JM, Catenacci DVT, Borad MJ, Bridgewater JA, 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*. 2021;7(11):1669-1677.

Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, Cleary JM, Catenacci DVT, Borad MJ, Bridgewater JA, et al. Final results from ClarIDHy, a global, phase III, randomized, double-blind study of ivosidenib (IVO) versus placebo (PBO) in patients (pts) with previously treated cholangiocarcinoma (CCA) and an isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation. *Journal of clinical oncology*. 2021;39(3).

**6. Estudo excluído por texto completo:**

Rabehi T, Quesada S. Ivosidenib in the treatment of patients with cholangiocarcinoma with an IDH1 R132 mutation who were previously treated by at least one prior line of systemic therapy. *Bulletin du cancer*. 2023;110(12):1230-1231.

7. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, Falk S, Gillmore R, Wadsley J, Patel K, Anthoney A, Maraveyas A, Iveson T, Waters JS, Hobbs C, Barber S, Ryder WD, Ramage J, Davies LM, Bridgewater JA, Valle JW; Advanced Biliary Cancer Working Group. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2021 May;22(5):690-701. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33798493; PMCID: PMC8082275.