

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Ivosidenibe para indicado para o 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 (UAT 148)

No dia 23 de janeiro de 2025, na 36ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Ivosidenibe para indicado para o 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 reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 9.656/1998, incluído pela Lei 14.307/2022, e o conteúdo integral da reunião está disponível em www.gov.br/ans e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente LABORATORIOS SERVIER DO BRASIL LTDA. seguida da apresentação de contraponto por representantes da Unimed do Brasil. Ao final, a ANS apresentou o Relatório de Análise Crítica sobre a proposta.

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

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- A Associação Médica Brasileira (AMB) considerando a posição da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica SBOC que vê necessidade de mais discussões internas com análises técnicas e acompanhamentos dos casos, no momento, a AMB não é favorável a incorporação da tecnologia UAT 148. Além disso, junto com a SBOC e outras Sociedades Médicas envolvidas, fica à disposição para uma análise e discussão na ANS de prioridades em oncologia;
- Para o Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (SINAMGE/ABRAMGE) existem limitações importantes no estudo pivotal, destaca-se o comparador utilizado, placebo quando o tratamento oferecido atualmente é o FOLFOX. Existem incertezas sobre os achados de qualidade de vida e tem que se considerar a magnitude dos efeitos: ganho de 1,3 MESES de SLP e 2,8 MESES de SG (comparado com placebo) com um AVAG de 1,2 milhão de reais. Por esses motivos, nos posicionamos desfavoravelmente a incorporação neste momento;
- A Unimed do Brasil posiciona-se preliminarmente contra a incorporação do ivosidenibe no tratamento do colangiocarcinoma avançado ou metastático, vistas as

incertezas dos benefícios do único estudo disponível, que na melhor das hipóteses podem ser considerados como muito pequenos tanto em SG como em SLP. A comparação foi feita somente contra placebo e grande parte dos pacientes do braço placebo morreu antes mesmo de ser admitido no crossover. Assim o impacto orçamentário incremental de uma eventual incorporação seria muito elevado para o sistema de saúde suplementar e sem garantias de benefícios clínicos relevantes para os pacientes;

- Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FenaSaúde) acompanha a Unimed do Brasil e não recomenda a incorporação do ivosidenibe para o tratamento de adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático, com mutação do gene IDH1 R132, tratados anteriormente com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica. Não foi identificada nenhuma comparação direta ou indireta oficial publicada na literatura que avaliasse ivosidenibe versus combinação de quimioterapia (FOLFOX). O estudo ClarLDHy5 incluiu uma população específica e comparou o uso do ivosidenibe ao placebo. Nesse estudo, o ivosidenibe reduziu 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. Apesar da diferença estatística, a magnitude o efeito foi modesta, sendo a diferença de 2,8 meses entre os grupos. Além das limitações das evidências clínicas, o RCUI apresentado foi significativamente alto e o modelo econômico apresentou limitações importantes, como a escolha do comparador placebo e a ausência de tratamento atual. 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;
- A Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA) é favorável à incorporação da tecnologia de UAT nº148 - Ivosidenibe e endossa a posição da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC);
- União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) - Em função de todo o exposto, em que pese os benefícios clínicos apresentados e o fato de se tratar de doença rara, observamos limiar de custo efetividade elevado e impacto orçamentário relevante na saúde suplementar. Sendo assim, a UNIDAS segue o posicionamento contrário à incorporação do Ivosidenibe. Caso o entendimento do Cosaúde seja no sentido de incorporar a tecnologia, que a diretriz de utilização seja exaustivamente discutida à luz das melhores evidências;
- A Associação dos Familiares, Amigos e Pessoas com Deficiências, Doenças Graves e Raras (AFAG), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Confederação Nacional da Indústria (CNI) e Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) são favoráveis ao uso de ivosidenibe (UAT 148);
- Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOG) acompanha a manifestação desfavorável da Unimed e da Abramge;
- O Conselho Federal de Farmácia (CFF) recomenda a não incorporação do ivosidenibe para o tratamento de segunda linha para pacientes adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático com mutação IDH1 R132 - UAT 148. O estudo empregado na justificação apresenta limitações importantes inerentes ao método, tais como a não comparação com o esquema terapêutico alternativo, o cruzamento dos pacientes entre os grupos e pela “baixa” magnitude do benefício oferecido, especialmente, considerando o custo incremental esperado com sua incorporação;

- A Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras (FEBRARARAS), enquanto entidade representativa dos manifesta-se favoravelmente à incorporação das tecnologias UAT 148.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença



**Ivosidenibe no tratamento de
colangiocarcinoma localmente avançado
ou metastático, com mutação *IDH1*, que
foram tratados com pelo menos uma linha
prévia de terapia sistêmica**

Reunião nº 36 do COSAÚDE – 23/01/2025



Conflitos de Interesse

Dr. Mauro Daniel Spina Donadio

Médico Oncologista

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

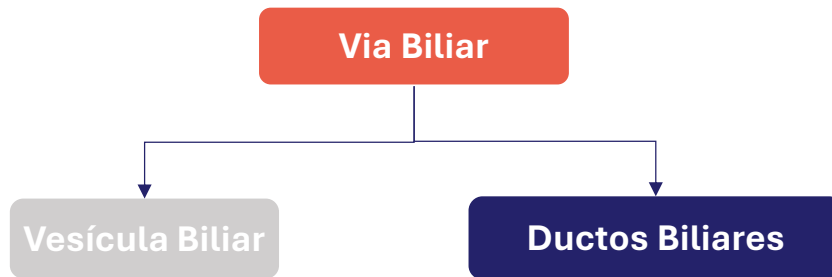
Categorias de potencial conflito de interesse	Indústria
Patrocínio de transporte e/ou hospedagem em Congressos	Roche, Merck, Servier, AstraZeneca
Patrocínio em estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria	Libbs, Servier, Amgen, Agenesis
Ser conferencista / palestrante em eventos patrocinados pela indústria	Amgen, Servier, BMS, Novartis, Ipsen, Pfizer, Daiichi, AstraZeneca, Knight, MSD
Participar de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria	
Receber apoio institucional da indústria	
Preparo de textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria	Libbs, Ipsen
Ter ações da indústria	

Contexto Clínico



O colangiocarcinoma (CCA) é uma neoplasia maligna rara que acomete os ductos biliares ^{1,2}

CÂNCERES DE VIAS BILIARES



O CCA é uma **neoplasia rara** que corresponde a **15%** dos tumores hepáticos primários^{1,2}

Incidência de câncer hepático no Brasil: 4,95 casos/100 mil habitantes³



Faixa etária mais comum²: **50-70 anos**



65% dos pacientes são identificados em estágio avançado⁴

CCA: colangiocarcinoma.

1. Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. Liver Int. 2019;39(Suppl 1):19-31; 2. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, *et al.* Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17(9):557-88; 3. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Brasil - estimativa dos casos novos [Internet]. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/estado-capital/brasil>; 4. Valle JW, Lamarca A, Goyal L, Barriuso J, Zhu AX. New horizons for precision medicine in biliary tract cancers. Vol. 7, Cancer Discovery. American Association for Cancer Research Inc.; 2017. p. 943-62



Pacientes com CCA apresentam alterações genéticas acionáveis, sendo a mutação *IDH1* a mais comum¹

Alterações genéticas no CCA avançado de acordo com ESCAT¹

Gene	Alteração	Prevalência	ESCAT	Fonte
<i>IDH1</i>	Mutações	20%	IA	Abou-Alfa G. K, et al. Ann Oncol. 2019
<i>FGFR2</i>	Fusões	15%	IB	Vogel A, et al. Ann Oncol. 2019
	MSI-H	2%	IC	Marabelle A, et al. J Clin Oncol. 2020
<i>NTRK</i>	Fusões	2%	IC	Doebele RC, et al. Lancet Oncol. 2020
<i>BRAF</i>	Mutações	5%	IIB	Wainberg Z, et al. J Clin Oncol. 2019
<i>ERBB2</i>	Mutações Amplificadas	10% 2%	IIIA	Javle MM, et al. J Clin Oncol. 2017
<i>PIK3CA</i>	Mutações Hotspot	7%	IIIA	André F, et al. N Engl J Med. 2019
<i>BRCA 1/2</i>	Mutações	3%	IIIA	De Bono J, et al. N Engl J Med. 2020
<i>MET</i>	Amplificações	2%	IIIA	Camidge D, et al. J Clin Oncol. 2018

Adaptado de referência 1

ESCAT - Escala ESMO para alvos moleculares clinicamente acionáveis²



Adaptado de referência 2

BRAF: gene da RAF quinase do tipo B; BRCA: gene do câncer de mama; CCA: colangiocarcinoma; ESCAT: Escala ESMO para alvos moleculares clinicamente acionáveis; ESMO: European Society for Medical Oncology; ERBB2: gene do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; FGFR2: gene do receptor 2 do fator de crescimento de fibroblastos; IDH-1: gene da isocitrato desidrogenase 1; MET: gene do fator de transição mesenquimal-epitelial; MMR: deficiência no reparo de incompatibilidade; NTRK: receptor neurotrópico de tirosina quinase; PIK3CA: gene da subunidade catalítica p110α da fosfatidilinositol 3-quinase.

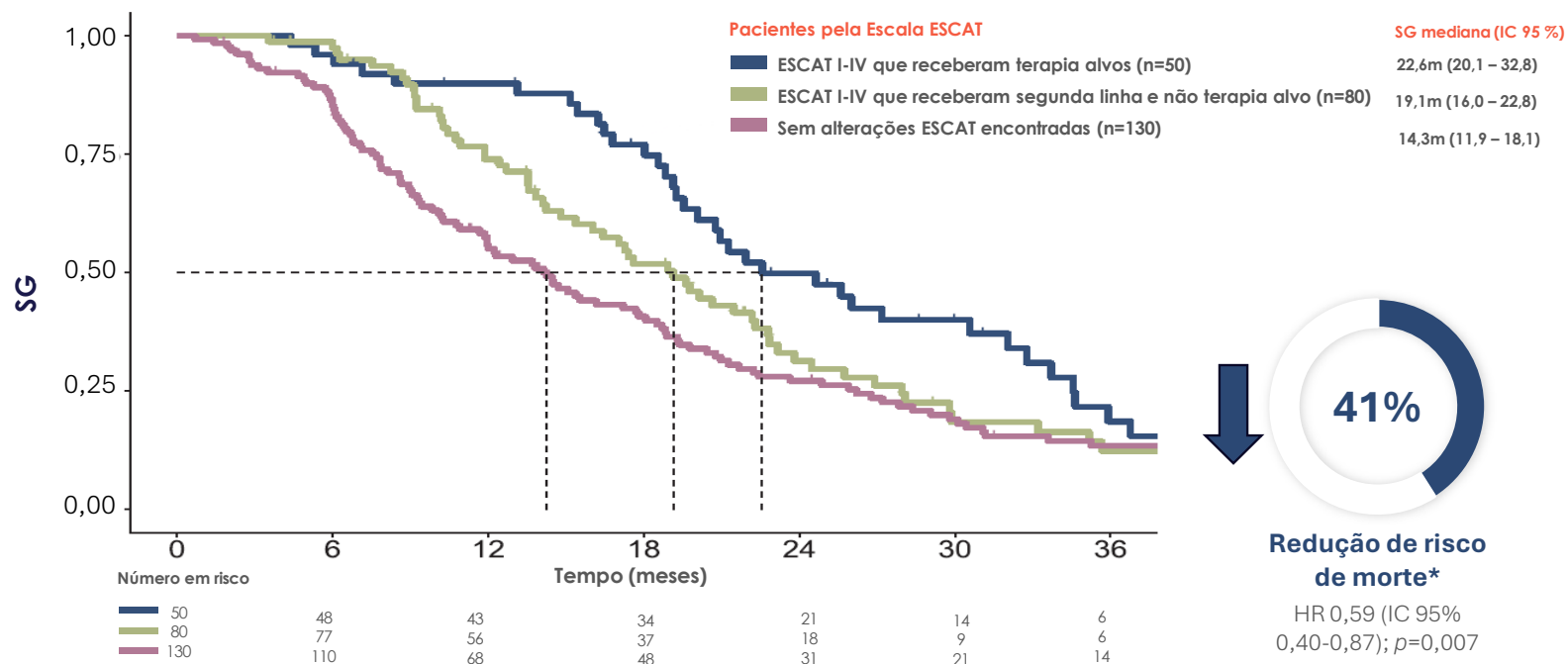
1. Mosele F, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol. v. 11, p. 1491-1505, 2020; 2. Mateo, J. et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). Annals of Oncology, v. 29, n. 9, p. 1895-1902, 2018.



Terapia-alvo no CCA: o impacto clínico da identificação de alterações genéticas acionáveis

SG pela escala ESCAT e exposição a terapias direcionadas correspondentes¹

O uso de terapia alvo aumenta a sobrevida em pacientes com mutações acionáveis de acordo com o ESCAT¹



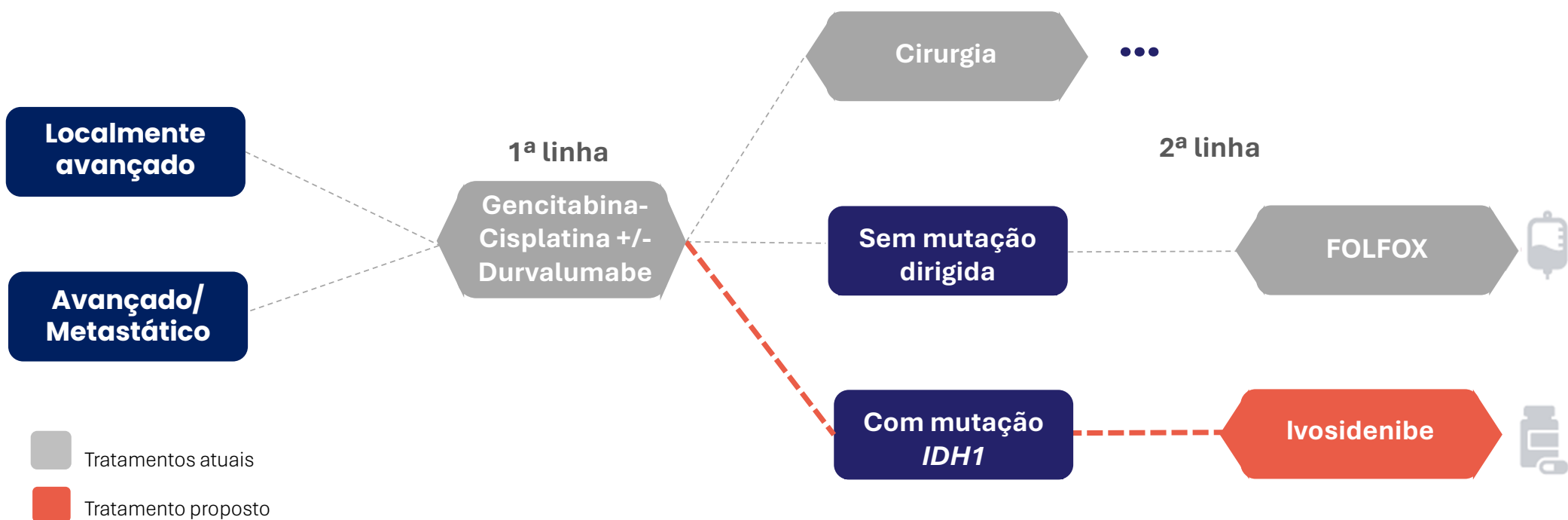
Adaptado de referência 1

CCA: colangiocarcinoma; ESCAT: Escala ESMO para alvos moleculares clinicamente acionáveis; ESMO: European Society for Medical Oncology; SG: sobrevida global.
1. VERDAQUER, Helena et al. ESMO scale for clinical actionability of molecular targets driving targeted treatment in patients with cholangiocarcinoma. Clinical Cancer Research, v. 28, n. 8, p. 1662-1671, 2022.
* Comparação entre os pacientes com mutação acionável e que receberam terapia-alvo versus pacientes sem mutação



Linha de cuidado de CCA, e proposta de preenchimento da lacuna de tratamento para os pacientes com mutação *IDH1* com ivosidenibe

O tratamento do CCA baseia-se no estágio, mutações e localização¹



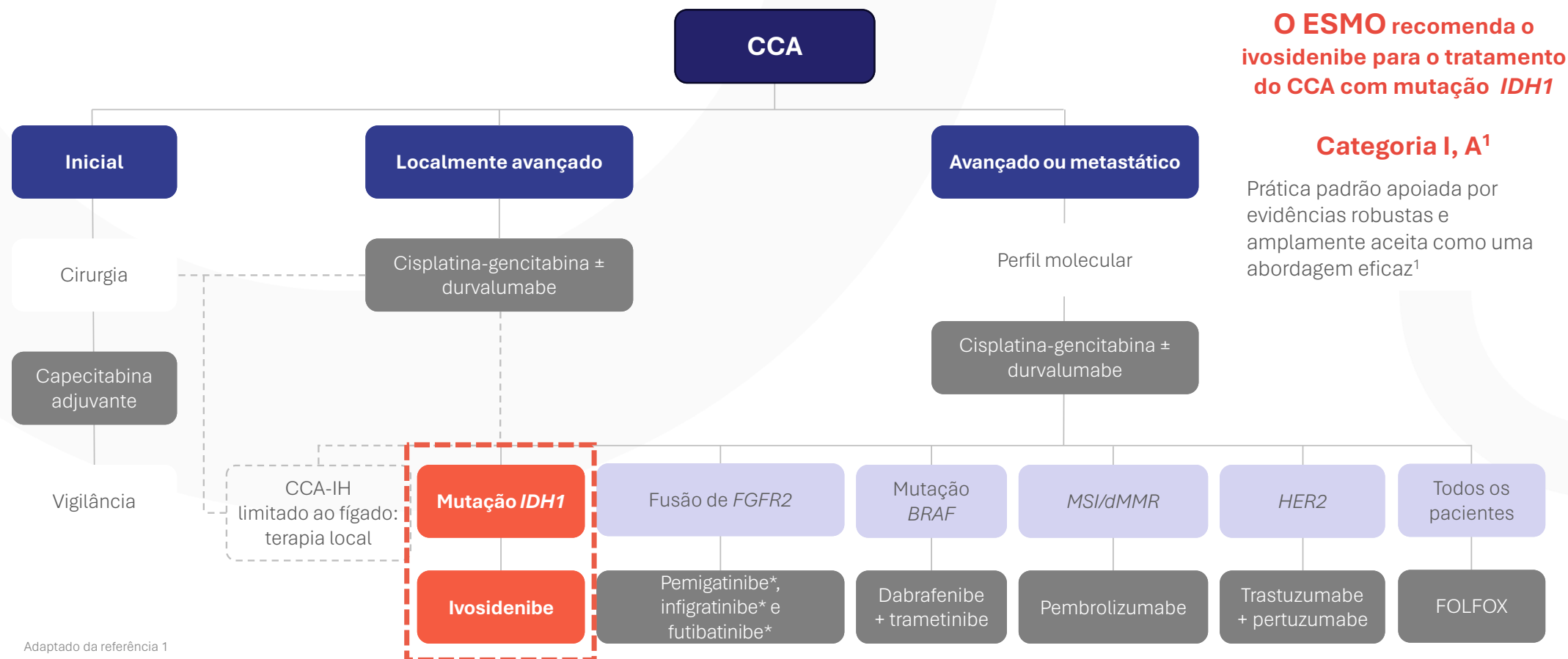
CCA: colangiocarcinoma; FOLFOX: ácido folínico, 5-fluorouracila e oxaliplatina; IDH1: isocitrato desidrogenase 1.

1. Banales JM, Marin JG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020 Sep 30;17(9):557-88.

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



Ivosidenibe é a única terapia direcionada aprovada e recomendada no tratamento de CCA com mutação *IDH1*¹



Adaptado da referência 1

BRAF: gene da RAF quinase do tipo B; CCA: colangiocarcinoma; CCA-IH: colangiocarcinoma intra-hepático; dMMR: disfunção dos genes de reparo; ESMO: European Society for Medical Oncology; FGFR2: receptor 2 do fator de crescimento de fibroblastos; FOLFOX: ácido folínico, 5-fluorouracilo e oxaliplatina; HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; IDH-1: isocitrato desidrogenase 1; MSI: instabilidade de microssatélites.

1. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;34(2):127-40.

*Medicamento sem registro no Brasil (Consultas – ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Acesso em: 16/12/2024).

SERVIER
moved by you



Ivosidenibe é a única terapia direcionada aprovada e recomendada no tratamento de CCA com mutação *IDH1*¹

O NCCN recomenda o ivosidenibe para o tratamento do CCA em pacientes com mutação *IDH1*

Categoria 1¹

Com base em evidências de alto nível, o consenso da NCCN recomenda que a intervenção é apropriada¹

Terapia de linha subsequente para cânceres do trato biliar, em casos de progressão¹

Para CCA com mutação *IDH1*

Ivosidenibe

Para tumores positivos para fusão do gene *NTRK*

Entrectinibe*
Larotrectinibe

Para tumores *MSI/dMMR*

Pembrolizumabe
Dostarlimabe-gxly

Para tumores *TMB-H*

Nivolumabe + ipilimumabe
Pembrolizumabe

Para tumores com mutação *BRAF V600E*

Dabrafenibe + trametinibe

Para CCA com fusões ou rearranjos de *FGFR2*

Futibatinibe*
Pemigatinibe*

Para tumores *HER2+*

Trastuzumabe + pertuzumabe

Para tumores positivos para fusão do gene *RET*

Selpercatinibe
Pralsetinibe*

Adaptado da referência 1

BRAF: gene da RAF quinase do tipo B; CCA: colangiocarcinoma; dMMR: disfunção dos genes de reparo; FGFR2: receptor 2 do fator de crescimento de fibroblastos; HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; IDH-1: isocitrato desidrogenase 1; L: linha; MSI: instabilidade de microssatélites; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; NTRK: receptor de tropomiosina quinase; RET: proto-oncogene RET; TMB-H: carga de mutação tumoral elevada.

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Biliary Tract Cancers. Version 3. 2023. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf. Acesso em: 18/04/2024.

*Medicamento sem registro no Brasil (Consultas – ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Acesso em: 16/12/2024).

Evidência Científica



Revisão Sistemática da Literatura

P – População	Pacientes adultos com CCA localmente avançado ou metastático, com mutação no gene <i>IDH1</i> que foram previamente tratados com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica.
I – Intervenção	Ivosidenibe (Tibsovo®).
C – Comparação	Sem restrição de comparador.
O – Desfechos (outcomes)	Primários: SLP e SG Secundários: QVRS e quaisquer eventos adversos
T- Tipo de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise que incluam ECR fase III Estudos primários: ECRs de fase III Na sua ausência poderão ser incluídos estudos observacionais comparados bem delineados com seguimento mínimo de 1 ano.

Pergunta: Em pacientes com **CCA localmente avançado ou metastático com *IDH1* mutado**, que foram previamente tratados com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica, o uso de ivosidenibe, é eficaz e seguro, como demonstrado pelo efeito nos desfechos de SLP e SG, QVRS e eventos adversos?

Fonte: elaboração própria

CCA: colangiocarcinoma; IDH1: isocitrato desidrogenase 1; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; ECR: ensaio clínico randomizado.
Slide descritivo do dossiê submetido para o Rol da ANS



ECR de fase 3, multicêntrico, duplo-cego e controlado que avaliou a eficácia e a segurança de ivosidenibe no CCA avançado com mutação *IDH1*¹

Estudo ClarIDHy

Critérios de elegibilidade¹

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



Adaptado de referência 1

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

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

Ivosidenibe: ganho significativo em SLPm com redução de 63% no risco de progressão ou morte¹

Estudo ClarIDHy

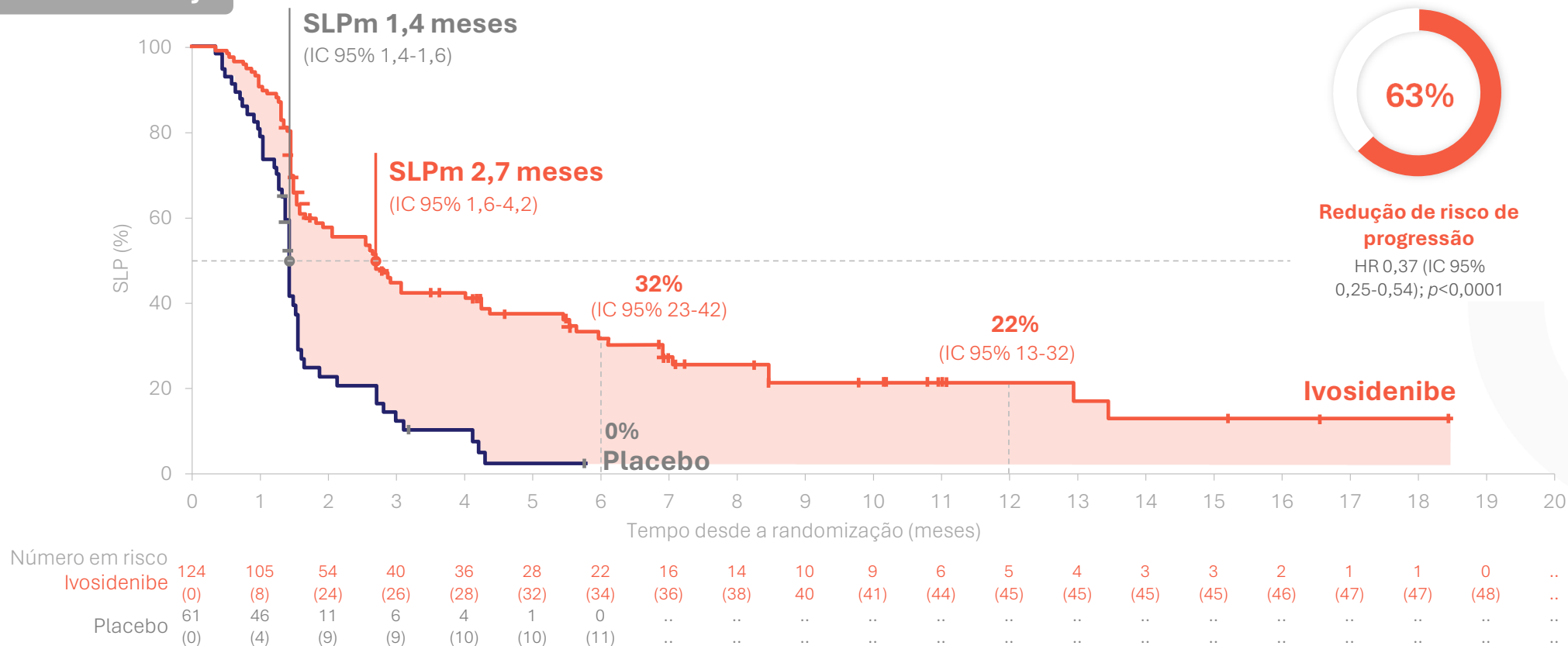


Gráfico adaptado de referência 1.

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

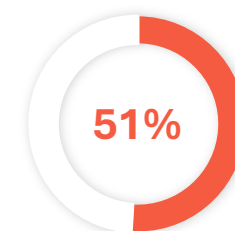
1. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020;21(6):796-807.



Após ajuste cruzado, ivosidenibe reduziu o risco de morte em aproximadamente 50%¹

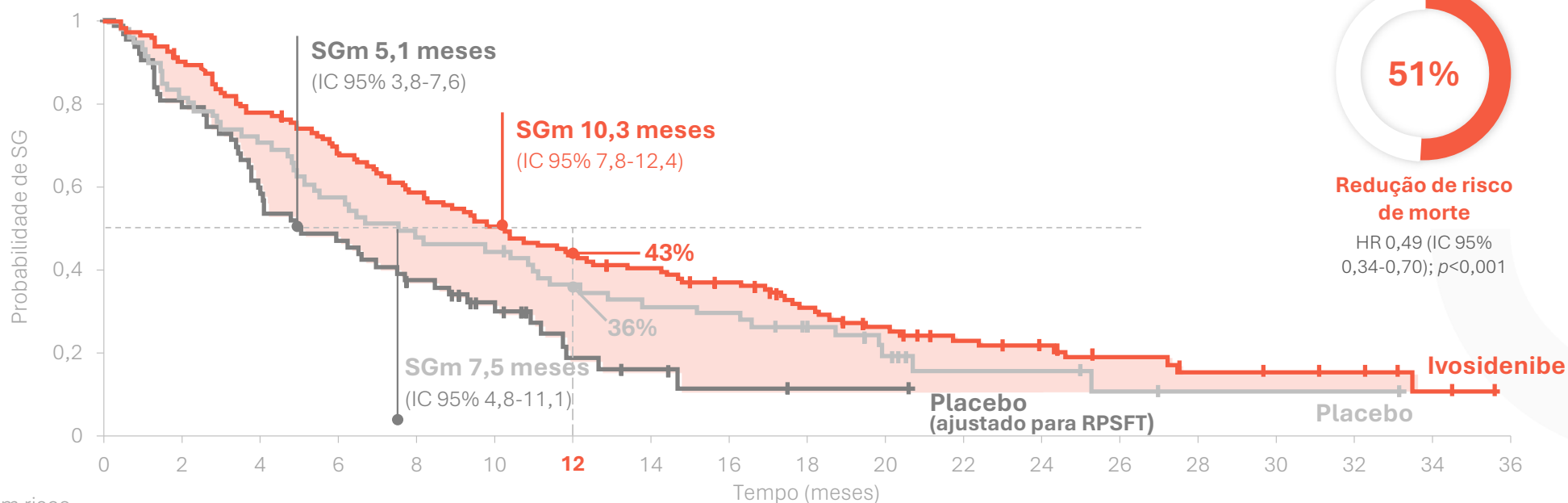
Estudo ClarIDHy

70% dos pacientes do grupo placebo receberam ivosidenibe após confirmação da progressão radiológica¹



Redução de risco de morte

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



Número em risco

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

Gráfico adaptado de referência 1.

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

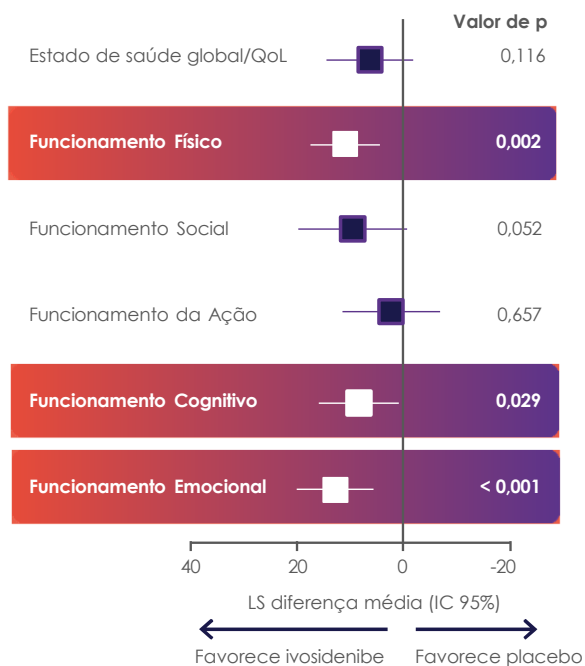
1. Zhu AX, Macarulla T, Javie MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation. JAMA Oncol. 2021 Nov 1;7(11):1669.



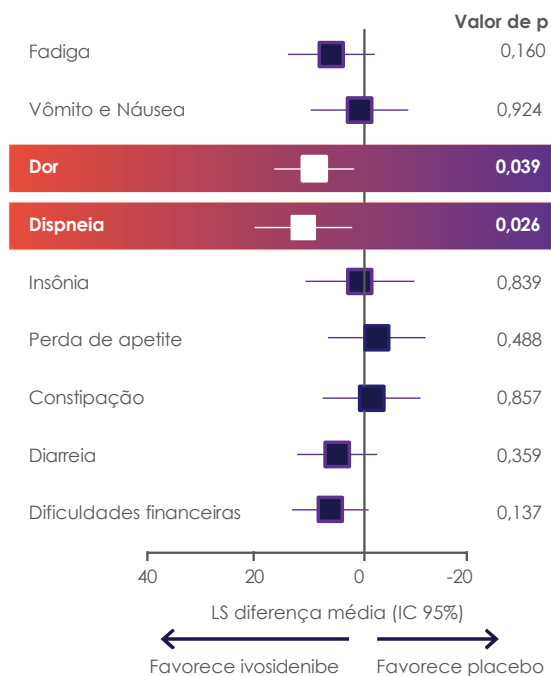
Ivosidenibe preservou parâmetros importantes de qualidade de vida¹

Estudo ClarIDHy

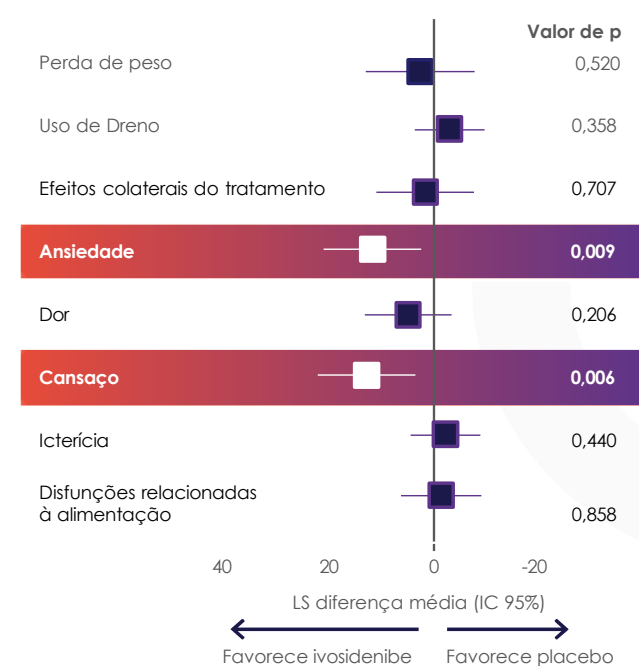
EORTC QLQ-C30 saúde global status/QoL e subescalas funcionais*



EORTC QLQ-C30 subescalas de sintomas†



EORTC QLQ-BIL21 subescalas de sintomas†



Adaptado de referência 1

IC: intervalo de confiança; EORTC: Organização Europeia para a Investigação e Tratamento do Câncer; LS: mínimos quadrados; QLQ-BIL21: Questionário de Qualidade de Vida para pacientes com Colangiocarcinoma e Câncer de vesícula biliar; QLQ-C30: Questionário de Qualidade de Vida Núcleo 30; QoL: qualidade de vida.

*No ciclo 2, dia 1: n=21 para placebo e n=67 para ivosidenibe (QLQ-C30); n=20 para placebo e n=65 para ivosidenibe (QLQ-BIL21). Todos os pacientes randomizados em 31 de maio de 2020.

O texto em negrito indica p<0,05 e as caixas laranja destacam subescalas pré-especificadas; *Pontuações mais altas denotam melhor estado de saúde ou função; †Pontuações mais altas denotam sintomas piores.

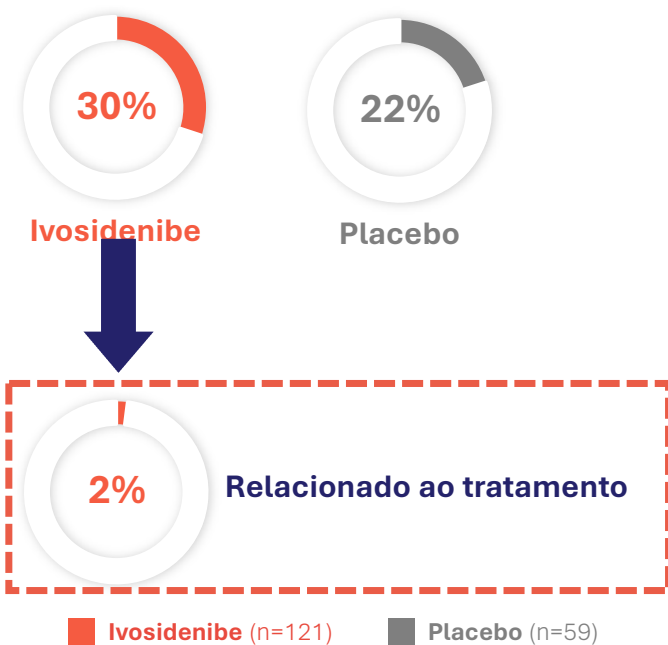
1. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation. JAMA Oncol. 2021 Nov 1;7(11):1669.



O tratamento com ivosidenibe apresentou EAs manejáveis já conhecidos no tratamento metastático

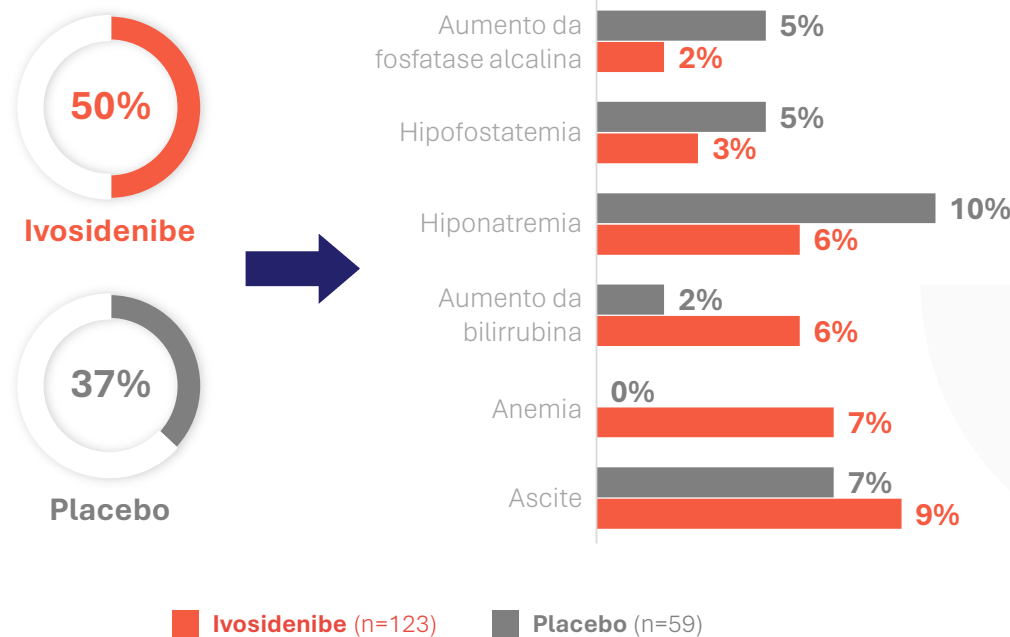
Estudo ClarIDHy

EAs graves¹



Adaptado de referência 1.

EAs grau ≥ 3 (≥ 5% dos pacientes)²



Adaptado de referência 2.

Não houve óbitos relacionados ao tratamento

EAs: eventos adversos; EAETS: eventos adversos emergentes do tratamento.

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



Conclusão clínica

Ivosidenibe é a primeira e única terapia alvo aprovada e recomendada para pacientes com CCA localmente avançado ou metastático com mutação *IDH1*¹⁻³



Atualmente, não há terapias alvo incorporadas no Brasil para pacientes com CCA com mutação no gene *IDH1*, tornando o ivosidenibe uma opção de tratamento pra essa população¹



O ivosidenibe oferece benefícios clínicos substanciais nos desfechos de SLP e SG em um cenário terapêutico desafiador^{2,3}



Apresenta perfil de segurança manejável, mantém a QV dos pacientes, além de oferecer uma maior comodidade posológica²⁻⁴

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

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

Evidência Econômica



Conflitos de Interesse

Juliana Festa

Gerente de Acesso Estratégico no
Laboratórios Servier do Brasil

INSTITUIÇÃO	PALESTRANTE	ELABORAÇÃO DE MATERIAL TÉCNICO- CIENTÍFICO	APOIO CIENTÍFICO PARA PARTICIPAR EM EVENTOS	FUNCIONÁRIO	ADVISORY BOARD
Laboratórios Servier do Brasil	X			X	



Parâmetros da avaliação econômica de custo-utilidade

População-alvo

Pacientes adultos com CCA
**localmente avançado ou
metastático com mutação IDH1**
previamente tratados com
pelo menos uma linha de terapia
sistêmica¹

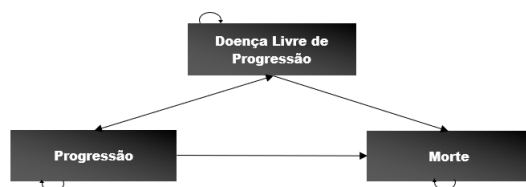
Perspectiva: Saúde Suplementar

Horizonte temporal: *lifetime*

Intervenção: Ivosidenibe

Comparador: Placebo (BSC)

Modelo Markov com abordagem de sobrevida particionada



Custos e Taxa de desconto

Custos Medicamentos: CMED 2024, PF
ICMS 18%;

Procedimentos: CBHPM porte 2023

Taxa de desconto: 5% para custos e para
efetividade

Parâmetros clínicos

**ClarIDHy: ECR de fase 3,
multicêntrico, duplo-cego e
controlado** que avaliou
a eficácia e a segurança de
ivosidenibe no CCA avançado
com mutação IDH1¹

CCA: colangiocarcinoma; IDH: isocitrato desidrogenase; BSC: melhor cuidado de suporte; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos; ECR: ensaio clínico randomizado; PF: preço fábrica; ICMS: Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços.

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



Resultados da análise econômica de custo-utilidade

	Custo total	Efetividade		Incremental			RCEI	
		AVAQ	AVG	Custo	AVAQ	AVG	AVAQ	AVG
Ivosidenibe	R\$ 662.749	0,96	1,41					
Placebo	R\$ 24.022	0,46	0,69	R\$ 638.727	0,50	0,72	R\$ 1.285.673	R\$ 884.141

O resultado com ivosidenibe confirmou a uma **melhor efetividade** e um **custo incremental**, dado que a comparação com placebo não contempla nenhum tratamento farmacológico.

RCEI: razão de custo-efetividade incremental; BSC: melhor cuidado de suporte; AVAQ: anos de vida ajustado pela qualidade de vida; AVG: anos de vida ganho; HR: *hazard ratio*; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; PD: progressão de doença.



Resultados da análise econômica de custo-utilidade

	Custo total	Efetividade		Incremental			RCEI	
		AVAQ	AVG	Custo	AVAQ	AVG	AVAQ	AVG
Ivosidenibe	R\$ 662.749	0,96	1,41					
Placebo	R\$ 24.022	0,46	0,69	R\$ 638.727	0,50	0,72	R\$ 1.285.673	R\$ 884.141

O resultado com ivosidenibe confirmou a uma **melhor efetividade** e um **custo incremental**, dado que a comparação com placebo não contempla nenhum tratamento farmacológico.

RCEI: razão de custo-efetividade incremental; BSC: melhor cuidado de suporte; AVAQ: anos de vida ajustado pela qualidade de vida; AVG: anos de vida ganho; HR: *hazard ratio*; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; PD: progressão de doença.



Parâmetros da avaliação econômica de impacto orçamentário

População-alvo

Pacientes adultos com CCA
**localmente avançado ou
metastático com mutação IDH1**
previamente tratados com
**pelo menos uma linha de terapia
sistêmica¹**

Perspectiva: Saúde Suplementar

Horizonte temporal: 5 anos

Software utilizado: Microsoft
Excel®

Intervenção: Ivosidenibe

Comparador: Placebo

Custos e Taxa de desconto

Medicamentos: CMED 2024, PF ICMS 18%

Custos indiretos não foram considerados
nessa análise.

Taxa de desconto: Não se aplica

Período de tratamento

O tempo médio de tratamento
com ivosidenibe de **6,5 meses**
utilizado nesta análise foi
calculado com base nos dados
do ECR ClarIDHy.

Análise de cenários

Market share: cenário de referência
conservador e cenário alternativo agressivo

**Teste diagnóstico para confirmação da
mutação IDH1:** com e sem teste NGS (custo
do teste R\$ 2.517,07)

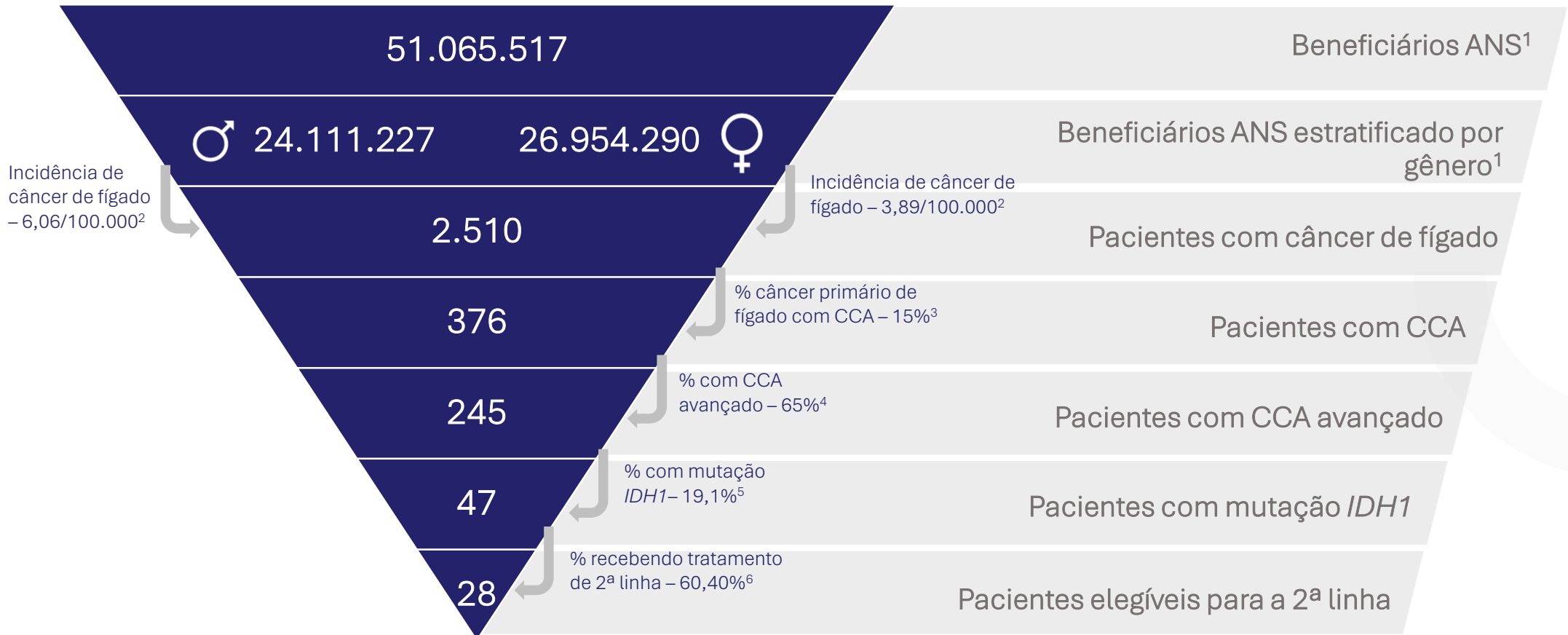
CCA: colangiocarcinoma; IDH1: isocitrato desidrogenase 1; BSC: melhor cuidado de suporte; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PF: preço fábrica; ICMS: Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços; CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos; ECR: ensaio clínico randomizado; EAs: eventos adversos; NGS: sequenciamento de nova geração.

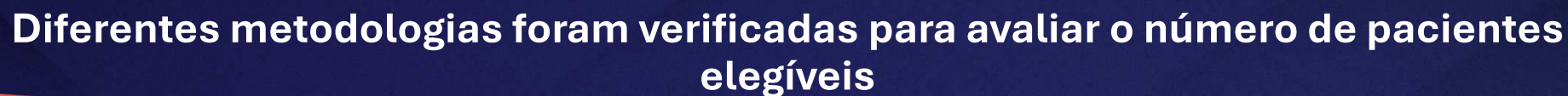
1. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020;21(6):796-807.



AIO: O modelo previu 28 novos pacientes elegíveis no primeiro ano, totalizando 146 pacientes incidentes em 5 anos

Abordagem epidemiológica da literatura





Painel de Dados do TISS (D-TISS)¹



Pacientes com CCA = 376

Pacientes com CCA = 331*

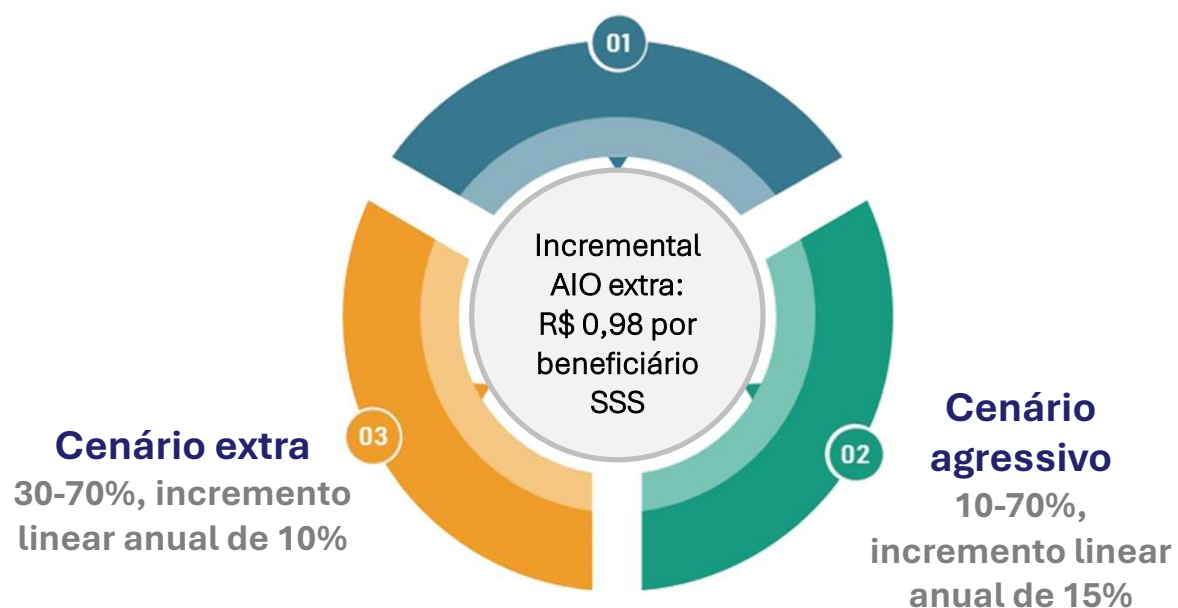
1. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Dados Gerais [Internet]. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=evljroioNzlxNzI4MltZTEwN0NmQ2LTk3ZTkZDNiYiA5ZkZkMTI0IiwidC96IikYmE0ODBiLTBmYjYtYjNDIjMjNCNC1iYmZlLTBmYjYtYjZmYmU1ZU9>



Variações de cenários para melhor suporte à tomada de decisão

Cenário conservador

5-45%, incremento linear anual de 10%



Teste diagnóstico *IDH1*

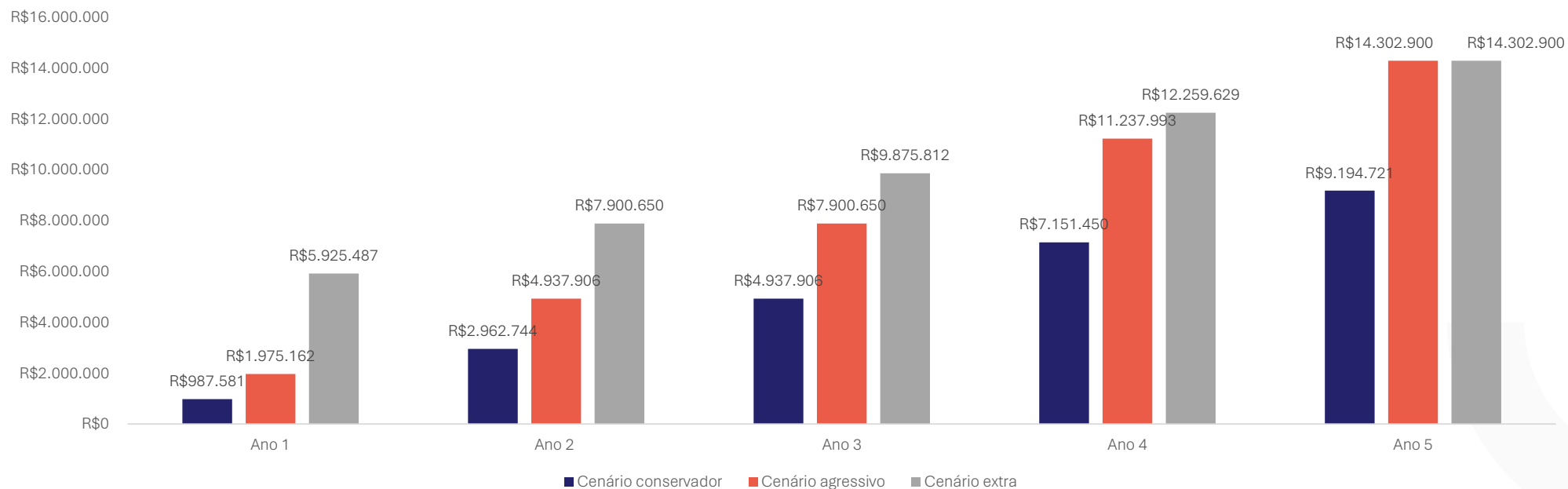
Realizado nos pacientes diagnosticados com CCA avançado;

NGS já está incorporado no SSS para algumas condições específicas;

O programa IDHentifique fornece acesso gratuito ao teste NGS para os pacientes com CCA em escala nacional identificando a mutação *IDH1* R132



Resultados da análise de impacto orçamentário



	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Cenário conservador	R\$ 987.581	R\$ 2.962.744	R\$ 4.937.906	R\$ 7.151.450	R\$ 9.194.721	R\$ 25.234.402
Cenário agressivo	R\$ 1.975.162	R\$ 4.937.906	R\$ 7.900.650	R\$ 11.237.993	R\$ 14.302.900	R\$ 40.354.611
Cenário extra	R\$ 5.925.487	R\$ 7.900.650	R\$ 9.875.812	R\$ 12.259.629	R\$ 14.302.900	R\$ 50.264.477



Recomendações das agências de ATS



Países com recomendação positiva

REINO UNIDO (NICE)¹ – 2024
Recomendado



ESCÓCIA (SMC)² – 2024
Recomendado



ALEMANHA (G-BA)³ – 2024
Recomendado



FRANÇA (HAS)⁴ – 2023
Recomendado



Países com avaliação em andamento

Coreia do Sul (HIRA)
Previsão 2025



ATS: avaliação de tecnologias em saúde; G-BA: Gemeinsame Bundesausschuss; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; HAS: Haute Autorité de Santé; SMC: Scottish Medicines Consortium; HIRA: Health Insurance Review & Assessment Service.

¹National Institute for Health and Care Excellence. Ivosidenib for treating advanced cholangiocarcinoma with an IDH1 R132 mutation after 1 or more systemic treatments [Internet]. London: NICE; 2024. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta948/resources/ivosidenib-for-treating-advanced-cholangiocarcinoma-with-an-idh1-r132-mutation-after-1-or-more-systemic-treatments-pdf-82615675254469>. ²Scottish Medicines Consortium. Tibsovo (ivosidenib) [Internet]. Escócia: SMC; 2024. Disponível em: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ivosidenib-tibsovo-full-smc2664/>. ³Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Ivosidenib (cholangiocarcinoma with IDH1 R132 mutation, after at least 1 prior therapy) [Internet]. Germany: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2024. Disponível em: https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-6411/2024-01-18_AM-RL-XII_Ivosidenib_D-955_EN.pdf. ⁴Haute Autorité de Santé. Tibsovo [Internet]. France: HAS; 2024. Disponível em: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20364_TIBSOVO_Cholangio_PIC_INS_AvisDef_CT20364.pdf.



Conclusão econômica



O modelo econômico demonstra **ganhos de AVAQ e AV**, com o uso de ivosidenibe em comparação com o placebo.



A AIO é baixa devido ao número reduzido de pacientes elegíveis, indicando um impacto financeiro manejável para o sistema de saúde.



Ivosidenibe é a **primeira e única terapia alvo aprovada e recomendada para pacientes com CCA localmente avançado ou metastático com mutação IDH1¹⁻³**



Importantes agências de ATS, como NICE (Reino Unido), Escócia, HAS (França), G-BA (Alemanha), já reconheceram os benefícios clínicos do **ivosidenibe** para o tratamento de CCA, reforçando sua credibilidade.

AVAQ: anos de vida ganho ajustado pela qualidade de vida; AVG: anos de vida ganho; AIO: análise de impacto orçamentário; IDH 1: isocitrato desidrogenase 1; ATS: avaliação de tecnologias em saúde; CCA: colangiocarcinoma; G-BA: Gemeinsame Bundesausschuss; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; HAS: Haute Autorité de Santé; SMC: Scottish Medicines Consortium.

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

The background is a dark blue gradient. On the left side, there are two large, concentric, semi-transparent circles. The lower half of the slide is filled with a grid of small, light blue, curved rectangular segments, resembling interlocking tiles.

Obrigado



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

UAT 148



Os autores declaram ser colaboradores e consultores da Unimed do Brasil





Introdução

- Tumor gastrointestinal agressivo que surge do epitélio da árvore biliar
- Incidência
- Prognóstico

Harrison JM, Visser BC. Cholangiocarcinoma. Surg Clin North Am. 2024;104(6):1281-1293

Bertuccio et al. Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatol. 2019;71(1):104-114

<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf> - Consultado em janeiro de 2025

Lamarca et al. Molecular targeted therapies: Ready for "prime time" in biliary tract cancer. J Hepatol. 2020;73(1):170-185

Kale et al. Recent Trends in Liver Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Diagnostic Techniques. Cureus. 2024;16(10):e72239 Internal



Introdução

- Diagnosticado em estadio avançado
- Tratamento sistêmico
 - **ABC-02 *trial***: cisplatina + gencitabina
 - **ABC-06 *trial***: FOLFOX

Elias et al. Advancements in cholangiocarcinoma: evolving strategies for diagnosis, treatment, and palliation over three decades. Chin Clin Oncol. 2024;13(5):70

Valle et al. ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med. 2010;362(14):1273-81

Lamarca et al. 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;22(5):690-701



Introdução

- Diagnosticado em estadio avançado
- Tratamento sistêmico
- Necessidade não atendida de tratamento de câncer avançado/metastático do trato biliar após progressão

Elias et al. Advancements in cholangiocarcinoma: evolving strategies for diagnosis, treatment, and palliation over three decades. Chin Clin Oncol. 2024;13(5):70

Valle et al. ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med. 2010;362(14):1273-81

Demols et al. Regorafenib after failure of gemcitabine and platinum-based chemotherapy for locally advanced/metastatic biliary tumors: REACHIN, a randomized, double-blind, phase II trial. Ann Oncol. 2020;31(9):1169-1177



Dúvida Clínica

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

Fonte: elaboração própria



Metodologia

- Bases eletrônicas consultadas
 - Medline/PubMed
 - Embase
 - Cochrane
 - Lilacs
 - ClinicalTrials.gov*
- Descritores e estratégias de busca

Proponente

Medline/Pubmed

Embase

Cochrane

Lilacs

Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos

Buscas complementares em agências internacionais



Metodologia

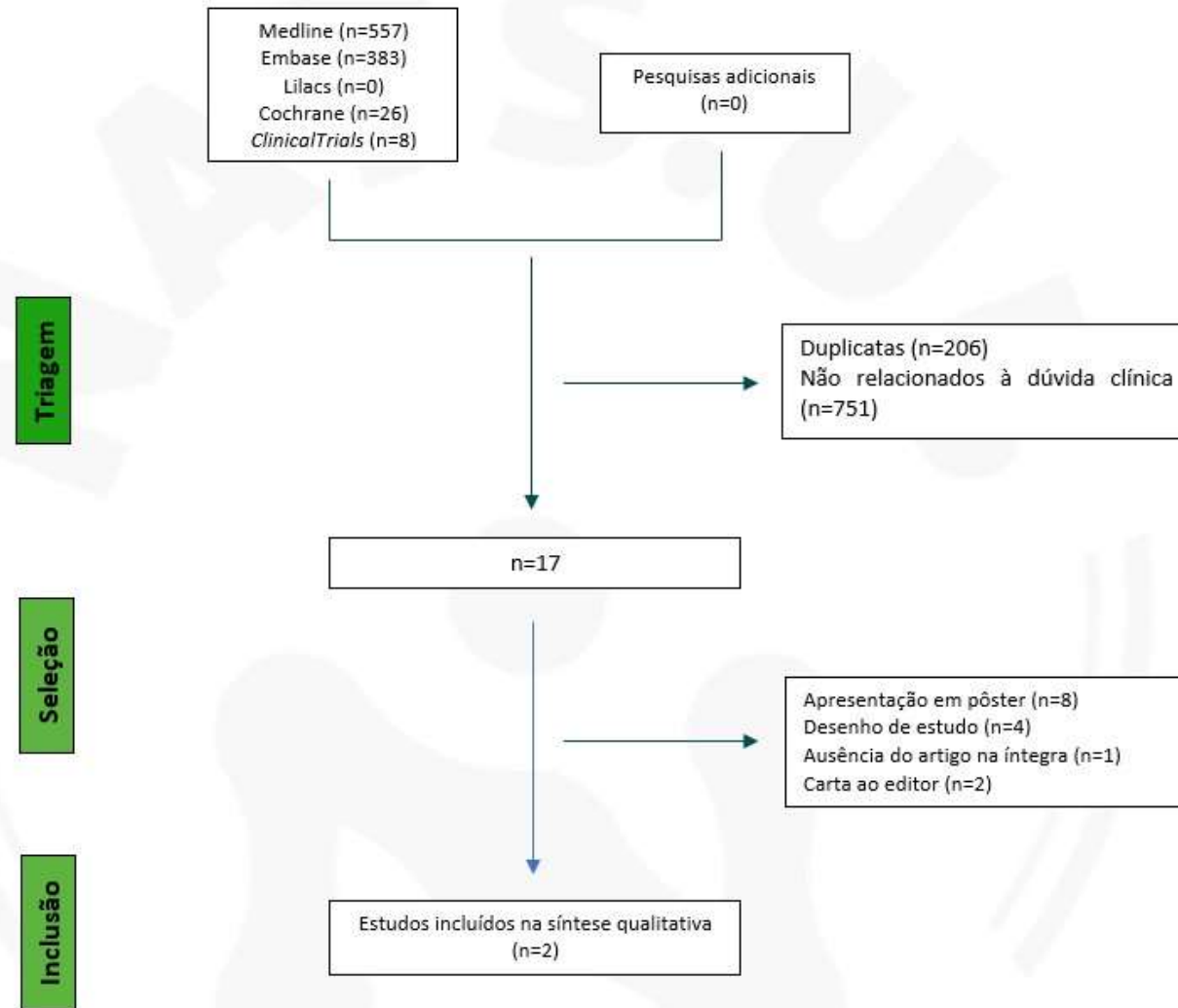
- Dezembro de 2024
- Não se fez restrição quanto ao idioma ou data da publicação
- Ensaio clínicos randomizados fase III
- Dois pesquisadores selecionaram títulos e resumos de forma independente para elegibilidade
- Risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado usando a ferramenta de risco de viés Cochrane (RoB2)
- Avaliação da qualidade da evidência (GRADE)

Proponente

- **Finalização da busca:** setembro 2024
- **Tipos de estudo:** ensaios clínicos randomizados fase III, revisões sistemáticas com ou sem metanálise



Resultados: Processo de seleção dos estudos



Resultados: Estudos selecionados

Abou-Alfa et al., 2020

Zhu et al., 2021

Proponente

- Estudos incluídos:
Abou-Alfa et al., 2020
Zhu et al., 2021





Ivosidenib in *IDH1*-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study

Ghassan K Abou-Alfa*, Teresa Macarulla, Milind M Javle, Robin K Kelley, Sam J Lubner, Jorge Adeva, James M Cleary, Daniel V Catenacci, Mitesh J Borad, John Bridgewater, William P Harris, Adrian G Murphy, Do-Youn Oh, Jonathan Whisenant, Maeve A Lowery, Lipika Goyal, Rachna T Shroff, Anthony B El-Khoueiry, Bin Fan, Bin Wu, Christina X Chamberlain, Liewen Jiang, Camelia Gliser, Shuchi S Pandya, Juan W Valle, Andrew X Zhu*

Abou-Alfa et al., 2020



Estudo ClarIDHy: Metodologia

- ≥ 18 anos
- CCA avançado, confirmado histologicamente, com mIDH1
- Expectativa de vida ≥ 3 meses
- Até dois regimes de tratamento anteriores para doença avançada (irressecável ou metastática), com quimioterapia baseada em gencitabina ou fluorouracil
- ECOG 0 ou 1
- Lesão mensurável conforme definido pelo RECIST
- Função hematológica, hepática e renal adequada

Randomizados 2:1 (n=187)

Ivosidenibe 500mg
1x/dia (n=126)

Placebo (n=61)

CCA: colangiocarcinoma; mIDH1: mutação IDH1; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*



Estudo ClarIDHy: Metodologia

- ≥ 18 anos
- CCA avançado, confirmado histologicamente, com mIDH1
- Expectativa de vida ≥ 3 meses
- Até dois regimes de tratamento anteriores para doença avançada (irressecável ou metastática), com quimioterapia baseada em gencitabina ou fluorouracil
- ECOG 0 ou 1
- Lesão mensurável conforme definido pelo RECIST
- Função hematológica, hepática e renal adequada

Randomizados 2:1 (n=187)

Ivosidenibe 500mg
1x/dia (n=126)

*Crossover: pacientes que apresentaram progressão radiológica da doença, segundo avaliador

Placebo (n=61)

*Os autores utilizaram modelo de tempo de falha estrutural com preservação de classificação (*rank-preserving structural failure time* - RPSFT) para estimar o efeito do tratamento corrigido pelo cruzamento e reconstruir a curva de sobrevivência

Estudo ClarIDHy: Metodologia

- ≥ 18 anos
- CCA avançado, confirmado histologicamente, com mIDH1
- Expectativa de vida ≥ 3 meses
- Até dois regimes de tratamento anteriores para doença avançada (irressecável ou metastática), com quimioterapia baseada em gencitabina ou fluorouracil
- ECOG 0 ou 1
- Lesão mensurável conforme definido pelo RECIST
- Função hematológica, hepática e renal adequada

Randomizados 2:1 (n=187)

Ivosidenibe 500mg
1x/dia (n=126)

Placebo (n=61)

Desfecho primário

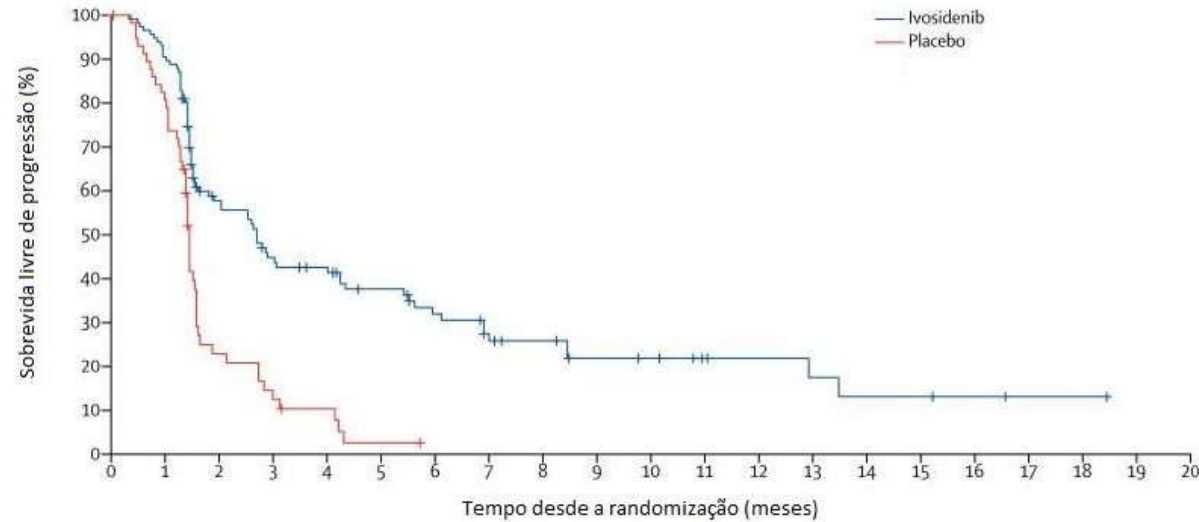
- Sobrevida livre de progressão (central independente)

Desfechos secundários

- Sobrevida global
- Duração e tempo de resposta
- Qualidade de vida
- Segurança



Estudo ClarIDHy: Resultados



Ivosidenib	124	105	54	40	36	28	22	16	14	10	9	6	5	4	3	3	2	1	1	0	...
	(0)	(8)	(24)	(26)	(28)	(32)	(34)	(36)	(38)	(40)	(41)	(44)	(45)	(45)	(45)	(45)	(46)	(47)	(47)	(48)	...
Placebo	61	46	11	6	4	1	0
	(0)	(4)	(9)	(9)	(10)	(10)	(11)

Adaptado de Abou-Alfa et al., 2020

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

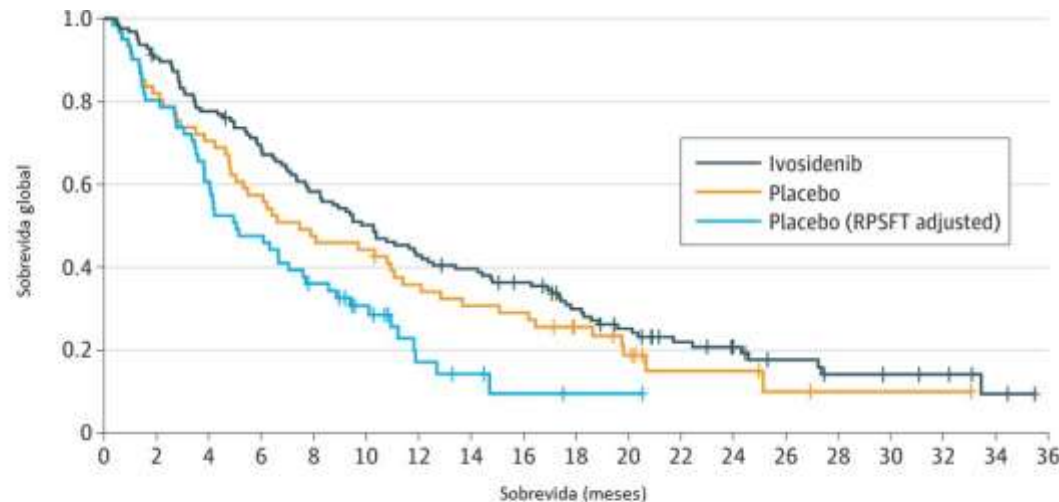
Estudo ClarIDHy: Resultados

Eventos adversos	Ivosidenibe (n=121)	Placebo (n=59)
Evento adverso grau ≥ 3 mais comum em ambos os grupos: ascite	9 (7%)	4 (7%)
Eventos adversos graves	36 (30%)	13 (22%)
Eventos adversos emergentes do tratamento que exigiram redução da dose	4 (3%)	0
Eventos adversos emergentes do tratamento que levaram à descontinuação	7 (6%)	5 (8%)

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



Estudo ClarIDHy: Resultados



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

Adaptado de Zhu et al., 2021

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



Resultados: Avaliação do risco de viés

<u>Experimental</u>	<u>Comparador</u>	<u>Desfecho</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Geral</u>	
Ivosidenibe	Placebo	Sobrevida livre de progressão							Baixo risco de viés
Ivosidenibe	Placebo	Sobrevida global							Algumas preocupações
Ivosidenibe	Placebo	Qualidade de vida							Alto risco

D1	Processo de randomização
D2	Desvio da intervenção pretendida
D3	Dados faltantes
D4	Mensuração do desfecho
D5	Seleção de resultados reportados



Resultados: Avaliação da qualidade da evidência

Ivosidenibe comparado a Placebo para colangiocarcinoma					
Paciente ou população: Pacientes com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático com a mutação IDH1					
Intervenção: Ivosidenibe					
Comparação: Placebo					
Desfechos	Nº de participantes (estudos) Seguimento	Certeza da evidência (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com Placebo	Diferença de risco com Ivosidenibe
Sobrevida livre de progressão (SLP) seguimento: 6 meses	185 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a	HR 0.37 (0.25 para 0.54) [Progressão livre de doença]	Baixo	
				1 por 1.000 ^b	76 mais por 1.000 (23 mais para 176 mais)
Sobrevida Global (SG) seguimento: 6 meses	185 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a	HR 0.46 (0.28 para 0.75) [Sobrevida Global]	Baixo	
				5 por 1.000 ^c	84 mais por 1.000 (14 mais para 225 mais)
Qualidade de vida avaliado com: EORTC QLQ-C30 Escala de: 0 para 100 seguimento: 1 meses	82 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,d,e}	-	A média qualidade de vida variou de - 13,1 pontos	MD 9.8 pontos mais alto (2.8 mais alto para 16.7 mais alto)
^a O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference					



Discussão

- Aumento na sobrevida livre de progressão
- Aumento na sobrevida global (após ajuste do efeito *crossover*)
- Perfil favorável de segurança e tolerabilidade
- Evolução para desfecho desfavorável é elevada

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

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

Internal



Discussão

- Dados para avaliação da qualidade de vida
- Ausência de grupo controle com quimioterapia padrão
- Desenvolvimento de resistência ao ivosidenibe após aquisição de mutação oncogênica IDH2 ou mutação secundária IDH1 resistente

Lamarca et al; 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;22(5):690-701

Cleary et al. Secondary IDH1 resistance mutations and oncogenic IDH2 mutations cause acquired resistance to ivosidenib in cholangiocarcinoma. NPJ Precis Oncol. 2022;6(1):61

Internal



Discussão

Agenda para futuras pesquisas

- **Segunda linha de tratamento:** Ivosidenibe + Nivolumabe (NCT04056910) e Ivosidenibe + Nivolumabe + Ipilumabe (NCT05921760)
- **Primeira linha de tratamento:** Ivosidenibe + durvalumabe (NCT 06501625) e Ivosidenibe + Cis/Gem (NCT04088188)
- **IDH1/IDH2 - dupla inibição:** HMPL-306 (NCT04762602)
- **Ensaio em andamento testando a segurança e a eficácia de outros inibidores de IDH:** Safusidenibe, BYA143602, IDH305, FT21012 e AG-881 (NCT05814536, NCT02481154, NCT02746081, NCT02381886 e NCT03684811)



Agências de ATS

Agência	País	Posicionamento
AHRQ	USA	Não avaliado
AHTA	Austrália	Não avaliado
AITHA	Áustria	Não avaliado
HTW	País de Gales	Não avaliado
NICE	Reino Unido	Parecer positivo (com acordo comercial)
Scottish Medicines	Escócia	Parecer Positivo
Haute Autorité de Santé	França	Parecer Positivo
HIRA	Coréia do Sul	Parecer positivo



Avaliação econômica e Impacto Orçamentário



Avaliação de custo-efetividade

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

Ivosidenibe

Placebo

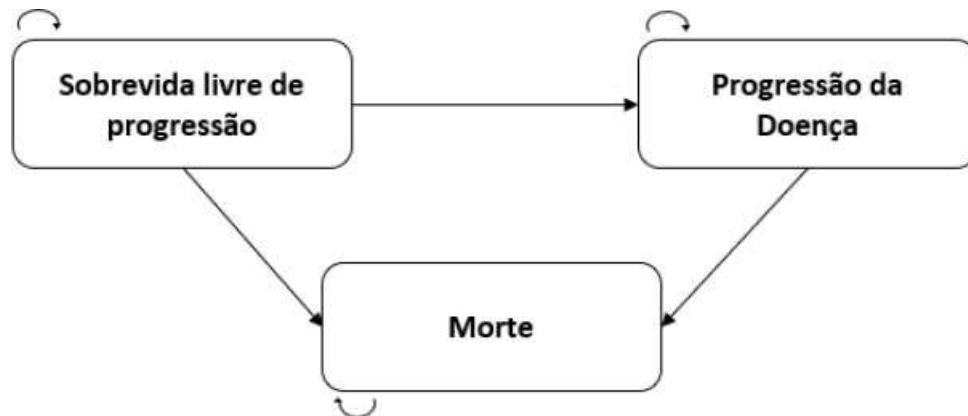


Figura do material do proponente

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



Modelo de custo-efetividade

Pontos de atenção



Comparador escolhido: Atualmente a segunda linha de tratamento para os pacientes com CCA inclui o FOLFOX. Este comparador ativo não foi considerado, nem mesmo em análises de cenário



Utilidades: Não foram feitos ajustes das utilidades para a população brasileira conforme recomendado pela diretriz da REBRATS³



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

- 12% dos pacientes continuaram uso da medicação após progressão da doença (*Abou-alfa 2020*) – Não previsto em protocolo

Potencial de implementação inadequada



Modelo de custo-efetividade

Resultados

Estratégia	Efetividade (AV)	Efetividade (AVAQ)	Anos de vida ganhos	AVAQ Incrementais	Custo (R\$)	Diferença de custo (R\$)
Placebo	0,46	0,69	-	-	24.022	-
Ivosidenibe	0,96	1,41	0,72	0,50	662.749	638.727

RCEI: R\$ 1.285.673 por AVAQ

RCEI: R\$ 884.141 por ano de vida ganho



Análises de sensibilidade

Grande impacto da sobrevida na RCEI

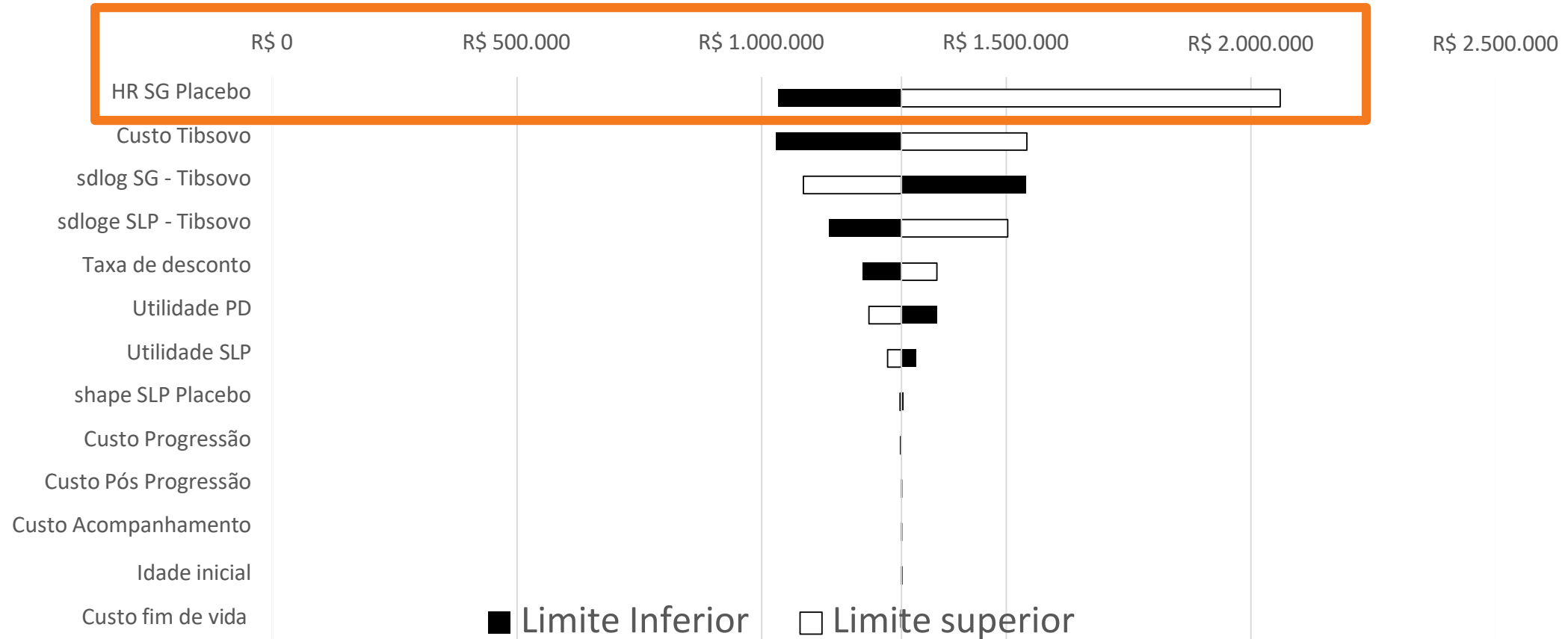


Figura do material do proponente

Análises de sensibilidade

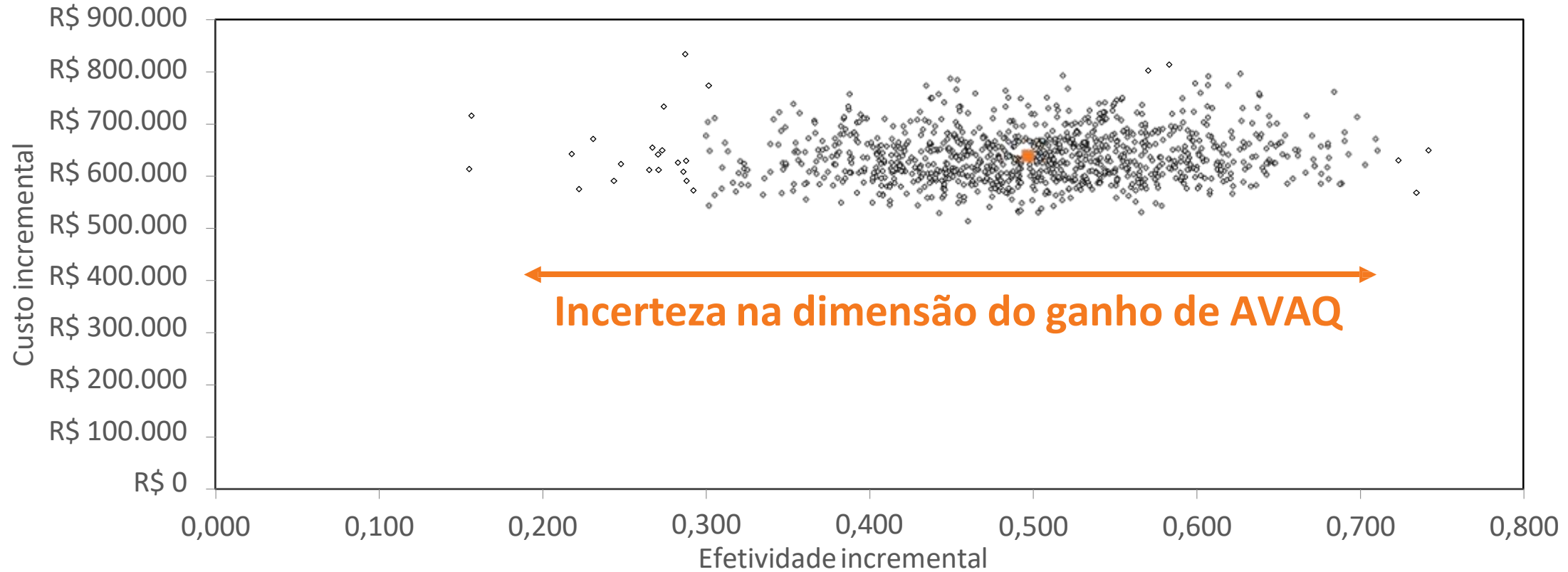


Figura do material do proponente

Avaliação de impacto orçamentário

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

PF 18%: R\$ 104.783,15 (60 comprimidos 250mg)

Não incorpora custos de seguimento

Não incorpora custos com teste genético



Impacto orçamentário

Pontos de atenção



Consideramos que a difusão agressiva é mais próxima da realidade, por tratar-se de uma terapia direcionada para doença grave para a qual não existe terapia equivalente

Ano	Difusão conservadora	Difusão agressiva
1	5%	10%
2	15%	25%
3	25%	40%
4	35%	55%
5	45%	70%

36 pacientes

59 pacientes

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Conservadora	R\$ 681,090	R\$ 2,962,744	R\$ 4,937,906	R\$ 7,151,450	R\$ 9,194,721	R\$ 24,927,911
Agressiva	R\$ 1,975,162	R\$ 4,937,906	R\$ 7,900,650	R\$ 11,237,993	R\$ 14,302,900	R\$ 40,354,611

NATSUB

Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde

Impacto orçamentário

Pontos de atenção



Estimativa dos pacientes elegível feito a partir de dados epidemiológicos não brasileiros;



Não avaliada a incerteza relacionada a estes parâmetros em análises de sensibilidade

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

Número de pacientes elegíveis

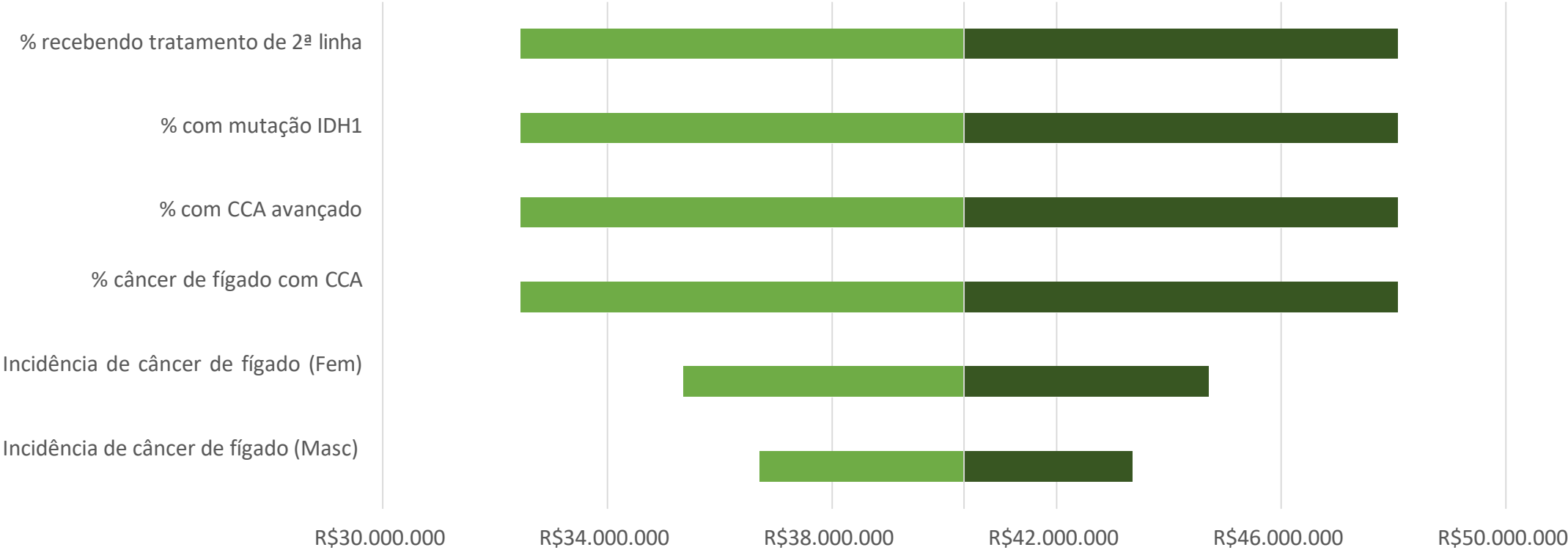
Ano	População elegível ^a
1	29
2	29
3	29
4	30
5	30



Impacto orçamentário

Variação (± 20%)

Análise de sensibilidade determinística



Obstáculos para implementação

Necessidade de teste genético para selecionar a mutação

- Pactuação do fornecimento do teste para a saúde suplementar deve ser observado: por quanto tempo o proponente irá fornecer?

Diante do potencial de difusão inadequada no sistema de saúde suplementar, faz-se necessária definição de DUT detalhada que contemple:

- Os critérios de inclusão do estudo ClarIDHy
 - ECOG 0-1
 - Expectativa de vida ≥ 3 meses
 - Mutação no gene IDH R132;
- A recomendação de interrupção do tratamento, caso seja detectada progressão e doença (uso não previsto em protocolo e para qual a evidência é insuficiente)



Conclusão

- O ivosidenibe é efetivo para o tratamento de CCA em relação ao placebo para ganho de sobrevida, com toxicidade relativamente favorável;
- O benefício em termos de qualidade de vida é incerto;
- A dimensão do ganho em anos de vida ajustados para qualidade é incerta;
- O custo do ivosidenibe é extremamente elevado e desproporcional ao benefício gerado, o que deve ser observado em futuras negociações e na decisão de incorporação no Rol



Parecer

A Unimed do Brasil posiciona-se desfavorável a incorporação.



nats.ub@unimed.coop.br



NATS
Núcleo de
Avaliação de
Tecnologia
em Saúde
UB

UAT 148

IVOSIDENIBE PARA O TRATAMENTO DO COLANGIOCARCINOMA

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

36ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

23/01/2025

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

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

P (população)	Adultos com CCA localmente avançado ou metastático, com mutação no gene IDH1 R132 que foram previamente tratados com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica.
I (intervenção)	Ivosidenibe
C (comparadores)	Esquemas quimioterápicos contemplados no âmbito da saúde suplementar
O (desfecho)	-Primários: sobrevida global (SG); sobrevida livre de progressão (SLP); eventos adversos graves -Secundários: quaisquer eventos adversos; taxa de resposta completa (TRC); qualidade de vida (QV)
T (tipos de estudos)	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).

- ❑ Conforme o Relatório de Análise Crítica - RAC, foram descritos os resultados do estudo pivotal, um ECR de fase III, o **estudo ClarIDHy** ((Abou-Alfa et al, 2020), e de uma publicação apresentando dados de seguimento (mesma população sob acompanhamento sem entrada de novos participantes) do estudo ClarIDHy (Zhu et al, 2021).
- ❑ **O ClarIDHy comparou ivosidenibe versus placebo** no cenário de pacientes (N= 185) com colangiocarcinoma metastático ou irressecável com mutação IDH1 e que já tivessem passado por pelo menos uma linha de tratamento.
- ❑ Os pacientes receberam ivosidenibe 500mg ou placebo em ciclos de 28 dias. O 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).
- ❑ **O estudo teve como desfecho primário a sobrevida livre de progressão (SLP).**

- ☐ Houve a possibilidade de participantes do grupo placebo migrarem para o grupo intervenção (crossover). **Ocorreu importante crossover no estudo ClarIDHy**, 70,5% dos pacientes fizeram crossover para receber ivosidenibe *open-label*.
- ☐ **Também houve importante perda de seguimento no estudo ClarIDHy.** De acordo com o fluxograma do estudo de acompanhamento Zhu 2021, dos 180 participantes que foram randomizados e receberam tratamento, 154 (85,5%) descontinuaram o estudo (102 no grupo ivosidenibe e 52 no grupo placebo).
- ☐ **Não há estudos comparando diretamente Ivosidenibe com outras tecnologias alternativas disponíveis no âmbito da saúde suplementar.**

Estudo (NCT)	ClarIDHy [NCT02989857]
Publicação (Autor, ano)	Abou-Alfa, 2020
País, cenário	6 países 49 centros
Desenho	ECR fase 3 Randomizado para ivosidenibe <i>versus</i> placebo
População (n)	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.
Intervenção	Ivosidenibe (500mg oral 1x/dia, ciclos de 28 dias)
Comparador	Placebo
Desfechos e time point de avaliação	<p>Primário:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada por um centro independente de radiologia. <p>Secundário:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sobrevida global; Taxa de resposta objetiva (RECIST); Duração da resposta e tempo até a resposta; Sobrevida livre de progressão avaliada pelo pesquisador; Farmacocinética e farmacodinâmica; Qualidade de vida relacionada à saúde (EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BIL21); Qualidade de vida para avaliação econômica (EQ-5D-5L). <p><i>Time point: 12 e 24 meses</i></p>

Estudo (NCT)	ClarIDHy [NCT02989857]
Principais critérios de inclusão e exclusão	<p>Critérios de inclusão:</p> <p>≥ 18 anos</p> <p>Colangiocarcinoma histologicamente confirmado, avançado com mutação de IDH1.</p> <p>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.</p> <p>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>
Financiamento	<p>Agios Pharmaceuticals</p> <p>(elaboração do protocolo do estudo, coleta, análise e interpretação dos dados, e apoio para a escrita do artigo)</p>

❑ Para avaliar a qualidade metodológica do ECR ClarIDHy foi utilizada a ferramenta RoB versão 1.

ClarIDHy	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	+

Conforme a avaliação, em síntese, o estudo apresenta alto risco de viés em domínios como mascaramento de participantes e equipe (desfechos eventos adversos graves - EAG, quaisquer eventos adversos - QEA e qualidade de vida), mascaramento de avaliadores (desfechos EAG, QEA e qualidade de vida) e dados incompletos (EAG, QEA, taxa de resposta completa e qualidade de vida).

Adicionalmente, houve penalização do estudo ClarIDHy pela alta quantidade de perdas de participantes que afetaram os desfechos EAG, QEA, taxa de resposta e qualidade de vida.

❑ De acordo com o RAC, em síntese:

- **Sobrevida livre de progressão:** A mediana de SLP foi de 2,7 meses no grupo ivosidenibe versus 1,4 meses no grupo placebo (HR 0,37; IC 95% 0,25 a 0,54; alta certeza da evidência). A magnitude do benefício, diferença de 1,3 meses entre os grupos, deve ser considerada.
- **Sobrevida global:** Na análise primária, a mediana de SG foi de 10,3 meses no grupo ivosidenibe versus 7,5 meses no grupo placebo, sem significância estatística (HR 0,79; IC 95% 0,56 a 1,12; baixa certeza da evidência devido à imprecisão). A magnitude do benefício, diferença de 2,8 meses entre os grupos, deve ser considerada. Na análise ajustada para o crossover, a mediana de SG no grupo placebo foi de 5.1 meses (HR 0,49; IC 95% 0,34 a 0,70).
- **Qualidade de vida:** Pode haver um aumento médio de 7,4 pontos na escala EQ-5D-5L (DM 7,40; IC 95% 1,01 a 13,79). A certeza da evidência é baixa devido ao pequeno tamanho amostral e às limitações metodológicas. É importante ressaltar que o benefício clínico dessa diferença não está claro.

❑ De acordo com o RAC, em síntese(continuação):

- **Taxa de resposta completa:** 2,4% (3/124) participantes do grupo ivosidenibe e nenhum (0/61) do grupo placebo apresentaram taxa de resposta objetiva. O baixo número de eventos impossibilitou a análise de estimativa de efeito, o que impede conclusões robustas. A certeza da evidência foi baixa devido à imprecisão.
- **Eventos adversos:**
 - ❖ Pode aumentar o risco de eventos adversos graves (RR 1,47, IC 95% 0,88 a 2,47; baixa certeza da evidência). Foram observados eventos adversos graves em 35% (43/123) dos participantes no grupo ivosidenibe e 23,7% (14/59) no grupo placebo, sendo o mais frequente a ascite.
 - ❖ Quaisquer eventos adversos foram semelhantes entre os grupos. O ivosidenibe provavelmente tem pouco ou nenhum efeito no risco de quaisquer eventos adversos (RR 1,01; IC 95% 0,96 a 1,07; moderada certeza da evidência). Eventos adversos de qualquer grau relacionados ao tratamento ocorreram em 97,6% (120/123) dos participantes do grupo ivosidenibe e em 96,6% (57/59) do grupo placebo.

Ivosidenibe para pacientes adultos com colangiocarcinoma avançado ou metastático com mutação IDH1 R132, com pelo menos uma linha de tratamento sistêmica						
População: adultos com colangiocarcinoma avançado ou metastático com mutação IDH1 R132, com pelo menos uma linha de tratamento sistêmica						
Contexto: ambulatorial						
Intervenção: ivosidenibe						
Comparação: placebo						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC95%)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
	Risco com placebo	Risco com ivosidenibe				
Sobrevida global	820 por 1.000	742 por 1.000 (617 para 853)	HR 0,79 (0,56 a 1,12)	187 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^a	Ivosidenibe pode aumentar a 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 versus 7,5 meses no grupo placebo.
Sobrevida livre de progressão	820 por 1.000	469 por 1.000 (348 para 603)	HR 0,37 (0,25 a 0,54)	185 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Ivosidenibe aumenta a 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 versus 1,4 meses no grupo placebo.
Eventos adversos graves	237 por 1.000	349 por 1.000 (209 para 586)	RR 1,47 (0,88 a 2,47)	182 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^{b,c}	Ivosidenibe pode aumentar o risco de eventos adversos graves quando comparado ao placebo.
Quaisquer eventos adversos	966 por 1.000	976 por 1.000 (927 para 1.000)	RR 1,01 (0,96 a 1,07)	182 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	Provavelmente ivosidenibe tem pouco ou nenhum efeito no risco de quaisquer eventos adversos quando comparado ao placebo.
Taxa de resposta completa	-	-	-	185 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^d	3/124 participantes do grupo ivosidenibe e nenhum 0/61 do grupo placebo apresentaram taxa de resposta completa.
Qualidade de vida avaliado com: EQ-5D-5L (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 ^{b,e}	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.						
Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group						
Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito						
Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.						
Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.						
Muito baixa: há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada						
Explicações						
a. Imprecisão: intervalo de confiança contempla redução importante ou aumento do risco de morte (redução de dois níveis).						
b. 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).						

O desfecho SLP foi o único considerado como de alta certeza da evidência, porém a diferença observada da sobrevida livre de progressão entre os grupos ivosidenibe e placebo foi de 1,3 mês.

Para os demais desfechos a certeza da evidência foi impactada por limitações metodológicas (alto risco de viés de performance (alocação dos participantes), detecção (mascaramento) e atrito (perda de participantes)) e imprecisão.

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

Avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- **Tipo de estudo:** custo-efetividade e custo-utilidade
- **Comparadores:** placebo
- **Resultados:** R\$ 1,2 milhão por AVAQ / R\$ 884 mil por AVG
- **Elementos para cautela na interpretação dos resultados:** 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.

AIO recalculada pelo PARECERISTA na planilha padrão da ANS


- **População-alvo:** média anual de 29 pacientes
- **Comparador:** quimioterapia com platinas
- **Difusão:** Evolução de 10% a 95% em cinco anos – média anual de 16 pacientes tratados com a tecnologia
- **Impacto orçamentário incremental:**
 - R\$ 52,8 milhões acumulados em 5 anos (média anual de R\$ 10,6 milhões)
- **Considerações:**
 - Os PARECERISTAS optaram por incluir um novo comparador à análise, isto é, a associação de carboplatina e cisplatina.
 - Os PARECERISTAS consideraram conservadora a projeção para a participação no mercado adotada pelo PROPONENTE, considerando que, por ser um medicamento oral a aceitação do Ivosidenibe seria mais rápida.

- ❑ Trata-se de uma doença rara, com prognóstico desfavorável e com necessidades em saúde não atendidas. No cenário do colangiocarcinoma (CCA) localmente avançado ou metastático, tratado anteriormente com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica, com base nos achados do ECR de fase III ClarIDHy, as evidências científicas sugerem, então, que:
- O Ivosidenibe, uma terapia direcionada para a mutação IDH1, quando comparado ao placebo, aumenta a sobrevida livre de progressão – SLP (2,7 meses no grupo ivosidenibe versus 1,4 meses no grupo placebo, alta certeza da evidência), embora a magnitude do efeito deva ser considerada (diferença de 1,3 meses entre os grupos).
 - Na análise primária, quanto ao desfecho sobrevida global – SG, foi observada diferença (10,3 meses no grupo ivosidenibe versus 7,5 meses no grupo placebo) sem significância estatística (baixa certeza da evidência por imprecisão). A magnitude do efeito deve ser considerada (na análise primária, diferença de 2,8 meses entre os grupos).
 - Pode haver um aumento da qualidade de vida, mas há incertezas se os achados são clinicamente significativos (desfecho com baixa certeza da evidência).
 - O Ivosidenibe pode aumentar o risco de eventos adversos graves (risco relativo - RR 1,47, baixa certeza da evidência).


- ❑ É relevante considerar as limitações do estudo ClarIDHy: comparação com placebo; importantes crossover (70,5%) e perda de seguimento (85,5%); e estimativas afetadas por limitações metodológicas (alto risco de viés de performance, detecção e atrito) e imprecisão.
- ❑ No presente, não há estudos de comparação direta do ivosidenibe com outras alternativas terapêuticas disponíveis no âmbito da saúde suplementar.
- ❑ A avaliação econômica elaborada pelo proponente apresentou uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 1,2 milhão por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ) e R\$ 884 mil por ano de vida ganho (AVG), considerando como comparador o placebo. Já a análise de impacto orçamentário estimou um gasto no cenário de incorporação da tecnologia na ordem de R\$ 52,8 milhões acumulados em 5 anos (média anual de R\$ 10,6 milhões), para o atendimento a uma população média anual de 29 pacientes.



 DISQUE ANS
0800 701 9656

 Formulário eletrônico
www.gov.br/ans

 Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS


 Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105


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

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

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

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

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



36ª Reunião Técnica da COSAÚDE
23/01/2025

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANDREIA APARECIDA OLIVEIRA BESSA	FEBRARARAS
3	ANETE GAMA	ANS
4	ANNA SOUSA	ANS
5	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
6	ANTONIO PAZIN FILHO	CSI NATS HCFMRP
7	BEATRIZ AMARAL	ABRAMGE
8	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
9	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
10	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	COFEN
11	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
12	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
13	CLÁUDIO ABRAHÃO DO AMARAL	ABRA - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASMÁTICOS
14	CRISTINA GAMA	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
15	FABIANA FERNANDES SANTIAGO	ELI LILLY
16	FELIPE UMEDA VALLE	CAECS/ANS
17	FERNANDO CÉSAR VICENTE DE PAULA	CMB
18	FLAVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS
19	FRANCISCO CARDOSO	CFM
20	FRANCISCO JOSÉ DE FREITAS LIMA	UNIMED
21	GEISA LUZ	AFAG
22	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
23	IVANI FRANCISCO DE OLIVEIRA	CONSELHO FEDERAL DE PSICOLOGIA

24	JOAO PAULO DOS REIS NETO	UNIDAS
25	JULIANA FESTA DE VASCONCELLOS	SERVIER
26	LÉLIA MARIA DE ALMEIDA CARVALHO	UNIMED BH
27	LEONARDO MOTTA SOARES	ANS
28	LUANA FERREIRA LIMA	ABRASTA
29	LUCIANA HOLTZ DE CAMARGO BARROS	ONCOGUIA
30	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL
31	MARIANA MICHEL BARBOSA	UNIMED
32	MARTA SUNDFELD	ANS
33	MAURO DANIEL SPINA DONADIO	ONCOCLINICAS - SERVIER
34	MILENA PEREZ MAK	MEDICA CONVIDADA LILLY
35	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
36	PRISCILA TORRES	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
37	ROGÉRIO HOEFER	CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA
38	ROMULO MARQUES	FEBRARARAS
39	SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BRASIL/UNIMED BH
40	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
41	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE
42	WALACE DIAS FREITAS	MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO E ASSISTÊNCIA SOCIAL, FAMÍLIA E COMBATE À FOME (MDS).
43	WILLIAM NASSIB WILLIAM JUNIOR	SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA (SBOC)